	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0059558 (43) 공개일자 2012년06월08일
<hr/>		
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 413/12 (2006.01) C07D 489/04 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)	(71) 출원인 암비트 바이오사이언시즈 코포레이션 미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 소렌토 밸리 불러바드 4215	
(21) 출원번호 10-2012-7007076 (22) 출원일자(국제) 2010년08월18일 심사청구일자 없음	(72) 발명자 에이브러햄 씨니 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 소렌토 밸리 불러바드 4215	
(85) 번역문제출일자 2012년03월19일 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/045876 (87) 국제공개번호 WO 2011/022473 국제공개일자 2011년02월24일	홀러데이 마크 더블유 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 소렌토 밸리 불러바드 4215 (뒷면에 계속)	
(30) 우선권주장 61/235,316 2009년08월19일 미국(US)	(74) 대리인 제일특허법인	
<hr/>		
전체 청구항 수 : 총 25 항		
<hr/>		
(54) 발명의 명칭 바이아릴 화합물 및 이의 사용 방법		

**(57) 요약**

KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 매개 질환의 치료 화합물이 본원에 제공된다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법이 제공된다.

(72) 발명자

**리우 강**

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 소렌토 밸리  
불러바드 4215

**썬우 시민**

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 소렌토 밸리  
불러바드 4215

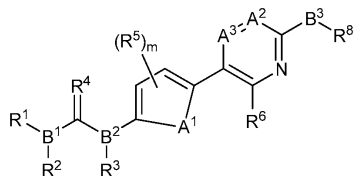
---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

$R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬, 시아노,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-R^uC(O)OR^x$  및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시 또는 아미노이고;

$R^4$ 는 O, S, N-CN 또는 N-NO<sub>2</sub>이고;

$B^1$ 은 N 또는 CR<sup>2a</sup>이고;

$B^2$ 은 N 또는 CR<sup>3a</sup>이고;

$R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 아미노이고;

$R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

$R^6$ 은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시알콕시알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

$B^3$ 은 O, NR<sup>7</sup> 또는 CR<sup>7a</sup>R<sup>7a</sup>이고;

$R^7$ 은 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

각각의  $R^{7a}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

$A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는 CR<sup>10</sup>이거나; 또는

b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 Q 기이고;

$R^7$  및  $R^8$ 은 각각 임의로, 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 6, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고;

Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고;

각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 또는 직접 결합이고;

각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 할로알킬, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

(i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

(ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로, 할로알킬, 알킬, 알켄일 또는 알킨일 기에 의해 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

$A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $NR^{9a}$ , S, O,  $CR^{9a}=CR^{9a}$ ,  $CR^{9a}=N$ ; 또는  $N=N$ 이고;

$A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$  이고;

각각의  $R^{9a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 아릴,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$  또는 알콕시이고;

$R^{10}$ 은 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 알콕시,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 비-아줄 헤테로아릴이고;

$R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이거나; 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이때 치환체는, 존재하는 경우, 할로, 알킬, 하이드록시 및 할로알킬로부터 선택되고;

$R^{9a}$  및  $R^{10}$ 은 각각 임의로, 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고;

n은 0 내지 2이고;

m은 0 내지 2이고;

이때 상기 화합물은

a)  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $R^1$ 이 페닐이고  $A^1$ 이  $CH=CH$ 이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니고;

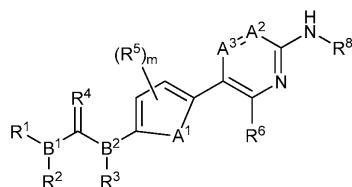
- b)  $R^1$ 이 티엔일이고  $B^1$ 이 CH이고  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $A^1$ 이 CH=CH이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니고;
- c)  $R^1$ 이 피라졸-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일 또는 피리딘일인 경우,  $B^2$ 는 CH가 아니고;
- d)  $R^1$ 이 피페라진일인 경우,  $B^1$ 은 CH가 아니도록 선택된다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 II]



상기 식에서,

$R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬 기는 임의로 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬 및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 할로알킬 또는 알킬이고;

$R^4$ 는 O 또는 S이고;

$B^1$ 은 N 또는  $CR^{2a}$ 이고;

$B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;

$R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이고;

$A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고;

$R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시이고;

$R^6$ 은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알콕시알킬, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시이고;

$A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는

b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체

는, 존재하는 경우, 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 Q 기이고;

$R^8$ 은 임의로, 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고;

Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고;

각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

(i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 사이클로알킬이거나; 또는

(ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

$A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;

$R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;

각각의  $R^{10}$ 은 독립적으로 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^u(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$  또는  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고;

n은 0 내지 2이고;

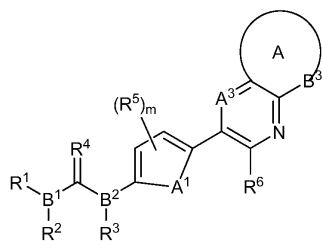
m은 0 내지 2이다.

### 청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 III]



상기 식에서,

$R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시 및 사이클로알킬 기는 임의로 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

$B^1$ 은 N 또는  $CR^{2a}$ 이고;

$B^2$ 은 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;

$R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로 또는 알킬이고;

$R^4$ 는 O 또는 S이고;

$A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S,  $CR^{9a}=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=N$ 이고;

$R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시이고;

$R^6$ 은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알콕시알킬, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시이고;

$B^3$ 은  $NR^7$ 이고;

$R^7$ 은 수소 또는 알킬이고;

고리 A는 임의로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 Q 기에 의해 치환되는 5 내지 7원 헤테로사이클릴이고;

각각의 Q는 임의로, 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고;

$A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;

$R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;

$R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 또는  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고,

여기서  $R^u$ 는 직접 결합 또는 알킬렌이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 수소이고;

각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

(i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

(ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로, 알킬, 할로알킬, 알켄일 또는 알킨일 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

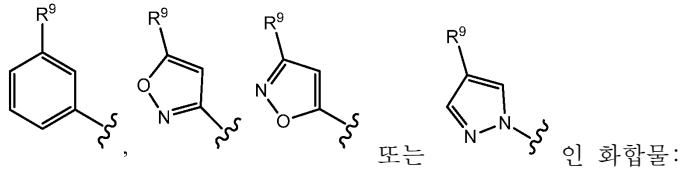
n은 0 내지 2이고;

m은 0 내지 2이다.

#### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이



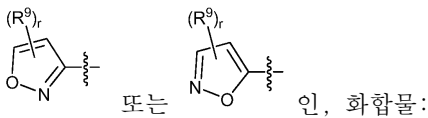
상기 식에서

$R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 할로알킬은 임의로 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.

#### 청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이



상기 식에서,

$R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 할로알킬은 임의로 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록실, 알콕시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.

#### 청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1 또는 2개의  $R^9$  기로부터 선택되고,  $R^9$ 은 할로 또는 알킬이며, 여기서 알킬은 임의로 할로 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되는, 화합물.

#### 청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^4$ 가 0인, 화합물.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^5$ 가 할로인, 화합물.

#### 청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^6$ 이 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시인, 화합물.

#### 청구항 10

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^8$ 이 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알켄일이고, 여기



서 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1 내지 5개, 또는 1 또는 2개의 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 또는 할로 기에 의해 치환되는, 화합물.

#### 청구항 11

제 1 항, 제 2 항 및 제 4 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 이 NH이고,  $R^8$ 이 수소인, 화합물.

#### 청구항 12

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^8$ 이,  $A^2$ 와 함께, 임의로 알킬, 하이드록시알킬 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물.

#### 청구항 13

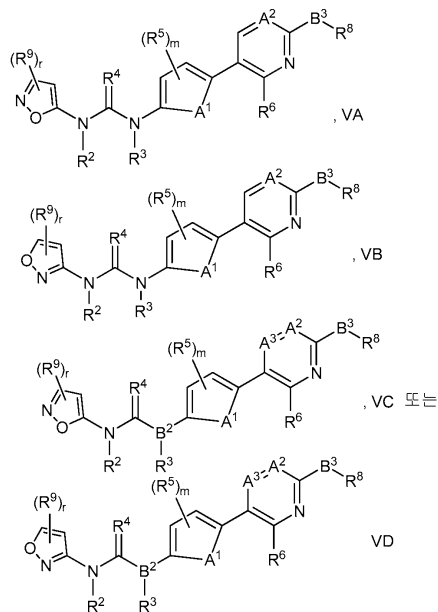
제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

$A^1$ 이 N=CH, CH=CH 또는 CH=N인, 화합물.

#### 청구항 14

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 VA, VB, VC 또는 VD의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

$A^1$ 은 N=CR<sup>9a</sup>, S, CR<sup>9a</sup>=N 또는 CR<sup>9a</sup>=CR<sup>9a</sup>이고;

$R^2$ 는 수소 또는 알킬이고;

$B^3$ 는 N 또는 CR<sup>3a</sup>이고;

$R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;

$R^3$ 는 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

$R^4$ 는 O 또는 S이고;

$R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

$R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

$B^3$ 은 O, NH 또는  $CH_2$ 이고;

$A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 또는 헤테로사이클릴알켄일이고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 또는 2개의 알킬, 하이드록시, 아미노, 알킬설폰일 또는 할로 기에 의해 치환되고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는

b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은,  $A^2$ 와 함께, 임의로 알킬, 하이드록시알킬 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

$R^9$ 는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

$R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

$R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 아미도, 시아노,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$  또는  $-R^uOR^xOR^x$ 이고,

$R^u$ 는 알킬렌이고,

$R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

$R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 각각 임의로 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로 또는 알킬에 의해 치환되고;

$A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10a}$ 이고;

$R^{10a}$ 는 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

$n$ 은 0 내지 2이고;

$m$ 는 0 또는 1이고;

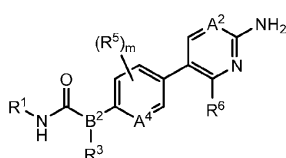
$r$ 은 1 또는 2이다.

## 청구항 15

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식 XII의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 XII]



상기 식에서,

$R^1$ 은 치환된 아이속사줄릴이고, 여기서 치환체는 1 또는 2개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고, 제 2의 임의적인  $R^9$  기는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 알콕시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 기에 의해 치환되고;

$B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$  이고;

$R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;

$R^3$ 은 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

$A^4$ 는 N 또는  $CR^{9a}$  이고;

$R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

$A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$  이고;

$R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

m은 0 또는 1이고;

$R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노 또는 아미도이다.

## 청구항 16

제 1 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,

1-[4-(6-아미노-5-시아노피리딘-3-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-피리도 [3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(3-(2-하이드록시에틸)-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3, 2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(5-시아노-6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-{4-[6-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리딘-3-일]-페닐}우레아,

1-(4-(6-아미노-5-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)우레아,

1-(4-(6-아미노-2,4-다이메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,

1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)우레아,

1-(4-(6-아미노-5-(모폴리노메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,

1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-우레아,

1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-클로로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,

1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-클로로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 1-(6'-아미노-[3,3']바이피리딘일-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)아세트아마이드,  
 1-(5-(6-아미노피리딘-3-일)티오펜-2-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,5-다이플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀-7-일)페닐)우레아,  
 1-(4-(6-아미노-5-((2-하이드록시에톡시)메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 1-(4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 1-(4-(6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 1-(6'-아미노-2'-메틸-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 1-(6'-아미노-4'-메틸-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,  
 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(2-플루오로-4-(6-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,  
 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(6-(3-모폴리노프로필아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,  
 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(6-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,  
 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(6-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-1-메틸우레아,  
 5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-일)우레아,  
 5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레아,  
 5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)우레아,  
 5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)우레아,  
 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설펜에이트,  
 1-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레아,  
 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설펜에이트,  
 1-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)-3-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,  
 4,4-(2-(5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설펜에이트,  
 1-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-일)-3-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,  
 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아

미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설폰에이트,

1-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,

1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아,

1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,

1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아,

1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,

1-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-5-일]-페닐}우레아,

N-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드,

1-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에톡시)-피리미딘-5-일]-페닐}-우레아,

1-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-메톡시-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아,

1-(4-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,

1-[4-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(모폴리노메틸)피리미딘-5-일)페닐)우레아,

1-[5-(2-플루오로-1-플루오로메틸-1-메틸에틸)아이속사졸-3-일]-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)피리미딘-5-일]페닐}우레아,

1-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-5-일]-페닐}-3-[5-(1-트라이플루오로메틸-사이클로프로필)-아이속사졸-3-일]우레아,

1-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)-3-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,

1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(3-모폴리노프로필)피리미딘-5-일)페닐)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-5-일]-페닐}우레아,

1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{5-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)피리미딘-5-일]-피리딘-2-일}우레아,

1-(5-(2-(3급-부틸아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(5-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-[5-(2-사이클로프로필아미노피리미딘-5-일)-피리딘-2-일]-우레아,

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(5-(2-(아이소프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)우레아,

N-(5-(2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드,

N-(5-(2-(아이소프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드,

1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,

1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-3-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)우레아,

1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)우레아,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)프로판아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-((2-모폴리노에틸)아미노)피리미딘-5-일)페닐)아세트아마이드,  
 2-(6'-아미노-[3,3'-바이피리딘]-6-일)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(5-(2-아미노피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-메톡시에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(3급-부틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드와 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드의 혼합물(1:1),  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-메틸설포닐)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-시아노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 N-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)-2-(4-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)우레아,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 1-(6'-아미노-[3,3'-바이피리딘]-6-일)-3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아,  
 1-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-((2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아,  
 2-(4-(5-아미노-6-메틸피라진-2-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 3-아미노-6-(4-(2-((5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피라진-2-카복시아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일리덴)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)-2-(4-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)우레아,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-(3-메틸옥세탄-3-일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아

세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-2-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-5-메톡시피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3-다이하이드로옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)페닐)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-사이클로부틸아이속사졸-5-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)페닐)아세트아마이드,

2-(6'-아미노-5-플루오로-[3,3'-바이피리딘]-6-일)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-4-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-2,5-다이플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(6'-아미노-[2,3'-바이피리딘]-5-일)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

2-(4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,



2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-메톡시피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(5-아미노-3-메틸피라진-2-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2-시아노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 (1-(3-(2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)아세트아미도)아이속사졸-5-일)사이클로프로필)메틸 아세테이트,  
 2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-4-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-아미노-2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(5-아미노-3,6-다이메틸피라진-2-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-(3급-부틸티오)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-(3급-부틸설펜일)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-2,5-다이플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2,2-다이플루오로아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-5-(3급-부틸설펜일)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-메틸-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-하이드록시아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-(메틸설펜일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-아이소프로필아이속사졸-3-일)아세트아마이드,  
 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[2,3-e] [1,4]다이아제핀-7-일)페닐)아세트아마이드,  
 2-(4-(6-((2-(메틸설펜일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

N-(5-(3-급-부틸)아이속사줄-3-일)-2-(4-(6-옥소-5,6-다이하이드로-1,5-나프티리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,  
2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)아세트아마이드, 및  
N-(5-(3-급-부틸)아이속사줄-3-일)-2-(4-(4-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-7-일)페닐)아세트아마이드.

#### 청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 18

치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환, 염증성 병태, 자가면역 질환 및 암으로부터 선택되는 질환의 치료 방법.

#### 청구항 19

제 18 항에 있어서,

상기 질환이 KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제에 의해 조절되는, 치료 방법.

#### 청구항 20

제 18 항에 있어서,

상기 질환이 정상형(wild type) 또는 변종(mutant) KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제에 의해 조절되는, 치료 방법.

#### 청구항 21

치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 질환 치료 방법으로서,

상기 질환이 골수 증식성 질환, 진성 적혈구증가증, 본태성 고혈소판증, 원발성 골수섬유증, 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 전신성 비만 세포증, 특발성 골수 섬유증, 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 이마티니부 내성 CML, 급성 골수성 백혈병, 급성 거핵 아구 백혈병, 골수종, 두경부암, 전립선암, 유방암, 난소암, 흑색종, 폐암, 뇌암, 췌장암, 신장암, 면역 결핍, 자가 면역 질환, 조직 이식 거부 반응, 이식편 대 숙주 질환, 창상, 신장 질환, 다발성 경화증, 갑상선염, 1 형 당뇨병, 유육종증, 건선, 알레르기성 비염, 염증성 장 질환 예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염, 전신 홍반성 낭창, 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 골다공증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 비만 세포 백혈병, 골수 이형성 증후군, 정상피종, 미분화세포종, 소화관 간질 종양, 및 패혈증으로부터 선택되는, 치료 방법.

#### 청구항 22

제 18 항에 있어서,

항-증식성 제제, 항-염증성 제제, 면역조절제 및 면역억제제로부터 선택되는 제 2의 약제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 23

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제를 조절하는 방법.

#### 청구항 24

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 염증성 질환, 염증성 병태, 자가면역 질환 및 암으로부터 선택되는 질환을 치료하기 위한, 화합물.

## 청구항 25

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항의 화합물의, 염증성 질환, 염증성 병태, 자가면역 질환 및 암으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한 용도.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 바이아릴 화합물에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 3형 수용체 티로신 키나아제 군의 조절인자이다. 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 FLT3 및/또는 CSF-1R 키나아제의 조절인자이다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 이의 사용 방법이 제공된다. 본원에서 제공된 화합물은 FLT-3 및/또는 CSF-1R 키나아제 활성화와 관련된 질환 또는 장애, 또는 이와 같은 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 유용하다.

[0002] 관련 출원

[0003] 본원은 2009년 8월 19일자로 출원된 미국 임시 출원 제 61/235,316 호를 우선권으로 주장한다. 이 출원의 개시내용 전문을 본원에 참고로 인용한다.

### 배경기술

[0004] 단백질 키나아제(PK)는 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기에 위치하는 하이드록시 기의 인산화를 촉매하는 효소이다. 수용체 티로신 키나아제(RTK)는 세포 신호전달에서 중요한 역할을 하고 세포 증식, 생존, 혈관생성, 침투 및 전이를 비롯한 다양한 암 관련 과정에 관여하는 단백질 키나아제의 하위 분류군이다. PDGFR  $\alpha$ , PDGFR  $\beta$ , FLT3, Kit, VEGFR 및 CSF1R 수용체들을 포함하는 3형 수용체 티로신 키나아제 군으로 알려진 RTK 부류는 다양한 증식성 및 염증성 질환과 관련되어 있다.

[0005] CSF-1R(대식세포 군락 자극 인자 수용체(M-CSFR)라고도 함)은 대식세포 군락 자극 인자(M-CSF 또는 CSF-1)에 대한 수용체이다. CSF-1 리간드와 그 수용체의 결합은 이합체화 및 수용체의 자동-인산화를 유발하고 PI3K/Akt 및 질소 활성화 단백질 키나아제 MAPK 경로를 포함하는 하위 신호전달 경로의 활성화를 이끈다. CSF-1R의 활성화는 단핵구/대식세포 계열 세포들의 증식, 생존, 운동성 및 분화를 유발하고, 그에 따라 정상 조직 발달 및 면역 방어 역할을 담당한다. CSF-1R의 활성화는 또한 과골세포 전구체의 증식 및 분화를 유발하고 뼈 재흡수 과정에 영향을 준다.

[0006] CSF-1R 및/또는 이의 리간드의 이상 발현 및 활성화는 인간 골수성 백혈병, 전립선암, 유방암, 난소암, 자궁 내막암 및 기타 다양한 암에서 발견되었다. 이들 중 몇몇 암에서 CSF-1R의 과발현이 예후에 연관성이 있다는 연구가 많이 있다. 또한, CSF-1/CSF-1R 신호전달은, 종양 혈관생성, 침투 및 진행에서 상당한 역할을 하는 것으로 생각되는 종양-관련 대식세포의 조절에서 핵심적인 역할을 한다(문헌[E. Sapi, *Exp Biol Med*, 2004, 229:1-11]).

[0007] PDGFR 군의 또 다른 구성원인 Flt3(Flk2라고도 함)은 조혈 줄기세포의 증식 및 분화에 중요한 역할을 하고 이러한 수용체의 활성화 변종 또는 과발현은 AML에서 발견된다(문헌[Heinrich Mini-Reviews in Medicinal Chemistry (2004) 4(3):255-271, Kiyoi *et al. Int J Hematol* (2005) 82:85-92 참조). 12개 이상의 공지된 Flt3 억제제가 개발되어 일부는 AML에 대한 유망한 임상 효과를 나타내었다(문헌[Lev *et al. Int J Hematol.* (2005) 82: 100-107] 참조). 또한, Flt3 수용체는 수지상 세포 전구 세포의 대부분에서 발현되고, 상기 수용체의 자극은 상기 전구 세포의 수지상 세포(DC)로의 증식과 분화를 일으킨다. 수지상 세포는 자기 반응성 면역 반응을 포함한 T-세포 매개 면역 반응의 주요 개시제이기 때문에, Flt3 억제는 DC-매개 염증성 및 자가면역 반응을 하향조절하는 기작이다. 한 연구는 Flt3 억제제 CEP-701가 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE), 다발성 경화증의 마우스 모델에서 미엘린 손실을 줄이는 데 효과적임을 보여주고 있다(문헌[Whartenby *et al. PNAS* (2005) 102: 16741-16746] 참조). 높은 수준의 Flt3 리간드는 랑게르한스 세포 조직구증 및 전신성 홍반성 낭창 환자의 혈청에서 확인되는데, 이는 또한 Flt3 신호전달이 이들 자가면역 질환에서 수지상 세포 전구 세포의 조절이상과 관련 있음을 나타내고 있다(문헌[Rolland *et al. J Immunol.* (2005) 174:3067-

3071] 참조).

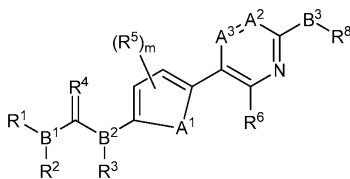
[0008] CSF-1R 및/또는 FLT-3 키나아제를 억제하는 소분자, 특히 CSF-1R 및/또는 FLT-3 매개 질환의 치료에 유용한 화합물을 계속 식별해낼 필요가 있다.

## 발명의 내용

[0009] 본원에서는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포집 화합물(clathrate)이 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 조절인자로서의 활성을 갖는다. 상기 화합물은 정상형 및/또는 변종 KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제를 비롯한 KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제의 활성을 조절하기 위한 의약적 치료, 약학 조성물 및 방법에 유용하다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 조절인자로서의 활성을 갖는다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 방법에 사용되는 화합물은 하기 화학식 I을 갖는다.

[0010] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공된다:

[0011]                      [화학식 I]



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014]  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 알콕시알킬, 아릴, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬, 시아노,  $-R^uN(R^v)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-R^uC(O)OR^x$  및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0015] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시 또는 아미노이고;

[0016] R<sup>4</sup>는 0, S, N-CN 또는 N-NO<sub>2</sub>이고;

[0017] B<sup>1</sup>은 N 또는 CR<sup>2a</sup>이고;

[0018] B<sup>2</sup>는 N 또는 CR<sup>3a</sup>이고;

[0019] R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup>는 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시 또는 아미노 이고;

[0020] R<sup>5</sup>는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, -R<sup>u</sup>(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>), 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0021] R<sup>6</sup>은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시알콕시알킬, -R<sup>u</sup>N(R<sup>v</sup>)(R<sup>z</sup>), 아릴, 헤테로사이클릴 또

는 헤테로아릴이고;

[0022]  $B^3$ 은 0,  $NR^7$  또는  $CR^{7a}R^{7a}$ 이고;

[0023]  $R^7$ 은 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0024] 각각의  $R^{7a}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0025]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0026] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나;

[0027] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;

[0028]  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 임의로 1 내지 6, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0029] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;

[0030] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 또는 직접 결합이고;

[0031] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 할로알킬, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0032] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

[0033] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

[0034] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 1개 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로, 할로알킬, 알킬, 알켄일 또는 알킨일 기에 의해 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0035]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $NR^{9a}$ , S, O,  $CR^{9a}=CR^{9a}$ ,  $CR^{9a}=N$  또는  $N=N$ 이고;

[0036]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;

[0037] 각각의  $R^{9a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 아릴,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$  또는 알콕시이고;

[0038]  $R^{10}$ 은 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 알콕시,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0039]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이거나; 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는, 이들이 부착된 질소 원

자와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이때 치환체는, 존재하는 경우, 할로, 알킬, 하이드록시 및 할로알킬로부터 선택되고;

[0040] 각각의  $R^{9a}$ 는 임의로 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0041] 각각의  $R^{10}$ 은 임의로 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬로부터 선택되고;

[0042] n은 0 내지 2이고;

[0043] m은 0 내지 2이고;

[0044] 이때 상기 화합물은

[0045] a)  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $R^1$ 이 페닐이고  $A^1$ 이 CH=CH이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니고;

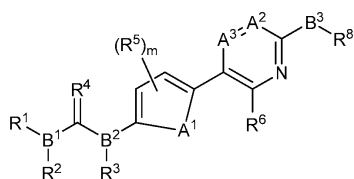
[0046] b)  $R^1$ 이 티엔일이고  $B^1$ 이 CH이고  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $A^1$ 이 CH=CH이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니고;

[0047] c)  $R^1$ 이 피라졸-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일 또는 피리딘일인 경우,  $B^2$ 는 CH가 아니고;

[0048] d)  $R^1$ 이 피페라진일인 경우,  $B^1$ 은 CH가 아니도록 선택된다.

[0049] 특정 실시양태에서, 하기 기 정의를 가진 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공된다:

[0050] [화학식 I]



[0051]

[0052] 상기 식에서,

[0053]  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 알콕시알킬, 아릴, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬, 시아노,  $-R^uN(R^v)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-R^uC(O)OR^x$  및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0054]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시 또는 아미노이고;

[0055]  $R^4$ 는 O, S, N-CN 또는 N-NO<sub>2</sub>이고;

[0056]  $B^1$ 은 N 또는 CR<sup>2a</sup>이고;

[0057]  $B^2$ 는 N 또는 CR<sup>3a</sup>이고;

- [0058]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0059]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0060]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시알콕시알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0061]  $B^3$ 은 O,  $NR^7$  또는  $CR^{7a}R^{7a}$ 이고;
- [0062]  $R^7$ 은 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0063] 각각의  $R^{7a}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0064]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0065] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나;
- [0066] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;
- [0067]  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 임의로 1 내지 6, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0068] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0069] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 또는 직접 결합이고;
- [0070] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 할로알킬, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0071] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0072] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0073] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 1개 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로, 할로알킬, 알킬, 알켄일 또는 알킨일 기에 의해 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0074]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $NR^{9a}$ , S, O,  $CR^{9a}=CR^{9a}$ ,  $CR^{9a}=N$  또는  $N=N$ 이고;
- [0075]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;



- [0076] 각각의  $R^{9a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 아릴,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$  또는 알콕시이고;
- [0077]  $R^{10}$ 은 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 알콕시,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 비-아줄 헤테로아릴이고;
- [0078]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이거나; 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이때 치환체는, 존재하는 경우, 할로, 알킬, 하이드록시 및 할로알킬로부터 선택되고;
- [0079]  $R^{9a}$  및  $R^{10}$ 은 각각 임의로 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0080]  $n$ 은 0 내지 2이고;
- [0081]  $m$ 은 0 내지 2이고;
- [0082] 이때 상기 화합물은
- [0083] a)  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $R^1$ 이 페닐이고  $A^1$ 이  $CH=CH$ 이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니고;
- [0084] b)  $R^1$ 이 티엔일이고  $B^1$ 이 CH이고  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $A^1$ 이  $CH=CH$ 이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니고;
- [0085] c)  $R^1$ 이 피라졸-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일 또는 피리딘일인 경우,  $B^2$ 는 CH가 아니고;
- [0086] d)  $R^1$ 이 피페라진일인 경우,  $B^1$ 은 CH가 아니도록 선택된다.
- [0087] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 I의 화합물의 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 I의 화합물의 수화물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 I의 화합물의 전구약물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 I의 화합물의 포접 화합물이다.
- [0088] 또한, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 전구약물 하나 이상을 유효 농도로 함유하고, 필요에 따라 하나 이상의 약학적 담체를 포함하는 적합한 경로 및 수단에 의해 투여용으로 제형화된 약학 조성물이 제공된다.
- [0089] 이와 같은 약학 조성물은 KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제에 의해 조절되거나 달리 영향을 받는 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상 또는 원인을 치료, 예방 또는 개선하는 데 효과적인 양을 전달한다. 이와 같은 질환 또는 장애는 비-제한적으로 암, 비-악성 증식 질환, 죽상경화증, 혈관성형 후 재협착, 섬유증성 질환, 면역 기능장애와 관련된 염증성 질환 또는 장애, 감염성 질환 및/또는 키나아제의 활성, 결합 또는 하위-세포 분포를 조절함으로써 치료, 예방 또는 관리될 수 있는 질환 또는 장애를 포함하고, 이때 이러한 방법은 이러한 치료, 예방 또는 관리를 필요로 하는 개체, 예를 들어 인간에게 치료 및 예방적 유효량의 본원에 제공된 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 질환 또는 장애는 본원에 추가로 기재되어 있다.
- [0090] 또한, 본원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 본원에 제공된 질환 및 장애의 치료를 위한 다른 약학적 활성제와 함께 사용하는 병용 요법이 본원에 제공된다.
- [0091] 하나의 실시양태에서, 이와 같은 추가적인 약학 제제는 하나 이상의 항암제, 증식 억제제, 소염제, 면역조절제 또는 면역억제제를 포함한다.
- [0092] 본원에 제공된 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 상기 제제 하나 이상과 동시



에 또는 이의 투여 전이나 후에 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물 및 하나 이상의 상기 제제를 함유하는 약학 조성물이 또한 제공된다.

[0093] 특정 실시양태에서, KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제, 예를 들어 정상형 및/또는 변종 KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제에 의해 조절되거나 달리 영향을 받는 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상 또는 원인을 치료, 예방 또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다.

[0094] 이러한 방법을 실시함에 있어서, 비경구, 경구 또는 정맥 전달을 비롯한 전신 전달, 또는 국부 또는 국소 적용을 위해 제형화된 화합물의 치료 유효 농도를 함유하는 유효량의 화합물 또는 조성물이 치료가 필요한 질환 또는 장애의 증상을 나타내는 개인에게 투여된다. 상기 양은 상기 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 개선 또는 제거하는 데 효과적이다.

[0095] 또한, 상기 약학 조성물의 하나 이상의 성분으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩(pack) 또는 키트(kit)가 제공된다. 필요에 따라, 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 처방된 형태의 고지문이 상기 용기에 붙어있을 수 있으며, 이러한 고지문은 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매의 상기 기관에 의한 승인을 반영하고 있다. 이러한 팩 또는 키트에는 투여 방식, 약물 투여 순서(예컨대, 별도로, 순차로 또는 동시에) 등에 관한 정보를 담은 라벨을 붙일 수 있다.

[0096] 본원 발명의 상기 및 다른 양태는 하기 상세한 설명을 참조하면 더욱 명백해질 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0097] KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 조절인자로서 활성을 갖는 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 또한, KIT, CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제에 의해 조절되는 질환의 치료, 예방 또는 개선 방법, 및 이와 같은 방법에 유용한 약학 조성물 및 제형이 제공된다. 이하에서는 이러한 방법 및 조성물을 상세히 설명한다.

[0098] A. 정의

[0099] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 분야 통상의 숙련자가 일반적으로 이해하고 있는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 인용된 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 다른 간행물 전문을 본원에 참고로 인용한다. 본원에서 한 용어에 대한 정의가 여러 개 있는 경우, 달리 언급이 없는 한 본 섹션에 있는 정의가 우선한다.

[0100] "알킬"은 탄소와 수소 원자만으로 이루어지고, 불포화 기를 함유하지 않고, 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 결합된 직쇄 또는 분지된 탄화수소 쇄 기, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(아이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1-다이메틸에틸(t-부틸) 등을 지칭한다.

[0101] "분지된 알킬"이라는 용어는 쇄 내에 하나 이상의 분지된 탄소를 함유하는 탄화수소 쇄를 나타내며, 최소 분지된 알킬은 아이소프로필이다. 분지된 알킬 기의 예는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$  및  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ 를 포함하나 이들에 국한되지 않는다.

[0102] "알켄일"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 하나 이상의 이중 결합을 함유하고, 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합 또는 이중 결합에 의해 분자의 나머지에 결합된 직쇄 또는 분지된 탄화수소 쇄, 예를 들면 에틸, 프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-다이엔일 등을 지칭한다.

[0103] "알킨일"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 하나 이상의 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합 또는 삼중 결합에 의해 분자의 나머지에 결합된 직쇄 또는 분지된 탄화수소 쇄, 예를 들면 에틴일, 프로프-1-인일, 부트-1-인일, 펜트-1-인일, 펜트-3-인일 등을 지칭한다.

[0104] "알콕시"는 화학식  $-\text{OR}$ (여기서, R은 알킬 또는 할로알킬이다)을 갖는 기를 지칭한다. "임의로 치환된 알콕시"는 화학식  $-\text{OR}$ (여기서, R은 본원에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬이다)을 갖는 기를 지칭한다.

[0105] "아민" 또는 "아미노"는 화학식  $-\text{NR}'\text{R}''$ (여기서, R' 및 R''는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이다)을 갖는 기를 지칭한다.

[0106] "아릴"은, 하나 이상의 고리가 방향족인 단환, 이환, 삼환, 사환  $\text{C}_6$  내지  $\text{C}_{18}$  고리 시스템을 포함하는 카보사이클릭 고리 시스템의 기를 지칭한다. 아릴은 완전히 방향족일 수 있으며, 그 예는 페닐, 나프틸, 안트라센

일, 아세나프틸렌일, 아줄렌일, 플루오렌일, 인텐일 및 피렌일이다. 아틸은 또한 비-방향족 고리와 함께 방향족 고리를 함유할 수 있으며, 그 예는 아세나펜, 인텐 및 플루오렌이다.

[0107] "사이클로알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 포화되고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 결합된 안정한 1가 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄화수소 기, 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 데칼린일, 노르보난, 노르보넨, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 지칭한다.

[0108] "아줄릴"은 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 5-원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리 시스템을 지칭한다. 아줄릴 고리의 예는 피라졸, 티아졸, 옥사졸, 다이아티아졸, 티아다티아졸, 다이아졸 및 트리아아졸을 포함한다.

[0109] "알킬렌"은 하나의 실시양태에서는 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖고, 또 다른 실시양태에서는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 분지된 또는 사이클릭, 특정 실시양태에서는 직쇄 또는 분지된 2가 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 또 하나의 실시양태에서, 알킬렌은 저급 알킬렌을 포함한다. 임의로는 알킬 기를 따라 하나 이상의 산소, 황(예컨대, S(=O) 및 S(=O)<sub>2</sub> 기), 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자(예컨대, -NR- 및 -N<sup>+</sup>RR- 기)가 삽입될 수 있으며, 여기서 질소 치환체(들)는 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, S(=O)<sub>2</sub>R' 또는 COR'(여기서, R'은 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, -OY 또는 -NYY'이고, 여기서 Y 및 Y'은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 임)이다. 알킬렌 기는 메틸렌(-CH<sub>2</sub>-), 에틸렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 프로필렌(-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-), 메틸렌다이옥시(-O-CH<sub>2</sub>-O-) 및 에틸렌다이옥시(-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-)를 포함하나 이들에 국한되지 않는다. "저급 알킬렌"이라는 용어는 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬렌 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌을 비롯한 저급 알킬렌이다.

[0110] "알켄일렌"은 특정 실시양태에서는 2 내지 약 20개의 탄소 원자, 다른 실시양태에서는 1 내지 12개의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄, 분지된 또는 사이클릭, 하나의 실시양태에서는 직쇄 또는 분지된 2가 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 또 하나의 실시양태에서, 알켄일렌 기는 저급 알켄일렌을 포함한다. 임의로는 알켄일렌 기를 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 삽입될 수 있으며, 여기서 질소 치환체는 알킬이다. 알켄일렌 기는 -CH=CH-CH=CH- 및 -CH=CH-CH<sub>2</sub>-를 포함하나 이들에 국한되지 않는다. "저급 알켄일렌"이라는 용어는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알켄일렌 기를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 알켄일렌 기는 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알켄일렌을 비롯한 저급 알켄일렌이다.

[0111] "알킨일렌"은 하나의 실시양태에서는 2 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖고, 또 다른 실시양태에서는 1 내지 12개의 탄소 원자 및 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 직쇄, 분지된 또는 사이클릭, 특정 실시양태에서는 직쇄 또는 분지된 2가 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 또 하나의 실시양태에서, 알킨일렌은 저급 알킨일렌을 포함한다. 임의로는 알킨일렌 기를 따라 하나 이상의 산소, 황 또는 치환되거나 비치환된 질소 원자가 삽입될 수 있으며, 여기서 질소 치환체는 알킬이다. 알킨일렌 기는 -C≡C-C≡C-, -C≡C- 및 -C≡C-CH<sub>2</sub>-를 포함하나 이들에 국한되지 않는다. "저급 알킨일렌"이라는 용어는 2 내지 6개의 탄소를 갖는 알킨일렌 기를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 알킨일렌 기는 3 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킨일렌을 비롯한 저급 알킨일렌이다.

[0112] "할로", "할로젠" 또는 "할라이드"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0113] "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬기, 특정 실시양태에서는 C<sub>1-6</sub> 알킬 기를 지칭한다. 이러한 기로는 클로로메틸, 트라이플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로프로필, 2-플루오로프로판-2-일, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, 1,3-다이플루오로-2-메틸프로필, 2,2-다이플루오로사이클로프로필, (트라이플루오로메틸)사이클로프로필, 4,4-다이플루오로사이클로헥실 및 2,2,2-트라이플루오로-1,1-다이메틸-에틸이 포함되나 이들에 국한되지 않는다.

[0114] "헤테로사이클릴"은 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3- 내지 15-원 비-방향족 고리를 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 헤테로사이클릭 고리 시스템 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있으며, 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고; 헤테로사이클릭 고리 시스템의 질소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있으며; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 헤테로사이클릭 고리 시스템은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 결

합되어 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 상기 헤테로사이클릭 라디칼의 예로는 모폴린일, 피페리딘일, 피페라진일, 피란일, 피롤리딘일 등이 포함된다.

[0115] "헤테로아릴"은 방향족인, 상기 정의한 바와 같은 헤테로사이클릭 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주 구조에 결합되어 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 상기 헤테로아릴 기의 예로는 퓨란일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 티아졸릴, 테엔일 등을 포함하나 이들에 국한되지 않는다.

[0116] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식  $-R_aR_c$ 의 기를 지칭하며, 여기서  $R_a$ 는 상기 정의한 바와 같은 알킬 기이고,  $R_c$ 는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클릭 기이고, 여기서 알킬 기  $R_a$ 는 헤테로사이클릭 기  $R_c$ 의 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합될 수 있다. 알킬 기 및 헤테로사이클릭 기는 임의로 본원에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0117] 본원에 사용된 "치환된 알킬", "치환된 아릴", "치환된 헤테로아릴" 및 "치환된 헤테로사이클릭"은 각각 하나 이상의 치환체, 특정 실시양태에서는 1 내지 3개 또는 4개의 치환체에 의해 치환되는 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 기를 지칭하며, 여기서 치환체는 본원에 정의된 바와 같이 일반적으로  $Q^1$ 으로부터 선택된다.

[0118] " $IC_{50}$ "은 본원에 기재된 임의의 시험관 또는 세포 기반 분석을 통해 측정되는 세포 성장 또는 증식과 같은 최대 반응의 50% 억제율을 달성하는 특정 시험 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 나타낸다.

[0119] "옥소"는 탄소 원자에 부착된  $=O$  기를 지칭한다.

[0120] "약학적으로 허용가능한 염"은 아민 염 예를 들어 비-제한적으로 N,N'-다이벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 다이에탄올아민 및 기타 하이드록시알킬아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, 1-과라-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸-벤즈이미다졸, 다이에틸아민 및 기타 알킬아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄; 알칼리 금속염 예를 들어 비-제한적으로 리튬, 칼륨 및 나트륨; 알칼리 토금속염 예를 들어 비-제한적으로 바륨, 칼슘 및 마그네슘; 전이 금속염 예를 들어 비-제한적으로 아연; 및 기타 금속염 예를 들어 비-제한적으로 인산수소나트륨 및 인산이나트륨; 및 또한 무기산의 염 예를 들어 비-제한적으로 하이드로클로라이드 및 설페이트; 및 유기산의 염 예를 들어 비-제한적으로 아세트레이트, 락테이트, 말리에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 부티레이트, 발러레이트 및 푸마레이트를 포함하나 이들로 국한되지 않는다.

[0121] 본원에 사용된 "수화물"이라는 용어는 달리 언급이 없는 한 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 물을 추가로 포함하는 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[0122] 본원에 사용된 "용매화물"이라는 용어는 달리 언급이 없는 한 본원에 제공된 화합물에 하나 이상의 용매 분자들이 회합하여 형성된 용매화물을 의미한다. "용매화물"이라는 용어는 수화물(예컨대, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.

[0123] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한"은 충분히 균질해서, 이와 같은 순수성을 평가하기 위해 당해 분야 숙련자에 의해 사용되는 박막 크로마토그래피(TLC), 겔 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 질량 스펙트럼분석과 같은 표준 분석 방법에 의해 결정시 쉽게 검출가능한 불순물이 없는 것처럼 보이거나, 또는 충분히 순수해서, 추가 정제에 의해 물질의 물리적 및 화학적 특성이 감지가능할 정도로 변경되지 않는 것을 의미한다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 제조하기 위한 화합물의 정제 방법은 당해 분야 숙련자들에게 공지되어 있다. 그러나, 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체이성질체들의 혼합물일 수 있다. 이러한 경우, 추가 정제는 화합물의 고유 활성을 증가시킬 수도 있다.

[0124] 본원에서 달리 특별한 언급이 없는 한, 치환은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 기의 임의의 원자 상에서 일어날 수 있는 것으로 이해된다.

[0125] 달리 특별한 언급이 없는 한, 화합물이 다른 호변이성질체, 구조이성질체 및/또는 입체이성질체 형태를 취하는 경우, 모든 다른 이성질체는 청구된 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들면, 화합물이 두 호변이성질체 형태 중 하나를 갖는 것으로 기재되는 경우, 두 호변이성질체 모두 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

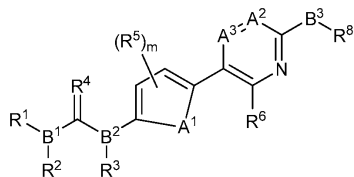
[0126] 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수하거나, 또는 입체이성질체 또는 부분입체이성질

체 혼합물일 수 있다.

- [0127] 본원에 제공된 화합물은 키랄 중심을 함유할 수 있는 것으로 이해해야 한다. 상기 키랄 중심은 (R) 또는 (S) 구조일 수 있거나 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 본원에 제공된 화합물의 키랄 중심은 생체내에서 에피머화될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 당해 분야 숙련자라면 화합물의 그의 (R) 형태로의 투여가, 생체내에서 에피머화되는 화합물의 경우, 그의 (S) 형태의 화합물의 투여와 같음을 인지할 것이다.
- [0128] 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 합성단위체(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있거나, 또는 역상 HPLC와 같은 통상의 기술을 사용하여 분해될 수 있다.
- [0129] 본원에 사용된 "동위원소 조성"은 주어진 원자에 대한 각 동위원소의 존재량을 나타내고, "자연 동위원소 조성"은 주어진 원자에 대한 자연 발생 동위원소 조성 또는 함량을 나타낸다. 또한, 자연 동위원소 조성을 함유하는 원자들은 본원에서 "비-풍부" 원자들이라 할 수 있다. 달리 나타내지 않으면, 본원에 인용된 화합물들의 원자들은 이들 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타낸다. 예를 들어, 달리 언급이 없으면, 어떤 위치가 "H" 또는 "수소"로 구체적으로 지정되는 경우, 그 위치는 그의 자연 동위원소 조성에 수소를 갖는 것으로 이해된다.
- [0130] 본원에 사용된 "동위원소 풍부"는 그 원자의 자연 동위원소 조성 이외의 다른 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. 또한, 원자의 자연 동위원소 조성 이외의 다른 동위원소 조성을 갖는 하나 이상의 원자를 함유하는 화합물을 "동위원소 풍부"라고도 할 수 있다.
- [0131] 본원에 사용된 "동위원소 풍부"는 그 원자의 자연 동위원소 함량 대신에 분자 내 주어진 원자 고유의 동위원소 양의 혼입 비율을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 위치에서 1%의 중수소 풍부는 주어진 샘플의 분자의 1%가 지정된 위치에 중수소를 함유하는 것을 의미한다. 중수소의 자연 분포는 약 0.0156%이므로, 비-풍부 출발 물질을 사용하여 합성된 화합물의 임의의 위치에서의 중수소 풍부는 약 0.0156%이다. 본원에 제공된 화합물의 동위원소 풍부는 질량 스펙트럼분석과 핵 자기 공명 분광법 등 당해 분야 통상의 숙련자에게 공지된 통상의 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0132] 임의의 주어진 치환체의 개수가 지정되지 않은 경우(예컨대, 할로알킬), 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 동일하거나 다른 할로젠을 하나 이상 포함할 수 있다.
- [0133] 본원에서, 화학명과 화학 구조 사이에 임의의 불일치가 있는 경우, 구조를 조절하는 것이 바람직하다.
- [0134] "항암제"는 항대사물질(예컨대, 5-플루오로-우라실, 메토트렉세이트), 항미세소관 제제(예컨대, 빈카 알칼로이드 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴; 타산 예컨대 파클리탁셀, 도세탁셀), 알킬화제(예컨대, 사이클로포스프 아마이드, 멜팔란, 카무스틴, 나이트로소우레아 예컨대 비스클로로에틸나이트로소우레아 및 하이드록시우레아), 백금 제제(예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, JM-216 또는 사트라플라틴, CI-973), 안트라사이클린(예컨대, 독스루비신, 다우노루비신), 항종양 항생제(예컨대, 미토마이신, 이다루비신, 아드리아마이신, 다우노마이신), 토포아이스머라제 억제제(예컨대, 에토포사이드, 캄토테신), 항-혈관신생 제제(예컨대, 수텐트(Sutent®) 및 베바시주맙(Bevacizumab)) 또는 임의의 다른 세포독성제, (에스트라무스틴 포스페이트, 프레드니무스틴), 호르몬 또는 호르몬 작용제, 길항제, 부분 작용제 또는 부분 길항제, 키나아제 억제제, 및 방사선 치료를 지칭한다.
- [0135] "소염제"는 기질 금속단백분해효소 억제제, 전구염증성 사이토카인(예컨대, 항-TNF 분자, TNF 용해성 수용체 및 IL1) 비-스테로이드성 항-염증성 약물(NSAID) 예컨대 프로스타글란딘 합성효소 억제제(예컨대, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 살리실살리실산), COX-1 또는 COX-2 억제제), 또는 글루코코르티코이드 수용제 작용제 예컨대 코르티코스테로이드, 메틸프레드니손, 프레드니손 또는 코르티손을 지칭한다.
- [0136] 본원에 사용된 임의의 보호기, 아미노산 및 기타 화합물에 대한 약어는, 달리 언급되지 않는 한, 그의 일반적인 사용법, 인정된 약어, 또는 생화학 명명법에 관한 IUPAC-IUB 위원회(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)에 따른다(문헌[Biochem. 11:942-944] 참조).
- [0137] B. 화합물
- [0138] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공된다:



[0139] [화학식 I]



[0140]

[0141] 상기 식에서,

[0142]  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 각각 임의로 할로, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬, 시아노 및  $-N(R^y)(R^z)$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0143]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0144]  $R^4$ 는 O, S, N-CN 또는 N-NO<sub>2</sub>이고;

[0145]  $B^1$  및  $B^2$ 는 각각 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고;

[0146]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-N(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0147]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시알콕시알킬,  $-N(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0148]  $B^3$ 은 O, NR<sup>7</sup> 또는 CR<sup>7a</sup>R<sup>7a</sup>이고;

[0149]  $R^7$ 은 수소 또는 알킬이고;

[0150] 각각의  $R^{7a}$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0151]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0152] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-N(R^y)(R^z)$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는 CR<sup>10</sup>이거나;

[0153] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-N(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;

[0154]  $R^7$  및  $R^8$ 은 임의로 1, 2 또는 3개의 Q<sup>1</sup> 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0155] Q 및 Q<sup>1</sup> 기는 각각 임의로 1, 2 또는 3개의 Q<sup>2</sup> 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;

- [0156] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0157] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0158] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0159] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0160] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 1개 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬 기에 의해 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0161]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $NR^{9a}$ , S, O,  $CR^{9a}=CR^{9a}$ ,  $CR^{9a}=N$ , 또는  $N=N$ 이고;
- [0162]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;
- [0163] 각각의  $R^{9a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 아릴,  $-R^uN(R^y)(R^z)$  또는 알콕시이고;
- [0164]  $R^{10}$ 은 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_mR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 비-아줄 헤테로아릴이고;
- [0165] m은 0 내지 2이고;
- [0166] 이때 상기 화합물은  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $R^1$ 이 페닐이고  $A^1$ 이  $CH=CH$ 이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니도록 선택된다.
- [0167] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때
- [0168]  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬, 시아노,  $-R^uC(O)OR^x$ ,  $-R_uN(R^y)(R^z)$  및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;
- [0169]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 알킬 또는 아미노이고;
- [0170]  $R^4$ 는 O, S, N-CN 또는  $N-NO_2$ 이고;
- [0171]  $B^1$ 은 N 또는  $CR^{2a}$ 이고;
- [0172]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;
- [0173]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로이고;
- [0174]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

- [0175]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시알콕시알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0176]  $B^3$ 은 O,  $NR^7$ ,  $CH_2$  또는  $CR^{7a}R^{7a}$ 이고;
- [0177]  $R^7$ 은 수소 또는 알킬이고;
- [0178] 각각의  $R^{7a}$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0179]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0180] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나;
- [0181] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;
- [0182]  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 임의로 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0183] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0184] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 또는 직접 결합이고;
- [0185] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0186] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0187] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0188] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 알킬에 의해 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0189]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $NR^{9a}$ , S,  $CR^{9a}=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=N$ 이고;
- [0190]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;
- [0191] 각각의  $R^{9a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 아릴,  $-R^uN(R^y)(R^z)$  또는 알콕시이고;
- [0192]  $R^{10}$ 은 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 비-아줄 헤테로아릴이고;
- [0193]  $R^{9a}$  및  $R^{10}$ 은 각각 임의로 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각

독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0194] n은 0 내지 2이고;

[0195] m은 0 내지 2이고;

[0196] 이때 상기 화합물은

[0197] a)  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $R^1$ 이 페닐이고  $A^1$ 이 CH=CH이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니고;

[0198] b)  $R^1$ 이 티엔일이고  $B^1$ 이 CH이고  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $A^1$ 이 CH=CH이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니고;

[0199] c)  $R^1$ 이 피라졸-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일 또는 피리딘일인 경우,  $B^2$ 는 CH가 아니고;

[0200] d)  $R^1$ 이 피페라진일인 경우,  $B^1$ 은 CH가 아니도록 선택된다.

[0201] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0202]  $R^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고, 제 2 및 제 3의 임의적인  $R^9$  기는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 1 내지 5 개의 할로, 알킬, 사이클로알킬 또는  $-R^uOC(O)R^x$  기에 의해 치환되고;

[0203]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

[0204]  $R^4$ 는 O, S, N-CN 또는 N-NO<sub>2</sub>이고;

[0205]  $B^1$ 은 N 또는 CR<sup>2a</sup>이고;

[0206]  $B^2$ 는 N 또는 CR<sup>3a</sup>이고;

[0207]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로 또는 알킬이고;

[0208]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0209]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시, 하이드록시알콕시알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0210]  $B^3$ 은 O, NR<sup>7</sup> 또는 CR<sup>7a</sup>R<sup>7a</sup>이고;

[0211]  $R^7$ 은 수소 또는 알킬이고;

[0212] 각각의  $R^{7a}$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0213]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0214] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴



또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나;

[0215] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;

[0216]  $R^7$  및  $R^8$ 은 임의로 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0217] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;

[0218] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

[0219] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0220] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

[0221] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

[0222] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬 기에 의해 치환되는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0223]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $NR^{9a}$ , S, O,  $CR^{9a}=CR^{9a}$ ,  $CR^{9a}=N$  또는  $N=N$ 이고;

[0224]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;

[0225] 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 아릴,  $-R^uN(R^y)(R^z)$  또는 알콕시이고;

[0226]  $R^{10}$ 은 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 알콕시,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 비-아졸 헤테로아릴이고;

[0227]  $R^{9a}$  및  $R^{10}$ 은 각각 임의로 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬로부터 선택되고;

[0228] n은 0 내지 2이고;

[0229] m은 0 내지 2이다.

[0230] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0231]  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 하

이드록시, 알콕시, 사이클로알킬, 시아노,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-R^uC(O)OR^x$  및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0232]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0233]  $R^4$ 는 O, S, N-CN 또는 N-NO<sub>2</sub>이고;

[0234]  $B^1$ 은 N 또는 CR<sup>2a</sup>이고;

[0235]  $B^2$ 는 N 또는 CR<sup>3a</sup>이고;

[0236]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0237]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0238]  $R^6$ 은 수소, 할로 또는 시아노이고;

[0239]  $B^3$ 은 O, NR<sup>7</sup> 또는 CR<sup>7a</sup>R<sup>7a</sup>이고;

[0240]  $R^7$ 은 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0241] 각각의  $R^{7a}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0242]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0243] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-OR^x$ ,  $-C_{2-6}$ 알킬렌-N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>),  $-R^uS(O)_nN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는 CR<sup>10</sup>이거나;

[0244] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 하나 이상의 추가적인 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;

[0245]  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 임의로 1 내지 6개, 1 내지 3개, 1, 2 또는 3개의 Q<sup>1</sup> 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0246] Q 및 Q<sup>1</sup> 기는 각각 임의로 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의 Q<sup>2</sup> 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;

[0247] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 또는 직접 결합이고;

[0248] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0249] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

[0250] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는

[0251] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 6개, 또

다른 실시양태에서는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬, 할로알킬, 알켄일 또는 알킨일 기에 의해 치환되는 헤테로 사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0252]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $CR^{9a}=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=N$ 이고;

[0253]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;

[0254] 각각의  $R^{9a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0255]  $R^{10}$ 은 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 알콕시,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로 사이클릴 또는 비-아졸 헤테로아릴이고;

[0256]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이고;

[0257]  $R^{9a}$  및  $R^{10}$ 은 각각 임의로 1 내지 8개, 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 아릴, 헤테로 사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0258] n은 0 내지 2이고;

[0259] m은 0 내지 2이다.

[0260] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 페닐인 경우,  $B^3$  내지  $R^8$ 은  $NH_2$ 가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 페닐인 경우,  $R^6$ 은  $NH_2$ 가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 페닐인 경우,  $B^3$  내지  $R^8$  중 하나 이상은  $NH_2$ 가 아니다.

[0261] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 페닐인 경우,  $-B^1C(R^4)B^2-$ 는  $-CHC(O)N-$ 이 아니다.

[0262] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 페닐이고  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $A^1$ 이  $CH=CH$ 이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 티엔일인 경우,  $B^3$  내지  $R^8$ 은  $NH_2$ 가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 티엔일인 경우,  $R^6$ 은  $NH_2$ 가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 티엔일인 경우,  $B^3$  내지  $R^8$  중 하나 이상 및  $R^6$ 은  $NH_2$ 가 아니다.

[0263] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 티엔일인 경우,  $-B^1C(R^4)B^2-$ 는  $-CHC(O)N-$ 이 아니다.

[0264] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 피라졸-3-일인 경우,  $B^2$ 는 CH가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 피라졸릴인 경우,  $B^2$ 는 CH가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로

허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 피라졸릴인 경우,  $-B^1C(R^4)B^2-$ 는  $-NC(O)CH-$ 이 아니다.

[0265]

특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일인 경우,  $B^2$ 는 CH가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 1,4,5,6-테트라하이드로사이클로펜타[c]피라졸-3-일인 경우,  $-B^1C(R^4)B^2-$ 는  $-NC(O)CH-$ 이 아니다.

[0266]

특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 피리딘일인 경우,  $B^2$ 는 CH가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 피리딘일인 경우,  $-B^1C(R^4)B^2-$ 는  $-NC(O)CH-$ 이 아니다.

[0267]

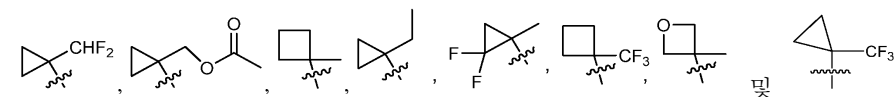
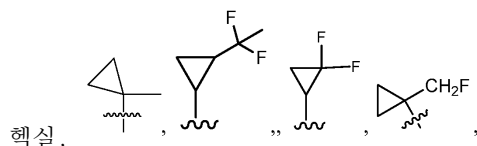
특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 피페라진일인 경우,  $B^1$ 은 CH가 아니다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 이 피페라진일인 경우,  $-B^1C(R^4)B^2-$ 는  $-CHC(O)N-$ 이 아니다.

[0268]

특정 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 제 2 및 제 3의 임의적인  $R^9$  기는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 알킬, 사이클로알킬 및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.

[0269]

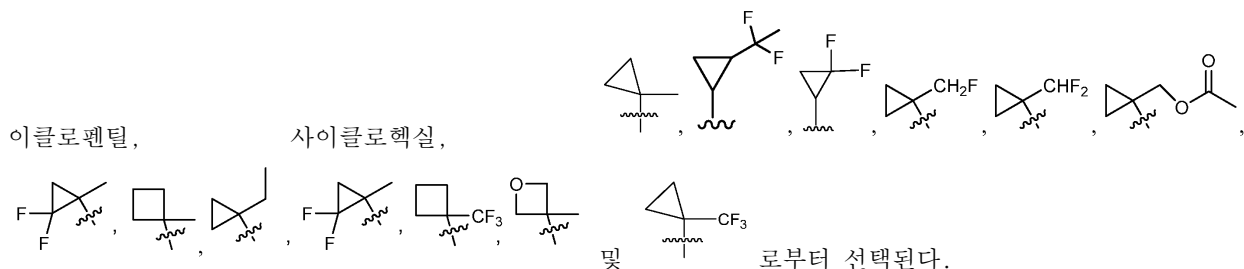
특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^9$ 는 분지된 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고,  $R^9$ 는  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로



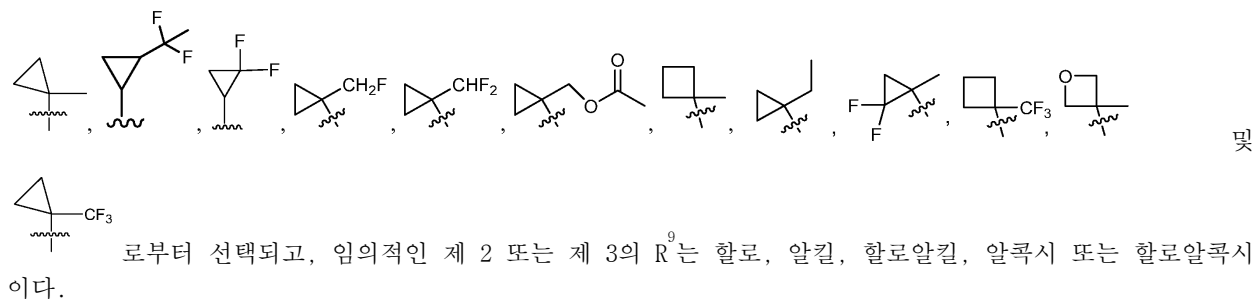
[0270]

이다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때,  $R^1$ 은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때,  $R^1$ 은 치환된 아졸릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때,  $R^1$ 은 치환된 페닐 또는 치환된 아이속사졸릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때,  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH 또는  $CR^{10}$ 이다.  $B^3$ 이 NH 또는  $CR^{7a}R^{7a}$ 인 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서,  $B^3$ 이 NH인 화학식 I의 화합물이 본원에 제공된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고,  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고,  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH 또는  $CR^{10}$ 이다.

또 다른 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고,  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고,  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH 또는  $CR^{10}$ 이고,  $R^9$ 이 분지된 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬인 경우,  $R^9$ 는  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사

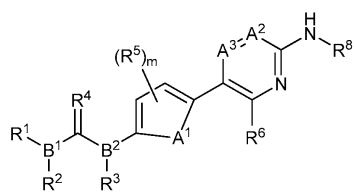


[0271] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고,  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고,  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH 또는  $CR^{10}$ 이고,  $R^9$ 가 분지된 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬인 경우,  $R^9$ 는  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실,



[0272] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공된다:

[0273] [화학식 II]



[0274]

[0275] 상기 식에서,

[0276]  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬 기는 임의로 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬 및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0277]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 할로알킬 또는 알킬이고;

[0278]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;

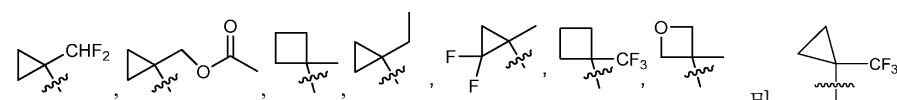
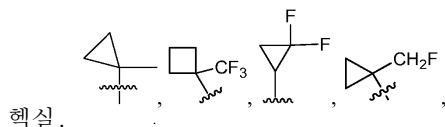
- [0279]  $B^1$ 은 N 및  $CR^{2a}$ 로부터 선택되고;
- [0280]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;
- [0281]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이고;
- [0282]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고;
- [0283]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시이고;
- [0284]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알콕시알킬, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시이고;
- [0285]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0286] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는
- [0287] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;
- [0288]  $R^8$ 은 임의로 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0289] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되며, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0290] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0291] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0292] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0293] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 사이클로알킬이거나; 또는
- [0294] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0295]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;
- [0296]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0297] 각각의  $R^{10}$ 은 독립적으로 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$  또는  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고;
- [0298] n은 0 내지 2이고;
- [0299] m은 0 내지 2이며;
- [0300] 단, 상기 화합물은  $A^2$ 가 N이고  $R^1$ 이 페닐이고  $A^1$ 이  $CH=CH$ 이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니도록

선택된다.

- [0301] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때
- [0302]  $R^1$ 은 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 은 분지된 알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고, 제 2 및 제 3의 임의적인  $R^9$  기는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 하이드록시, 알킬, 사이클로알킬 및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;
- [0303]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;
- [0304]  $R^4$ 는 O, S, N-CN 또는 N-NO<sub>2</sub>이고;
- [0305]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $NR^{9a}$ , S, O,  $CR^{9a}=CR^{9a}$ ,  $CR^{9a}=N$  또는  $N=N$ 이고;
- [0306]  $B^1$ 은 N 또는  $CR^{2a}$ 이고;
- [0307]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;
- [0308]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이고;
- [0309]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0310]  $R^6$ 는 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0311]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0312] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는
- [0313] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;
- [0314]  $R^8$ 은 임의로 1 내지 6개, 1 내지 4개, 1, 2 또는 3개의 Q 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0315] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1 내지 4개, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0316] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0317] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0318] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

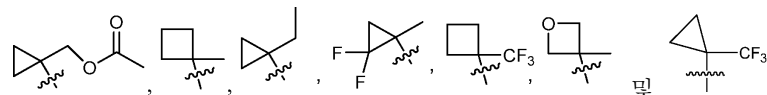
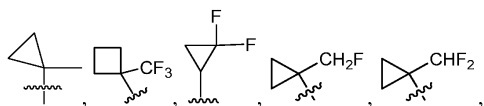


- [0319] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 사이클로알킬이거나; 또는
- [0320] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로, 할로알킬 또는 알킬 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0321]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;
- [0322] 각각의  $R^{9a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 아릴,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 또는 알콕시이고;
- [0323]  $R^{10}$ 은 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실, 알콕시,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-C(O)NR^yR^z$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0324] n은 0 내지 2이고;
- [0325] m은 0 내지 2이다.
- [0326] 하나의 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 페닐, 치환된 아이속사졸릴 또는 치환된 피라졸릴이다. 하나의 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환된 아이속사졸릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 아이속사졸릴, 임의로 치환된 1-피라졸릴 또는 임의로 치환된 5-피라졸릴이다.
- [0327] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^9$ 이 분지된 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬인 경우,  $R^9$ 는  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로



- [0328]로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 아졸릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 페닐 또는 치환된 아이속사졸릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH 또는  $CR^{10}$ 이다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH 또는  $CR^{10}$ 이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고,  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH 또는  $CR^{10}$ 이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 치환된 아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고,  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고,  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH 또는  $CR^{10}$ 이고,  $R^9$ 은  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실,





[0329] 로부터 선택된다.

[0330] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0331] R<sup>1</sup>은 임의로 치환된 아졸릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 R<sup>9</sup> 기에 의해 선택되고, 이때 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 할로, 사이클로알킬 및 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 각각 임의로 할로, 알킬, 하이드록시, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0332]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;  $B^1$ 은 N 또는  $CR^{2a}$ 이고;

[0333]  $B^2$ 는  $N$  또는  $CR^{3a}$ 이고;

[0334]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이고;

[0335]  $R^4$ 는 0<sup>o</sup>이고;

[0336]  $A^1$  은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$  이고;

[0337] R<sup>5</sup>는 할로, 알킬, 할로알킬, 또는 알콕시이고;

[0338] R<sup>6</sup>은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0339]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0340] a) R<sup>8</sup>은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, -R<sup>u</sup>OR<sup>x</sup>, -R<sup>u</sup>N(R<sup>y</sup>)(R<sup>z</sup>), -R<sup>u</sup>S(O)<sub>n</sub>R<sup>x</sup>, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; A<sup>2</sup>는 N, CH 또는 CR<sup>10</sup>이거나; 또는

[0341] b) A<sup>2</sup>는 C이고; R<sup>8</sup>은 A<sup>2</sup>와 함께 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;

[0342] R<sup>8</sup>은 임의로 1 내지 6개, 1 내지 5개, 1, 2 또는 3개의 Q 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0343] Q 및 Q<sup>1</sup> 기는 각각 임의로 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1, 2 또는 3개의 Q<sup>2</sup> 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;

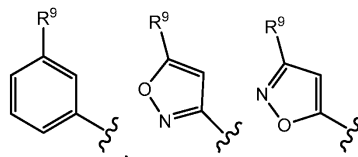
[0344] 각각의 R<sup>u</sup>는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

[0345] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

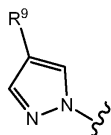
[0346] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

- [0347] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 사이클로알킬이거나; 또는
- [0348] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0349]  $A^3$ 은 CH 또는  $CR^{10}$ 이고;
- [0350]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0351] 각각의  $R^{10}$ 은 독립적으로 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-R^uS(O)_mR^x$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고;
- [0352]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0353]  $n$ 은 0 내지 2이고;
- [0354]  $m$ 은 0 또는 1이다.
- [0355] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때:
- [0356]  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 사이클로알킬 및 알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 임의로 할로, 알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;
- [0357]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;
- [0358]  $B^1$ 은 N 또는  $CR^{2a}$ 이고;
- [0359]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;
- [0360]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이고;
- [0361]  $R^4$ 는 O이고;
- [0362]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고;
- [0363]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;
- [0364]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0365]  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_mR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 1-6, 1-5, 1-4, 1, 2 또는 3개의  $Q^1$  기에 의해 임의로 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0366] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1-6, 1-5, 1-4, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0367] 각각의  $R^u$ 은 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0368] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0369] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:

- [0370] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 사이클로알킬이거나; 또는
- [0371] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0372]  $A^2$ 는 N이고;
- [0373]  $A^3$ 은 CH 또는  $CR^{10}$ 이고;
- [0374]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0375]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 또는  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고, 여기서  $R^u$ 는 알킬렌이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 수소이고;
- [0376] n은 0 내지 2이고;
- [0377] m은 0 또는 1이다.
- [0378] 특정 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 하나의 추가적인 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 하나의 추가적인 헤테로원자는 O, S(O) 또는 S(O)<sub>2</sub>이다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 하나의 추가적인 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클이고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 하나의 추가적인 헤테로원자는 O, S(O) 또는 S(O)<sub>2</sub>이다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택된다.
- [0379] 특정 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은



또는



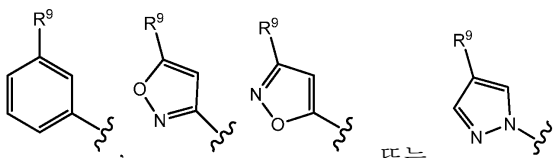
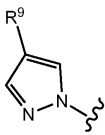
이고, 이때  $R^9$ 는 임의로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬, 시아노,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-R^uC(O)OR^x$  및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

[0380]  $B^1$ 은 N이고  $B^2$ 는 N 및  $CR^{3a}$ 로부터 선택되고;

[0381]  $R^2$ 는 H이고;

[0382]  $R^3$ 은 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시 또는 아미노이고;  $R^{3a}$ 는 수소, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시 또는 아미노이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0383] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0384]  $R^1$ 은 , 또는  이고, 이때  $R^9$ 는 임의로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시, 사이클로알킬, 시아노,  $-R^uN(R^v)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-R^uC(O)OR^x$  및  $-R^uOC(O)R^x$ 로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

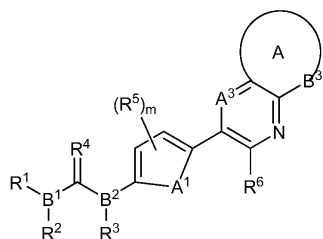
[0385]  $B^1$ 은 N이고  $B^2$ 는 N 및  $CR^{3a}$ 로부터 선택되고;

[0386]  $R^2$ 는 H이고;

[0387]  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;  $R^{3a}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0388] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공된다:

[0389] [화학식 III]



[0390] 상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0391]

[0392] 하나의 실시양태에서, 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0393]  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 하이드록실, 할로알콕시, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 할로알콕시 및 사이클로알킬 기는 임의로 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0394]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

[0395]  $B^1$ 은 N 또는  $CR^{2a}$ 이고;

[0396]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;

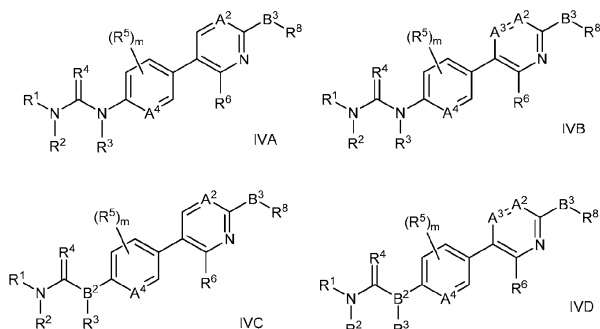
[0397]  $R^{2a}$  및  $R^{3a}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이고;

[0398]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;

- [0399]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S,  $CR^{9a}=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=N$ 이고;
- [0400]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시이고;
- [0401]  $R^6$ 는 수소, 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알콕시알킬, 헤테로사이클릴알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록실 또는 알콕시이고;
- [0402]  $B^3$ 은  $NR^7$ 이고;
- [0403]  $R^7$ 은 수소 또는 알킬이고;
- [0404] 고리 A는 임의로 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 Q 기에 의해 치환된 5 내지 7원 헤테로사이클릴이고;
- [0405] 각각의 Q는 임의로 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0406]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이고;
- [0407]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0408]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 또는  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고, 여기서  $R^u$ 는 직접 결합 또는 알킬렌이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 수소이고;
- [0409] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0410] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0411] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬, 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0412] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로, 알킬, 할로알킬, 알켄일 또는 알킨일 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0413] n은 0 내지 2이고;
- [0414] m은 0 내지 2이다.
- [0415] 특정 실시양태에서, 화학식 III의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ 이고, 여기서  $R^u$ 는 알킬렌이고,  $R^y$  및  $R^z$ 는 함께 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, 화학식 III의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이다. 특정 실시양태에서, 화학식 III의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 아이속사줄릴, 페닐 또는 피라줄릴이다. 특정 실시양태에서, 화학식 III의 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 아이속사줄릴, 페닐, 1-피라줄릴 또는 5-피라줄릴이다.
- [0416] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $R^1$ 이 아릴이고  $A^1$ 이  $CH=CH$ 이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 는 아미노가 아니도록 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $R^1$ 이 아릴이고  $A^1$ 이  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 는 아미노가 아니도록 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 는 아미노가 아니도록 선택된다. 특정 실

시양태에서, 본원에 제공된 화합물은  $A^2$ 가 N이고  $B^3$ 이 NH인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니도록 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은  $A^2$ 가 N이고  $R^8$ 이 H인 경우,  $R^6$ 은 아미노가 아니도록 선택된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 A가 N인 경우, R은 아미노가 아니도록 선택된다.

[0417] 특정 실시양태에서, 하기 화학식 IVA, IVB, IVC 또는 IVD의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공된다:



[0418]

[0419] 상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0420] 특정 실시양태에서, 화학식 IVA, IVB, IVC 또는 IVD, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때  $R^1$ 은 아이속사졸릴, 1-피라졸릴 또는 5-피라졸릴이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0421] 하나의 실시양태에서, 화학식 IVA, IVB, IVC 또는 IVD의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0422]  $R^1$ 은 임의로 치환된 5 내지 6원 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되며, 이때 각각의  $R^9$ 은 독립적으로 할로, 알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0423]  $A^4$ 는 N, 또는  $CR^{9a}$ 이고;

[0424]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;  $B^2$ 는  $CR^{3a}$ 이고;

[0425]  $R^{3a}$ 는 수소, 할로, 또는 알킬이고;

[0426]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;

[0427]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

[0428]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0429]  $B^3$ 은 O, NH, 또는  $CH_2$ 이고;

[0430]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0431] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는

[0432] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬

로부터 선택되고;

- [0433]  $R^8$ 은 임의로 1, 2 또는 3개의 Q 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0434] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1-6, 1-5, 1-3, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0435] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0436] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0437] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0438] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 사이클로알킬이거나; 또는
- [0439] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬 또는 할로 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0440]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10a}$ 이고;
- [0441]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0442]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^u(N(R^a)(R^b))$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 또는  $-R^uN(R^y)(R^z)$ 이고;
- [0443]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0444]  $R^{10a}$ 는 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로이고;
- [0445] n은 0 내지 2이고;
- [0446] m은 0 또는 1이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.
- [0447] 특정 실시양태에서, 화학식 IVA, IVB, IVC 또는 IVD의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되며, 이때
- [0448]  $R^1$ 은 치환된 5- 내지 6-원 아릴 또는 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 치환체는 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고 제 2 및 제 3의 임의적인  $R^9$  기는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 하이드록시, 알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;
- [0449]  $A^4$ 는 N, 또는  $CR^{9a}$ 이고;
- [0450]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;  $B^2$ 는  $CR^{3a}$ 이고;
- [0451]  $R^{3a}$ 는 수소, 할로, 또는 알킬이고;
- [0452]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;
- [0453]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;
- [0454]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

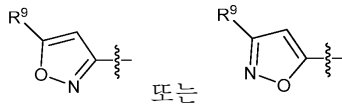


- [0455]  $B^3$ 은 O, NH, 또는  $CH_2$ 이고;
- [0456]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0457] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는
- [0458] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;
- [0459]  $R^8$ 은 임의로 1, 2 또는 3개의 Q 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0460] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1-6, 1-5, 1-3, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0461] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0462] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0463] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0464] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 사이클로알킬이거나; 또는
- [0465] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로 또는 알킬 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0466]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10a}$ 이고;
- [0467]  $R^{10a}$ 는 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로이고;
- [0468]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0469]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 또는  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고;
- [0470]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0471] n은 0 내지 2이고;
- [0472] m은 0 또는 1이다.
- [0473] 특정 실시양태에서, 화학식 IVA, IVB, IVC 또는 IVD의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접 화합물이 본원에 제공되고, 이때
- [0474]  $R^1$ 은 치환된 5- 내지 6-원 아릴 또는 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 치환체는 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고, 제 2 및 제 3의 임의적인  $R^9$  기는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 1 내지 5개의 할로 또는 하이드록시 기에 의해 치환되고;



- [0475]  $A^4$ 는 N 또는  $CR^{9a}$ 이고;
- [0476]  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;
- [0477]  $B^2$ 는  $CR^{3a}$ 이고;
- [0478]  $R^{3a}$ 는 수소, 할로, 또는 알킬이고;
- [0479]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;
- [0480]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;
- [0481]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0482]  $B^3$ 은 O, NH, 또는  $CH_2$ 이고;
- [0483]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0484] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는
- [0485] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은  $A^2$ 와 함께 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의 Q 기이고, 이는 각각 독립적으로 옥소, 할로, 하이드록실, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 할로알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;
- [0486]  $R^8$ 은 임의로 1, 2 또는 3개의 Q 기에 의해 치환되고, 이는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0487] Q 및  $Q^1$  기는 각각 임의로 1-6, 1-5, 1-3, 1, 2 또는 3개의  $Q^2$  기에 의해 치환되고, 이 기는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록실, 아미노 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0488] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0489] 각각의  $R^x$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0490] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0491] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 또는 사이클로알킬이거나; 또는
- [0492] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로 또는 알킬 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0493]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10a}$ 이고;
- [0494]  $R^{10a}$ 는 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 할로이고;
- [0495]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0496]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ ,  $-R^uOR^xOR^x$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$  또는  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고;
- [0497]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

- [0498]  $n$ 은 0 내지 2이고;
- [0499]  $m$ 은 0 또는 1이다.
- [0500] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 할로, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 알킬이고, 여기서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 알킬은 각각 임의로 할로, 알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기에 의해 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고, 제 2 및 제 3의 임의적인  $R^9$  기는 할로 및 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬 및 분지된 알킬은 임의로 할로, 하이드록시, 및 알킬로부터 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.
- [0501] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 임의로 치환된 아졸릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 할로 또는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기에 의해 치환된 아졸릴이고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고, 제 2 및 제 3의 임의적인  $R^9$  기는 할로 및 알킬로부터 선택되고, 이때 상기 알킬, 분지된 알킬, 헤테로사이클릴 및 사이클로알킬은 각각 임의로 할로, 하이드록시, 할로알킬, 알콕시알킬, 및 알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.
- [0502] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 임의로 치환된 아릴이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 할로 또는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 임의로 치환된 페닐이고; 여기서 치환체는, 존재하는 경우, 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때  $R^9$ 는 할로 또는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.
- [0503] 하나의 실시양태에서,  $R^1$ 은 하기 구조식과 같다:
- 또는
- [0504]
- [0505] 상기 식에서,
- [0506]  $r$ 은 0, 1 또는 2이고,  $R^9$ 는 본원에 기재된 바와 같다.
- [0507] 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬은 임의로 할로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬은 임의로 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 할로알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.
- [0508] 하나의 실시양태에서,  $R^1$ 은 하기 구조식과 같다:



[0509]

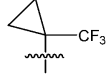
상기 식에서,

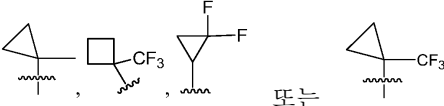
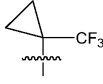
[0510]

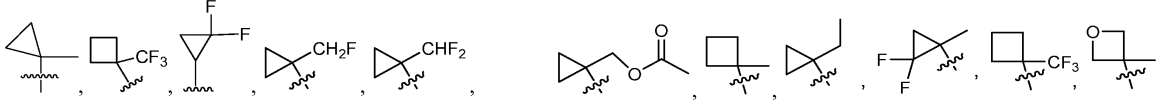
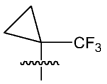
$R^9$ 는 본원에 기재된 바와 같다.

[0511]

하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 할로알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬은 임의로 할로, 하이드록실, 할로알킬, 알콕시알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬은 임의로 치환된 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에

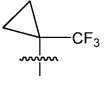
서,  $R^9$ 는  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 또는  이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 는  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필,

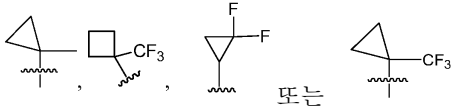
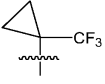
사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실,  또는  이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 는  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실,

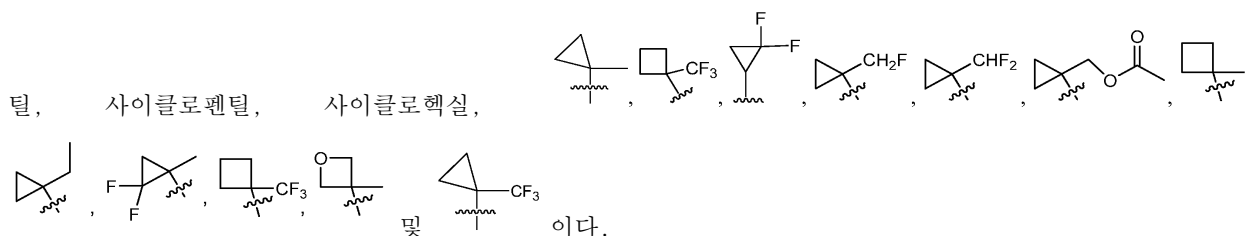
 및  이다.

[0513]

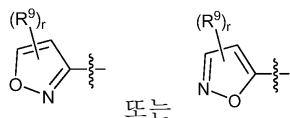
하나의 실시양태에서,  $R^1$ 은 임의로 1 또는 2개의  $R^9$  기에 의해 치환된 페닐이고, 여기서 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 할로 또는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 할로알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^9$ 는 플루오로  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,

$-C(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 또는  이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 는  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CF_3$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥

실,  또는  이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 는  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CF_2(CH_3)$ ,  $-C(CH_3)(CH_2F)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2F$ ,  $-CF(CH_3)_2$ , 사이클로프로필, 사이클로부



[0514] 하나의 실시양태에서,  $R^1$ 은 하기 구조식과 같다:



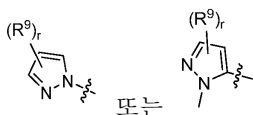
[0515]

[0516] 상기 식에서,

[0517]  $r$ 은 0, 1 또는 2이고,  $R^9$ 는 본원에 기재된 바와 같다.

[0518] 하나의 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 할로알킬은 임의로 할로 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 할로알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.

[0519] 하나의 실시양태에서,  $R^1$ 은 하기 구조식과 같다:

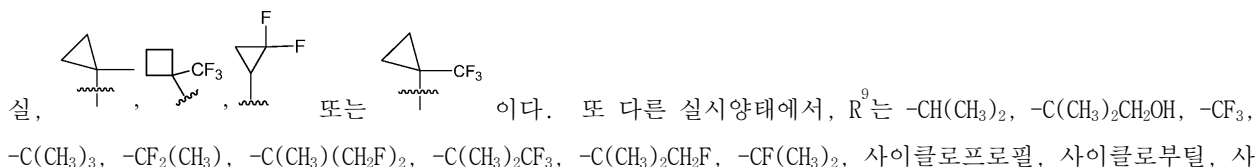
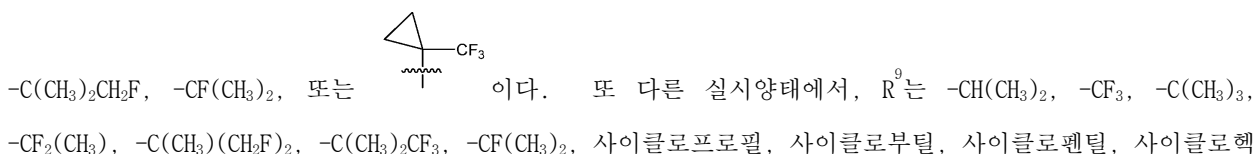


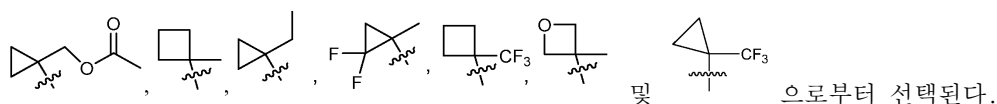
[0520]

[0521] 상기 식에서,

[0522]  $r$ 은 0, 1 또는 2이고,  $R^9$ 는 본원에 기재된 바와 같다.

[0523] 하나의 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 및 할로알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬은 임의로 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시, 알콕시알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서, R<sup>9</sup>는 -CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>F)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,





- [0524] 특정 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 수소이다.
- [0525] 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소, 알킬, 할로 또는 아미노이다. 특정 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소, 알킬, 할로, 하이드록시 또는 아미노이다. 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소이고  $R^3$ 은 수소, 알킬, 할로, 하이드록시 또는 아미노이다. 특정 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소이다. 특정 실시양태에서,  $R^3$ 은 할로이다. 특정 실시양태에서,  $R^3$ 은 알킬이다. 특정 실시양태에서,  $R^3$ 은 아미노이다. 특정 실시양태에서,  $R^3$ 은 하이드록시이다.
- [0526] 특정 실시양태에서,  $B^1$ 은 CH 또는  $CR^{2a}$ 이고, 여기서  $R^{2a}$ 는 할로 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서,  $B^1$ 은 CH이다.
- [0527] 특정 실시양태에서,  $B^2$ 는 CH 또는  $CR^{3a}$ 이고, 여기서  $R^{3a}$ 는 수소 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서,  $B^2$ 는 CH이다. 특정 실시양태에서,  $B^2$ 는  $CR^{3a}$ 이고, 여기서  $R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이다.
- [0528] 특정 실시양태에서,  $R^4$ 는 O 또는 S이다. 특정 실시양태에서,  $R^4$ 는 O이다.
- [0529] 특정 실시양태에서,  $R^5$ 는 할로이다. 하나의 실시양태에서,  $R^5$ 는 플루오로 또는 클로로이다.
- [0530] 특정 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이다. 특정 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소, 플루오로, 메틸 또는 메톡시이다.
- [0531] 특정 실시양태에서,  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0532] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-R^uN(R^y)(R^z)$ , 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는
- [0533] b)  $R^8$ 은, A<sup>2</sup>와 함께, 임의로 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0534]  $R^8$ 은 임의로 1-6, 1-5, 1-4, 1, 2 또는 3개의 Q 기에 의해 치환되고, 이 기는 각각 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 카복시, 사이클로알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0535]  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0536] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 또는 사이클로알킬이거나, 또는
- [0537] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 알킬 또는 할로 기에 의해 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0538] Q 및 Q<sup>1</sup> 기는 각각 임의로 1-6, 1-5, 1-4, 1, 2 또는 3개의 Q<sup>2</sup> 기에 의해 치환되고, 이 기는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 아미노, 하이드록실 및 알콕시로부터 선택된다.
- [0539] 특정 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알켄일이고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1-6, 1-5, 1-4, 1 또는 2개의 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬설폰일 또는 할로 기에 의해 치환된다. 하나의 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소, 메틸, 3급-부틸, 아이소프로필, 사이클로프로필, 모폴린일메틸, 모폴린일에틸, 피페리딘일메틸, 모폴린일프로필, 피롤리딘일메틸, 피롤리딘일메틸, 테트라하이드로피란일, 다이메틸아미노에틸, 메톡시에틸, 또는 메틸설폰일에틸이고, 여

기서  $R^8$ 은 임의로 1 또는 2개의 플루오로, 메틸, 하이드록시, 아미노 또는 에틸 기에 의해 치환된다. 특정 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소이다. 특정 실시양태에서,  $B^3$ 은 NH이고  $R^8$ 은 수소이다.

[0540] 특정 실시양태에서,  $R^8$ 은,  $A^2$ 와 함께, 임의로 알킬, 하이드록시알킬 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0541] 특정 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 할로, 알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 시아노,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uS(O)_nR^x$ , 또는  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ 이고, 여기서  $R^u$ 는 알킬렌이고,  $R^x$ 는 수소 또는 알킬이고,  $n$ 은 0 내지 2이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나 또는  $R^y$  및  $R^z$ 는 함께 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서,  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노,  $CONH_2$ ,  $-S(O)_{0-2}CH_3-$ , 또는 -아미노이다.

[0542] 특정 실시양태에서,  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $CR^{9a}=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=N$ 이고, 여기서  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서,  $A^1$ 은  $N=CH$ ,  $CH=CH$  또는  $CH=N$ 이다. 특정 실시양태에서,  $A^1$ 은  $CR^{9a}=CR^{9a}$  또는  $N=CR^{9a}$ 이고, 여기서  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서,  $A^1$ 은  $CH=CH$  또는  $N=CH$ 이다.

[0543] 특정 실시양태에서,  $A^1$ 은  $N=CH$ 이고;  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH이다. 특정 실시양태에서,  $A^1$ 은  $CH=CH$ 이고;  $A^2$  및  $A^3$ 은 각각 CH이다. 특정 실시양태에서,  $A^1$ 은  $CH=CH$ 이고;  $A^3$ 은 CH이고  $A^2$ 는 N이다.

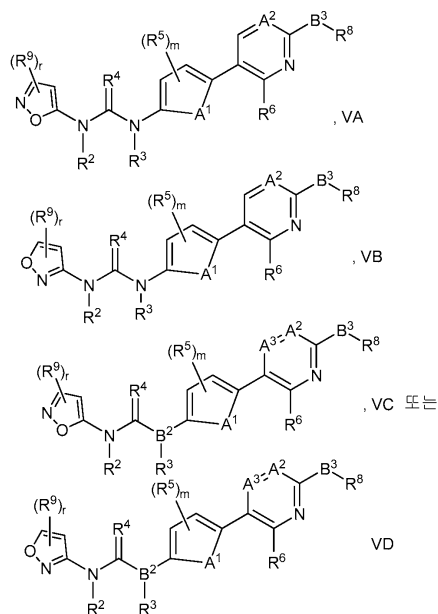
[0544] 특정 실시양태에서,  $A^3$ 은 CH,  $CR^{10a}$  또는 N이고, 여기서  $R^{10a}$ 는 알킬, 할로 또는 알콕시이다.

[0545] 특정 실시양태에서,  $A^4$ 는 N 또는  $CR^{9a}$ 이고, 여기서  $R^{9a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이다.

[0546] 특정 실시양태에서,  $m$ 은 0 또는 1이다. 특정 실시양태에서,  $m$ 은 0이다. 특정 실시양태에서,  $m$ 은 1이다.

[0547] 특정 실시양태에서,  $n$ 은 0, 1 또는 2이다. 특정 실시양태에서,  $n$ 은 0이다. 특정 실시양태에서,  $n$ 은 1이다. 특정 실시양태에서,  $n$ 은 2이다.

[0548] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 VA, VB, VC 또는 VD의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화물, 포집 화합물 또는 수화물이 본원에 제공된다:



[0549]

[0550] 상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0551] 특정 실시양태에서,  $B^3$ 은 NH이고,  $R^8$ 은 수소이다. 특정 실시양태에서,  $B^2$ 는  $CR^{3a}$ 이고;  $R^{3a}$ 는 수소, 알킬 또는

할로이고;  $R^3$ 은 수소, 알킬, 아미노 또는 할로이고;  $R^8$ 은 수소이다. 하나의 실시양태에서, 화학식 VA, VB, VC 또는 VD의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포집 화합물 또는 수화물이 본원에 제공되며, 이때  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S,  $CR^{9a}=N$  또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고;

[0552]  $R^2$ 는 수소 또는 알킬이고;

[0553]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;

[0554]  $R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;

[0555]  $R^3$ 는 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

[0556]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;

[0557]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

[0558]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0559]  $B^3$ 은 O, NH, 또는  $CH_2$ 이고;

[0560]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0561] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1-6, 1-5, 1 또는 2개의 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬설폰일 또는 할로 기에 의해 치환되고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는

[0562] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은,  $A^2$ 와 함께, 임의로 알킬, 하이드록시알킬 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0563]  $R^9$ 는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0564]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0565]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 아미노, 시아노,  $-R^uS(O)_nR^x$ ,  $-C(O)N(R^y)(R^z)$ ,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$ , 또는  $-R^uOR^xOR^x$ 이고,

[0566]  $R^u$ 는 알킬렌이고,

[0567]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0568]  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로 또는 알킬에 의해 치환된 수소 또는 알킬 또는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0569]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10a}$ 이고;

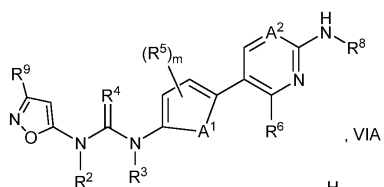
[0570]  $R^{10a}$ 는 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0571] n은 0 내지 2이고;

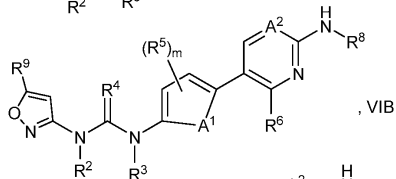
[0572] m 는 0 또는 1이고;

- [0573]  $r$ 은 1 또는 2이다.
- [0574] 하나의 실시양태에서, 화학식 VA, VB, VC 또는 VD의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접 화합물 또는 수화물이 본원에 제공되며, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬 또는 사이클로알킬이고, 제 2의 임의적인  $R^9$ 는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 하이드록시 또는 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;
- [0575]  $R^2$ 는 수소 또는 알킬이고;
- [0576]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;
- [0577]  $R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0578]  $R^3$ 은 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;
- [0579]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;
- [0580]  $B^3$ 은 O, NH 또는  $CH_2$ 이고;
- [0581]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ ,  $NR^{9a}$ , S, O,  $CR^{9a}=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=N$ 이고;
- [0582]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0583] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1-6, 1-5, 1 또는 2개의 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬설폰일, 또는 할로 기에 의해 치환되고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는
- [0584] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은,  $A^2$ 와 함께, 임의로 알킬, 하이드록시알킬 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0585]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0586]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬알킬, 시아노, 아미노, 하이드록시, 알콕시,  $-R^uN(R^v)(R^z)$ , 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0587]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0588]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노, 아미노,  $-R^uSR^x$ ,  $-R^uSOR^x$ ,  $-R^uS(O)_2R^x$ ,  $-R^uN(R^a)(R^b)$ ,  $-R^uOR^x$  또는  $-R^uOR^xOR^x$ 이고, 여기서  $R^x$ 는 수소 또는 알킬이고,  $R^u$ 는 알킬렌이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0589]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10a}$ 이고;
- [0590]  $R^{10a}$ 는 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0591]  $m$ 은 0 또는 1이고;
- [0592]  $r$ 은 1 또는 2이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.
- [0593] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 VIA, VIB, VIC 또는 VID의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접 화합물 또는 수화물이 본원에 제공된다:

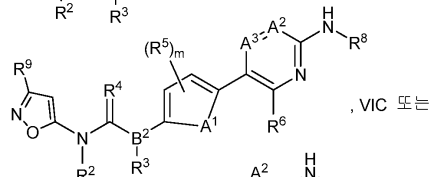




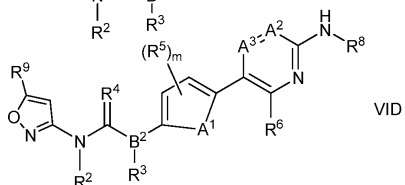
, VIA



, VIB



, VIC 또는



VID

[0594]

[0595]

상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0596]

특정 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소이다. 하나의 실시양태에서, 화학식 VIA, VIB, VIC 또는 VID의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접 화합물 또는 수화물이 본원에 제공되며, 이때  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고;

[0597]

$R^2$ 은 수소 또는 알킬이고;

[0598]

$B^2$ 은 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;

[0599]

$R^{3a}$ 은 수소, 할로 또는 알킬이고;

[0600]

$R^3$ 은 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

[0601]

$R^4$ 은 O 또는 S이고;

[0602]

$R^5$ 은 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

[0603]

$R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0604]

$A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0605]

a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1-6, 1-5, 1 또는 2개의 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬설폰일 또는 할로 기; 1 또는 2개의 알킬 또는 할로 기에 의해 치환되고;  $A^2$ 은 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는

[0606]

b)  $A^2$ 은 C이고;  $R^8$ 은,  $A^2$ 와 함께, 임의로 알킬, 하이드록시알킬 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0607]

$A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10a}$ 이고;

[0608]  $R^{10a}$ 는 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

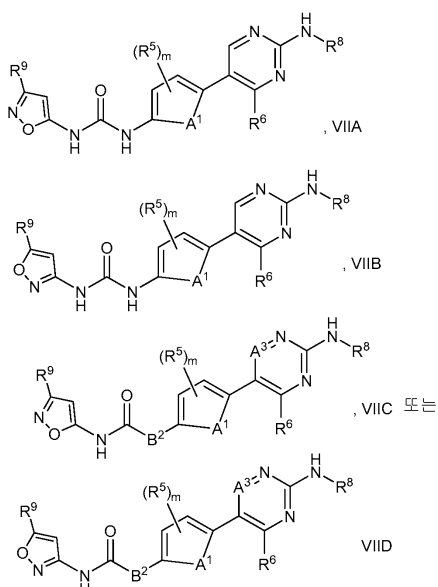
[0609]  $R^9$ 는 알킬이고, 여기서 알킬은 임의로 할로 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0610]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0611]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노, 아미도,  $-R^u SR^x$ ,  $-R^u SOR^x$ ,  $-R^u S(O)_2R^x$ ,  $-R^u N(R^a)(R^b)$ ,  $-R^u OR^x$  또는  $-R^u OR^x OR^x$ 이고, 여기서  $R^x$ 는 수소 또는 알킬이고,  $R^u$ 는 알킬렌이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0612]  $m$ 은 0 또는 1이다.

[0613] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIA, VIIB, VIIC 또는 VIID의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접 화합물 또는 수화물이 본원에 제공된다:

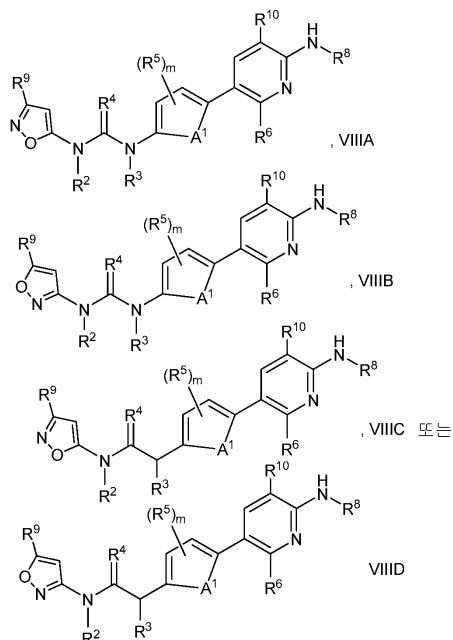


[0614]

[0615] 상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0616] 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은  $N=CH$ ,  $S$  또는  $CH=CH$ 이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은  $N=CH$ ,  $S$ ,  $CH=CH$  또는  $CH=N$ 이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은  $N=CH$ 이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은  $S$ 이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은  $CH=CH$ 이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 하나의 실시양태에서,  $A^3$ 은  $CH$  또는  $CR^{10a}$ 이고, 여기서  $R^{10a}$ 는 알킬, 할로 또는 알콕시이고;  $B^2$ 는  $CR^{3a}$  또는  $NH$ 이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 특정 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0617] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 VIIIA, VIIIB, VIIC 또는 VI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접 화합물 또는 수화물이 본원에 제공되며:



[0618]

[0619]

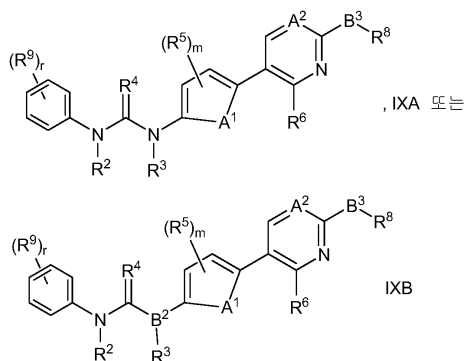
상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0620]

하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은 N=CH, S, CH=CH 또는 N=CH이다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은 N=CH, S 또는 CH=CH이다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은 N=CH 또는 CH=CH이다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은 N=CH이다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은 S이다. 하나의 실시양태에서,  $A^1$ 은 CH=CH이다. 특정 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0621]

하나의 실시양태에서, 하기 화학식 IXA 또는 IXB의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접 화합물 또는 수화물이 본원에 제공된다:



[0622]

[0623]

상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0624]

특정 실시양태에서,  $B^3$ 은 NH이고,  $R^8$ 은 수소이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 하나의 실시양태에서, 화학식 IXA 또는 IXB의 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0625]

하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬 또는 사이클로알킬이고, 제 2의 임의적인  $R^9$ 는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록실, 알콕시 또는 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0626]

$R^2$ 는 수소 또는 알킬이고;

[0627]

$B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;

[0628]  $R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;

[0629]  $R^3$ 은 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

[0630]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;

[0631]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

[0632]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0633]  $B^3$ 은 O, NH 또는  $CH_2$ 이고;

[0634]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0635] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1-6, 1-5, 1 또는 2개의 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬설폰일 또는 할로 기에 의해 치환되고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는

[0636] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은,  $A^2$ 와 함께, 임의로 치환된 with 알킬, 하이드록시알킬 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0637]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고;

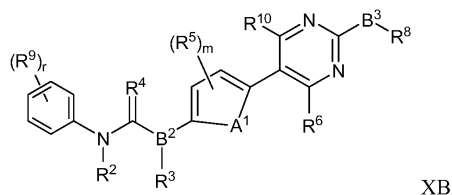
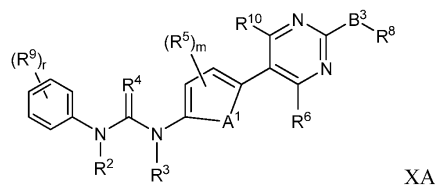
[0638]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0639]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노, 아미도,  $-R^u SR^x$ ,  $-R^u SOR^x$ ,  $-R^u S(O)_2R^x$ , 또는  $-R^u N(R^a)(R^b)$ 이고, 여기서  $R^x$ 는 수소 또는 알킬이고,  $R^u$ 는 알킬렌이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 함께헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0640] m은 0 또는 1이고;

[0641] r은 1 또는 2이다.

[0642] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 XA 또는 XB의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접 화합물 또는 수화물이 본원에 제공된다:



[0643]

[0644] 상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0645] 특정 실시양태에서,  $B^3$ 은 NH이고,  $R^8$ 은 수소이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 하나의 실시양태에서, 화학식 XA 또는 XB의 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0646] 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬 또는 사이클로알킬이고, 제 2의 임의적인  $R^9$ 는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로

알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록실, 알콕시 또는 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0647]  $R^2$ 는 수소 또는 알킬이고;

[0648]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$ 이고;

[0649]  $R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;

[0650]  $R^3$ 은 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

[0651]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;

[0652]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

[0653]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0654]  $B^3$ 은 O, NH 또는  $CH_2$ 이고;

[0655]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:

[0656] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1-6, 1-5, 1 또는 2개의 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬설폰일, 또는 할로 기에 의해 치환되고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는

[0657] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은,  $A^2$ 와 함께, 임의로 알킬, 하이드록시알킬, 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0658]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$  또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고;

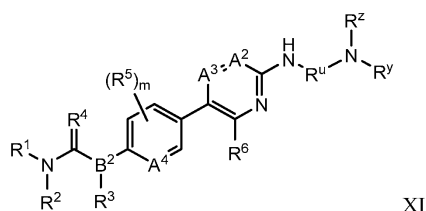
[0659]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0660]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노, 아미도,  $-R^uSR^x$ ,  $-R^uSOR^x$ ,  $-R^uS(O)_2R^x$ , 또는  $-R^uN(R^a)(R^b)$ 이고, 여기서  $R^x$ 는 수소 또는 알킬이고,  $R^u$ 는 직접 결합 또는 알킬렌이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0661] m은 0 또는 1이고;

[0662] r은 1 또는 2이다.

[0663] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 XI의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포집 화합물 또는 수화물이 본원에 제공된다:

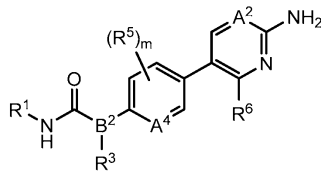


[0664]

[0665] 상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0666] 하나의 실시양태에서, 화학식 XI의 화합물이 제공되며, 이때

- [0667]  $R^1$ 은 치환된 5- 내지 6-원 아릴 또는 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 치환체는 1, 2 또는 3개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고, 제 2 및 제 3의 임의적인  $R^9$  기는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록실, 알콕시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;
- [0668]  $R^2$ 는 수소 또는 알킬이고;
- [0669]  $A^4$ 는 N 또는  $CR^{9a}$  이고;
- [0670]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;
- [0671]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;
- [0672]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0673]  $B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$  이고;
- [0674]  $R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;
- [0675]  $R^3$ 은 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;
- [0676]  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$  이고;
- [0677]  $A^3$ 은 N, CH 또는  $CR^{10a}$  이고;
- [0678]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0679]  $R^{10a}$ 는 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0680]  $m$ 은 0 또는 1이고;
- [0681]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노, 아미도,  $-R^uS(O)_{0-2}R^x$  또는  $-R^uN(R^a)(R^b)$ 이고,
- [0682]  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0683] 각각의  $R^u$ 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 알킨일렌 또는 직접 결합이고;
- [0684] 각각의  $R^y$  및  $R^z$ 는 독립적으로 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되고:
- [0685] (i)  $R^y$  및  $R^z$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알킬이거나; 또는
- [0686] (ii)  $R^y$  및  $R^z$ 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의로 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 내지 6개, 또 다른 실시양태에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로, 할로알킬, 알킬, 알켄일 또는 알킨일 기에 의해 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성한다.
- [0687] 하나의 실시양태에서, 하기 화학식 XII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포집 화합물 또는 수화물이 본원에 제공된다:



XII

[0688]

상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0689]

하나의 실시양태에서, 화학식 XII의 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0690]

$R^1$ 은 치환된 아이속사졸릴이고, 여기서 치환체는 1 또는 2개의  $R^9$  기로부터 선택되고, 이때 하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬이고, 제 2의 임의적인  $R^9$  기는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록시, 알콕시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 기에 의해 치환되고;

[0691]

$B^2$ 는 N 또는  $CR^{3a}$  이고;

[0692]

$R^{3a}$ 는 수소, 할로 또는 알킬이고;

[0693]

$R^3$ 은 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

[0694]

$A^4$ 는 N 또는  $CR^{9a}$  이고;

[0695]

$R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

[0696]

$A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$  이고;

[0697]

$R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;

[0698]

m은 0 또는 1이고;

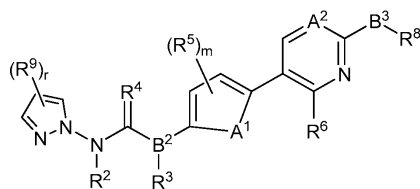
[0699]

$R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노 또는 아미도이다.

[0700]

하나의 실시양태에서, 하기 화학식 XIII의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 포접 화합물 또는 수화물이 본원에 제공된다:

[0701]



XIII

[0702]

상기 식에서, 변수들은 본원에 기재된 바와 같다.

[0703]

특정 실시양태에서,  $B^3$ 은 NH이고,  $R^8$ 은 수소이고, 다른 변수들은 본원에 기재된 바와 같다. 하나의 실시양태에서, 화학식 XII의 화합물이 본원에 제공되며, 이때

[0704]

하나 이상의  $R^9$ 는 분지된 알킬 또는 사이클로알킬이고, 제 2의 임의적인  $R^9$ 는 할로, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 및 사이클로알킬알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 분지된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기는 각각 임의로 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록실, 알콕시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환되고;

[0705]

$R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노 또는 알킬이고;

[0706]

- [0707]  $R^4$ 는 O 또는 S이고;
- [0708]  $R^5$ 는 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;
- [0709]  $R^6$ 은 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0710]  $B^3$ 은 O, NH 또는  $CH_2$ 이고;
- [0711]  $A^2$  및  $R^8$ 은 하기와 같이 선택되고:
- [0712] a)  $R^8$ 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬 및 헤테로사이클릴알켄일은 임의로 1-6, 1-5, 1 또는 2개의 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬설폰일 또는 할로 기에 의해 치환되고;  $A^2$ 는 N, CH 또는  $CR^{10}$ 이거나; 또는
- [0713] b)  $A^2$ 는 C이고;  $R^8$ 은,  $A^2$ 와 함께, 임의로 알킬, 하이드록시알킬 또는 옥소에 의해 치환된 5 내지 7원의 치환되거나 비치환된 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0714]  $A^1$ 은  $N=CR^{9a}$ , S 또는  $CR^{9a}=CR^{9a}$ 이고;
- [0715]  $R^{9a}$ 는 수소, 할로, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0716]  $R^{10}$ 은 알킬, 하이드록시알킬, 시아노, 아미도,  $-R^u SR^x$ ,  $-R^u SOR^x$ ,  $-R^u S(O)_2R^x$ ,  $-R^u N(R^a)(R^b)$ ,  $-R^u OR^x$ , 또는  $-R^u OR^x OR^x$ 이고, 여기서  $R^x$ 는 수소 또는 알킬이고,  $R^u$ 는 직접 결합 또는 알킬렌이고,  $R^a$  및  $R^b$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는  $R^a$  및  $R^b$ 는 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0717] m은 0 또는 1이고;
- [0718] r은 1 또는 2이다.
- [0719] 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 는 할로, 알킬, 하이드록시 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 는 할로, 하이드록실 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^9$ 는 치환된 할로, 알킬 및 사이클로알킬로부터 선택되는 1 내지 5개의 기에 의해 치환된다.
- [0720] 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물은 하기 표 1, 2 및 3으로부터 선택된다.
- [0721] 또 다른 실시양태에서, 하기 화합물들로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:
- [0722] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,
- [0723] 1-[4-(6-아미노-5-시아노피리딘-3-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,
- [0724] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-피리도 [3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아,
- [0725] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아,
- [0726] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3-(2-하이드록시에틸)-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3, 2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아,
- [0727] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(5-시아노-6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0728] 1-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)-3-{4-[6-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리딘-3-일]-페닐}우레아,
- [0729] 1-(4-(6-아미노-5-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,



- [0730] 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0731] 1-(4-(6-아미노-2,4-다이메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0732] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0733] 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0734] 1-(4-(6-아미노-5-(모폴리노메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0735] 1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-우레아,
- [0736] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-클로로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0737] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-클로로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0738] 1-(6'-아미노-[3,3']바이피리딘일-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0739] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)아세트아마이드,
- [0740] 1-(5-(6-아미노피리딘-3-일)티오펜-2-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0741] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,5-다이플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0742] 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀-7-일)페닐)우레아,
- [0743] 1-(4-(6-아미노-5-((2-하이드록시에톡시)메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0744] 1-(4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0745] 1-(4-(6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0746] 1-(6'-아미노-2'-메틸-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0747] 1-(6'-아미노-4'-메틸-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아,
- [0748] 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(2-플루오로-4-(6-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0749] 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(6-(3-모폴리노프로필아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0750] 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(6-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0751] 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(4-(6-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0752] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-1-메틸우레아,
- [0753] 5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트,
- [0754] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-일)우레아,
- [0755] 5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트,
- [0756] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레아,
- [0757] 5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트,
- [0758] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)우레아,
- [0759] 5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트,
- [0760] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)우레아,
- [0761] 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-움 메탄설펜에이트,
- [0762] 1-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레아,

- [0763] 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설폰에이트,
- [0764] 1-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0765] 4,4-(2-(5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설폰에이트,
- [0766] 1-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)-3-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0767] 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설폰에이트,
- [0768] 1-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0769] 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0770] 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0771] 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아,
- [0772] 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0773] 1-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,
- [0774] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-5-일]-페닐}우레아,
- [0775] N-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드,
- [0776] 1-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에톡시)-피리미딘-5-일]-페닐}-우레아,
- [0777] 1-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-메톡시-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아,
- [0778] 1-(4-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,
- [0779] 1-[4-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아,
- [0780] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(모폴리노메틸)피리미딘-5-일)페닐)우레아,
- [0781] 1-[5-(2-플루오로-1-플루오로메틸-1-메틸에틸)아이속사졸-3-일]-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)피리미딘-5-일]페닐}우레아,
- [0782] 1-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-5-일]-페닐}-3-[5-(1-트라이플루오로메틸-사이클로프로필)-아이속사졸-3-일]우레아,
- [0783] 1-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)-3-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아,
- [0784] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아,
- [0785] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(3-모폴리노프로필)피리미딘-5-일)페닐)우레아,
- [0786] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아,
- [0787] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-5-일]-페닐}우레아,
- [0788] 1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아,
- [0789] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아,
- [0790] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{5-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)피리미딘-5-일]-피리딘-2-일}우레아,
- [0791] 1-(5-(2-(3급-부틸아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아,
- [0792] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(5-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)우레아,

- [0793] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-[5-(2-사이클로프로필아미노피리미딘-5-일)-피리딘-2-일]-우레아,
- [0794] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(5-(2-(아이소프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)우레아,
- [0795] N-(5-(2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드,
- [0796] N-(5-(2-(아이소프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드,
- [0797] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0798] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-3-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0799] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)우레아,
- [0800] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)프로판아마이드,
- [0801] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0802] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0803] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0804] 2-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0805] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-((2-모폴리노에틸)아미노)피리미딘-5-일)페닐)아세트아마이드,
- [0806] 2-(6'-아미노-[3,3'-바이피리딘]-6-일)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0807] 2-(5-(2-아미노피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0808] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0809] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0810] 2-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0811] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0812] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아,
- [0813] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아,
- [0814] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,
- [0815] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,
- [0816] 2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0817] 2-(4-(6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0818] 2-(4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0819] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0820] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-메톡시에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0821] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아,
- [0822] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(3급-부틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드와 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드의 혼합물(1:1),
- [0823] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-메틸설포닐)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0824] 2-(4-(6-아미노-5-시아노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,

- [0825] 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0826] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0827] N-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)-2-(4-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0828] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아,
- [0829] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0830] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0831] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0832] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,
- [0833] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0834] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0835] 1-(6'-아미노-[3,3'-바이피리딘]-6-일)-3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0836] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0837] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0838] 1-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-((2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아,
- [0839] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0840] 2-(4-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0841] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0842] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0843] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0844] 2-(4-(5-아미노-6-메틸피라진-2-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0845] 3-아미노-6-(4-(2-((5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피라진-2-카복시아마이드,
- [0846] 2-(4-(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0847] 2-(4-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0848] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일리덴)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0849] N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)-2-(4-(6-((2-모폴리노에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0850] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,
- [0851] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0852] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)우레아,
- [0853] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-(3-메틸옥세탄-3-일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0854] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,6-다이플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0855] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드

드,

- [0856] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0857] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드,
- [0858] 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0859] 2-(4-(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0860] 2-(4-(6-아미노-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0861] 2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0862] 2-(4-(6-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0863] 2-(4-(6-아미노-2-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0864] 2-(4-(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0865] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0866] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0867] 2-(4-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0868] 2-(4-(6-아미노-5-메톡시피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0869] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0870] 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0871] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0872] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0873] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3-다이하이드로옥사졸로[4,5-b]피리딘-6-일)페닐)아세트아마이드,
- [0874] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0875] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-사이클로부틸아이속사졸-5-일)아세트아마이드,
- [0876] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0877] 2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0878] 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0879] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)페닐)아세트아마이드,
- [0880] 2-(6'-아미노-5-플루오로-[3,3'-바이피리딘]-6-일)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0881] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0882] 2-(4-(6-아미노-4-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0883] 2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,



- [0884] 2-(4-(6-아미노-2,5-다이플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0885] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0886] 2-(4-(6-아미노-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0887] 2-(6'-아미노-[2,3'-바이피리딘]-5-일)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0888] 2-(4-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0889] 2-(4-(6-아미노-4-메톡시피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0890] 2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0891] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0892] 2-(4-(6-아미노-5-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0893] 2-(4-(6-아미노-5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0894] 2-(4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0895] 2-(4-(6-아미노-5-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0896] 2-(4-(6-아미노-5-메톡시피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0897] 2-(4-(5-아미노-3-메틸피라진-2-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0898] 2-(4-(6-아미노-2-시아노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0899] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0900] (1-(3-(2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)아세트아미도)아이속사졸-5-일)사이클로프로필)메틸 아세테이트,
- [0901] 2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0902] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-에틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0903] 2-(4-(6-아미노-4-클로로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0904] 2-아미노-2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0905] 2-(4-(5-아미노-3,6-다이메틸피라진-2-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0906] 2-(4-(6-아미노-5-(3급-부틸티오)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0907] 2-(4-(6-아미노-5-(3급-부틸설포닐)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0908] 2-(4-(6-아미노-2,5-다이플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0909] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2,2-다이플루오로아세트아마이드,
- [0910] 2-(4-(6-아미노-5-(3급-부틸설펜일)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0911] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-(트라이플루오로메틸)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0912] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-메틸-3-옥소-2,3-다이하이드로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아마이드,
- [0913] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-하이드록시아세트아마이드,
- [0914] 2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(3급-부틸)아이속사졸-5-일)아세트아마이드,

- [0915] 2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(1,1-다이플루오로에틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0916] N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-((2-(메틸설펜일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0917] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-아이소프로필아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0918] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[2,3-e] [1,4]다이아제핀-7-일)페닐)아세트아마이드,
- [0919] 2-(4-(6-((2-(메틸설펜일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드,
- [0920] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-옥소-5,6-다이하이드로-1,5-나프티리딘-3-일)페닐)아세트아마이드,
- [0921] 2-(4-(6-아미노-4-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드, 및
- [0922] N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-7-일)페닐)아세트아마이드.
- [0923] 또한, 본원에 제공된 화합물의 동위원소 풍부 유사체가 본원에 제공된다. 약동학("PK"), 약역학("PD") 및 독성 프로파일을 개선하기 위한 약물의 동위원소 풍부(예컨대, 중수소화)는 일부 약물 부류에 의해 이미 실증되었다. 예를 들면, 문헌[Lijinsky et. al., Food Cosmet. Toxicol, 20: 393 (1982); Lijinsky et. al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et. al., Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon et. al., Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello et. al., Metabolism, 43: 487 (1994); Gately et. al., J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999)] 참조.
- [0924] 약물의 동위원소 풍부는 예를 들면 (1) 불필요한 대사물질을 감소시키거나 제거하고, (2) 모 약물의 반감기를 증가시키고, (3) 원하는 효과를 달성하는 데 필요한 투여 횟수를 감소시키고, (4) 원하는 효과를 달성하는 데 필요한 투여량을 감소시키고, (5) 임의의 하나가 형성되어 있는 경우에 활성 대사물질의 형성을 증가시키고, 및/또는 (6) 특정 조직에 유해한 대사물질의 생성을 감소시키고/시키거나 병용 요법이 의도적인 것인지에 무관하게 병용 요법에 더 효과적인 약물 및/또는 더 안전한 약물을 형성하는 데 사용될 수 있다.
- [0925] 원자를 그의 동위원소 중 하나로 치환하는 것은 종종 화학 반응의 반응 속도를 변화시킬 것이다. 이러한 현상은 속도론적 동위원소 효과로 알려져 있다. 예를 들어, C-H 결합이 화학 반응의 속도-결정 단계(즉, 최고의 전이 상태 에너지를 갖는 단계) 동안에 깨지는 경우, 중수소를 위 수소로 치환하면 반응 속도는 감소하고 위 과정은 느려질 것이다. 이러한 현상은 중수소 속도론적 동위원소 효과("DKIE")로 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999)] 참조).
- [0926] 삼중수소("T")는 연구, 핵융합 반응기, 중성자 발생기 및 방사성 의약품에 사용되는 수소의 방사성 동위원소이다. 중수소는 핵에 2개의 중성자를 가지고 있고 3에 가까운 원자량을 갖는 수소 원자이다. 이는 환경에서 매우 낮은 농도로 자연적으로 발생하며 가장 일반적으로 T<sub>2</sub>O로서 발견된다. 중수소는 서서히 붕괴하고(반감기 12.3 년) 인간 피부의 외곽 층을 관통하지 못하는 낮은 에너지의 베타 입자를 방출한다. 내부 피폭은 이러한 동위원소와 관련된 주 위험이지만 이는 심각한 건강 위험을 초래하기 위하여는 대량으로 섭취되어야만 한다. 중수소와 비교하면, 삼중수소가 위험한 수준에 도달하기 전에 더 적은 양이 소모되어야만 한다. 삼중수소를 수소로 치환하면 중수소보다 더 강한 결합을 초래하고 수적으로 더 큰 동위원소 효과를 제공한다. 유사하게, 동위원소를 다른 원소들, 예를 들어 탄소에 대해서는 <sup>13</sup>C 또는 <sup>14</sup>C, 황에 대해서는 <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S 또는 <sup>36</sup>S, 질소에 대해서는 <sup>15</sup>N, 및 산소에 대해서는 <sup>17</sup>O 또는 <sup>18</sup>O로 치환하면, 이는 비슷한 속도론적 동위원소 효과를 제공할 것이다.
- [0927] 또 다른 실시양태에서, 개시된 화합물 및 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 활성을 통해 조절되거나 달리 영향을 받는 인간 및 수의학적 질환, 장애 및 병태의 국소 또는 전신 치료, 또는 예방용으로 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0928] C. 약학 조성물 제제
- [0929] 본원에 제공된 약학 조성물은 CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 매개 질환 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 개선에 유용한 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 치료학적 유효량으로 함유한다.
- [0930] 상기 조성물은 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 함유한다. 이러한 화합물은 경구 투여를 위한 용액, 현탁액, 정제, 분산성 정제, 환제, 캡슐, 분말, 서방성 제제 또는 엘릭시르, 또는 비경구 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액뿐만 아니라 경피 패치 제제 및 건조 분말 흡입기와 같은 적당한 약학 제제로 제형화될 수 있다. 전형적으로, 상기 기재된 화합물은 당해 분야에 널리 알려진 기술 및 과정을 사용하여 약학 조성물로 제형화된다.
- [0931] 상기 조성물에서, 유효 농도의 하나 이상의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물이 적합한 약학 담체 또는 비히클과 혼합된다. 조성물 중의 상기 화합물의 농도는 CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 매개 질환 중 하나 이상을 치료, 예방 또는 개선하는, 투여 시의, 양의 전달에 효과적이다.
- [0932] 전형적으로, 상기 조성물은 단일 투여 용량으로 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해, 상기 중량 분획의 화합물은 상기 치료되는 병태가 완화되거나 개선되도록 하는 효과적인 양으로 선택된 비히클 중에 용해, 현탁, 분산되거나 또는 달리 혼합된다. 본원에 제공된 화합물의 투여에 적합한 약학적 담체 또는 비히클은 구체적인 투여 방식에 적합한 것으로 당해 분야 숙련자들에게 알려진 임의의 담체를 포함한다.
- [0933] 또한, 상기 화합물은 조성물에서 유일한 약학적 활성 성분으로 배합되거나 또는 다른 활성 성분들과 조합될 수 있다. 종양-표적화 리포솜과 같은 조직-표적화 리포솜을 비롯한 리포솜 현탁액이 또한 약학적으로 허용가능한 담체로 적합할 수 있다. 이들은 당해 분야 숙련자들에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 당해 분야에 알려진 대로 제조될 수 있다. 간단히 말해, 다층 라멜라 소포체(MLV)와 같은 리포솜은 플라스크 안에서 달걀의 포스파티딜 콜린과 뇌의 포스파티딜 세린(7:3 몰비)을 건조시켜 형성될 수 있다. 2가 양이온이 부족한 인산완충식염수(PBS) 중의 본원에 제공된 화합물의 용액을 첨가하고 지질 막이 분산될 때까지 상기 플라스크를 진탕한다. 생성된 소포체를 세척하여 캡슐화되지 않은 화합물을 제거하고 원심분리에 의해 펠렛화한 다음 PBS에 재현탁시킨다.
- [0934] 상기 활성 화합물은 치료 환자에 바람직하지 않은 부작용 없이 치료학적으로 유용한 효과를 발휘하는 데 충분한 양으로 약학적으로 허용가능한 담체에 포함된다. 치료학적으로 유효한 농도는 본원에 기재된 시험관내 및 생체내 시스템에서 상기 화합물을 시험한 후 이로부터 인간 투약을 위해 외삽법에 의해 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0935] 약학 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 불활성화 및 배출 속도, 상기 화합물의 물리화학적 특성, 투여 스케줄, 및 투여량뿐만 아니라 당해 분야 숙련자들에게 알려진 다른 요소들에 따라 다를 것이다. 예를 들어, 전달되는 양은 CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 매개 질환의 증상 하나 이상을 개선하는 데 충분하다.
- [0936] 전형적으로, 치료학적으로 유효한 투여량은 약 1 ng/mL 내지 약 50 내지 100  $\mu$ g/mL의 활성 성분의 혈청 농도를 생성하여야 한다. 약학 조성물은 전형적으로 일일 kg 체중당 약 10 mg 내지 약 4000 mg의 화합물의 투여량을 제공하여야 한다. 약학적 투여량 단위 형태는 투여량 단위 형태당 필수 활성 성분 또는 필수 성분들의 조합 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 및 특정 실시양태에서는 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 20 mg 내지 약 250 mg, 또는 약 25 mg 내지 약 100 mg을 제공하도록 제조된다. 특정 실시양태에서, 약학적 투여량 단위 형태는 필수 활성 성분 약 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg 또는 2000 mg을 제공하도록 제조된다.
- [0937] 활성 성분은 한 번에 투여하거나, 또는 시간 간격으로 투여하는 더 작은 투여량의 수로 나눌 수도 있다. 치료의 정확한 투여량 및 기간은 치료 질환의 함수이고 공지의 시험 프로토콜을 사용하거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터 외삽법에 의해 실험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 농도 및 투여량 값은 개선하고자 하는 병태의 중증도에 따라 변할 수 있음에 주목하여야 한다. 임의의 특정 개체에 대해, 특정의 투여 용법은 개인의 필요 및 상기 조성물을 투여하는 사람 및 이 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 따라 조절되어야 하고, 본원에 개시된 농도 범위는 단지 예시적인 것이고 본원발명의 조성물의 범주 또는 실시를 제한하고자 의도된 것은 아니라는 점을 또한 이해하여야 한다.
- [0938] 약학적으로 허용가능한 유도체는 산, 염기, 에놀 에터 및 에스터, 염, 에스터, 수화물, 용매화물 및 전구약물 형태를 포함한다. 상기 유도체는 그의 약동학적 특성이 상응하는 중성 화합물보다 더 우수하도록 선택된다.



- [0939] 따라서, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체들의 유효 농도 또는 유효량이 전신, 국소 또는 국부 투여에 적합한 약학적 담체 또는 비히클과 혼합되어 약학적 조성물을 형성한다. 화합물들은 CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 매개 질환의 하나 이상의 증상을 개선하거나 또는 이들을 치료 또는 예방하는 데 효과적인 양으로 포함된다. 상기 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 분해, 배설 속도, 투여 스케줄, 투여량, 특정 제형뿐만 아니라 당해 분야 숙련자들에게 공지된 다른 요소들에 따라 다를 것이다.
- [0940] 상기 조성물은 경구, 비경구, 직장, 국소 및 국부 투여를 포함하나, 이들에 국한되지 않는 적합한 경로에 의해 투여되도록 의도된다. 경구 투여의 경우, 캡슐 및 정제로 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 액체, 반-액체 또는 고체 형태이고 각각의 투여 경로에 적합한 방식으로 제형화된다.
- [0941] 비경구, 피부, 피하 또는 국소 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음 중 하나의 구성 요소를 포함할 수 있다. 멸균 희석제 예컨대 주사액, 식염수, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 다이메틸 아세트아마이드 또는 다른 합성 용매; 항균제 예컨대 벤질 알코올 및 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 및 소듐 바이설파이트; 킬레이트제 예컨대 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA); 완충제 예컨대 아세트에이트, 시트레이트 및 포스페이트; 및 독성 조절제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리, 플라스틱 또는 다른 적당한 재료로 만들어진 앰플, 일회용 주사기, 또는 단일 또는 다중 투여 바이알에 봉입될 수 있다.
- [0942] 화합물이 불충분한 용해성을 보여주는 경우, 화합물을 용해시키는 방법을 사용할 수 있다. 이러한 방법은 당해 분야 숙련자들에게 공지되어 있고, 예를 들면 공용매 예컨대 다이메틸설폭사이드(DMSO), 계면활성제 예컨대 트윈(TWEEN®)을 사용하거나, 또는 수성 중탄산나트륨에 용해시키는 것을 포함하나 이들에 국한되지 않는다.
- [0943] 화합물(들)을 혼합하거나 첨가하는 경우, 생성 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀전 등일 수 있다. 생성 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클 중의 화합물의 용해도를 비롯한 다수의 요소에 따라 다르다. 하나의 실시양태에서, 유효 농도는 치료 질환, 장애 또는 병태의 증상을 개선하는 데 충분하며 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0944] 상기 약학 조성물은 적당한 양의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 함유하는 정제, 캡슐, 환제, 분말, 과립제, 멸균 용액 또는 현탁액, 및 경구 용액 또는 현탁액, 및 유-수 에멀전과 같은 단위 투여 형태로 인간 및 동물에 투여하기 위해 제공된다. 약학적 치료 활성 화합물 및 이의 유도체는 전형적으로 단위 투여 형태 또는 다회 투여 형태로 제형화되고 투여된다. 본원에 사용된 단위 투여 형태는 인간 및 동물 개체에 적합하고 당해 분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 패키징된 물리적인 개별 단위를 지칭한다. 각각의 단위 투여는 필요로 하는 약학적 담체, 비히클 또는 희석제와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 치료 활성 화합물의 특정 양을 함유한다. 단위 투여 형태의 예는 앰플 및 주사기 및 개별 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위 투여 형태는 분획 또는 이의 배수로 투여될 수 있다. 다회 투여 형태는 분리된 단위 투여 형태로 투여되도록 된 단일 용기에 패키징된 복수 개의 동일한 단위 투여 형태이다. 다회 투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐 병, 또는 핀트 또는 갤런 병을 포함한다. 따라서, 다회 투여 형태는 패키지로 분리되지 않은 복수 개의 단위 투여이다.
- [0945] 지속-방출형 제제가 또한 제조될 수 있다. 지속-방출형 제제의 적합한 예는 본원에 제공된 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속-방출형 매트릭스의 예는 폴리에스터, 하이드로겔(예컨대, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드, L-글루탐산과 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체 예컨대 루프론 데포(LUPRON DEPOT™)(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 이루어진 주사용 미세구) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다. 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산과 같은 중합체는 100일 넘게 분자들을 방출할 수 있지만, 특정 하이드로겔은 더 짧은 시간 동안에 단백질들을 방출한다. 캡슐화된 화합물이 긴 시간 동안 체내에 머무르는 경우, 이들은 37°C에서 습기에 노출되는 결과 변성되거나 약화됨으로써 생물학적 활성이 손실되거나 이들 구조에 있을 수 있는 변화를 유발한다.
- [0946] 관련 활동 기작에 따라 안정화를 위한 합리적 전략을 고안해낼 수 있다. 예를 들면, 응집 기작이 티오-이황화 결합 교환을 통한 분자간 S-S 결합 형성인 것으로 밝혀지는 경우, 안정화는 설프하이드릴 잔기를 개질하고, 산성 용액으로부터 동결건조하고, 수분 함량을 제어하고, 적합한 첨가제를 사용하고, 특정 중합체

매트릭스 조성물을 개발함으로써 달성될 수 있다.

- [0947] 0.005 내지 100% 범위의 활성 성분을 함유하고 나머지가 비-독성 담체로 이루어진 투여 형태 또는 조성물이 제조될 수 있다. 경구 투여의 경우, 약학적으로 허용가능한 비-독성 조성물은 예를 들면 약학 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 셀룰로오스 유도체, 크로스카멜로스 나트륨, 글루코오스, 수크로오스, 탄산 마그네슘 또는 사카린 나트륨과 같은 통상 사용되는 임의의 부형제를 혼입시켜 형성된다. 이와 같은 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 분말 및 지속 방출 제형, 예를 들어 이식제 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템, 및 생분해성, 생체적합성 중합체, 예를 들어 콜라겐, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴리오르토에스터, 폴리락트산 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조 방법은 당해 분야 숙련자들에게 공지되어 있다. 당해 조성물은 약 0.001 내지 100%의 활성 성분, 특정 실시양태에서는 약 0.1 내지 85%, 전형적으로 약 75 내지 95%를 함유할 수 있다.
- [0948] 활성 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 유도체는 상기 화합물이 서방성 제제 또는 코팅과 같은 몸에서 신속히 제거되는 것을 보호하는 담체와 함께 제조될 수 있다.
- [0949] 상기 조성물은 바람직한 특성들의 조합을 얻기 위해 다른 활성 화합물을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 화합물 또는 본원에 기재된 바와 같은 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 또한 CSF-1R 및/또는 FLT3 키나아제 매개 질환과 같은 상기 언급한 질환 또는 의료 병태 중 하나 이상을 치료하는 데 가치가 있는 당해 분야에 일반적으로 공지된 또 다른 약학 제제와 함께 치료 또는 예방 목적으로 유리하게 투여될 수 있다. 이와 같은 병용 요법은 본원에 제공된 조성물 및 치료 방법의 또 하나의 양태를 구성함을 이해하여야 한다.
- [0950] 1. 경구 투여용 조성물
- [0951] 경구 약학 투여 형태는 고체, 겔 또는 액체이다. 고체 투여 형태는 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말이다. 경구 정제의 유형은 장용-코팅정, 당의정 또는 필름-코팅정일 수 있는 압축된, 저작성 로젠지 및 정제를 포함한다. 캡슐은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있고, 과립 및 분말은 당해 분야 숙련자들에게 공지된 다른 성분들과 조합되어 비-발포성 또는 발포성으로 제공될 수 있다.
- [0952] 특정 실시양태에서, 제형은 캡슐 또는 정제와 같은 고체 투여 형태이다. 정제, 환제, 캡슐, 트로체 등은 다음과 같은 성분들 또는 유사 특성을 갖는 화합물들을 하나 이상을 함유할 수 있다: 결합제, 희석제, 봉쇄제, 윤활제, 활택제, 감미제, 및 풍미제를 함유할 수 있다.
- [0953] 결합제의 예는 미세결정질 셀룰로오스, 검 트라가칸트, 글루코오스 용액, 아카시아 점액, 젤라틴 용액, 수크로오스 및 전분 페이스트를 포함한다. 윤활제는 활석, 전분, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 리코포듐 및 스테아르산을 포함한다. 희석제는 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 전분, 카올린, 염, 만니톨 및 다이칼슘 포스페이트를 포함한다. 활택제는 콜로이드성 이산화규소를 포함하나 이에 국한되지 않는다. 봉쇄제는 크로스카멜로스 나트륨, 소듐 전분 클리콜레이트, 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트, 메틸셀룰로오스, 아가 및 카복시메틸셀룰로오스를 포함한다. 착색제는 예를 들어 인증된 수용성 FD 및 C 염료, 이들의 혼합물; 및 알루미늄 수화물에 현탁된 수-불용성 FD 및 C 염료 중 하나 이상을 포함한다. 감미제는 수크로오스, 락토오스, 만니톨 및 인공 감미료 예컨대 사카린, 및 임의의 개수의 분무 건조된 풍미제를 포함한다. 풍미제는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향료, 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트 등 쾌감을 생성해내는 화합물들의 합성 블렌드를 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올리에이트, 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터를 포함한다. 구토-코팅제는 지방산, 지방, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅제는 하이드록시에틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다.
- [0954] 경구 투여가 바람직한 경우, 상기 화합물은 위의 산성 환경으로부터 이를 보호하는 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 위에서 그 건전성을 유지하고 장에서 활성 화합물을 방출하는 장용 코팅으로 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 또한 제산제 또는 다른 이와 같은 성분과 조합되어 제형화될 수 있다.
- [0955] 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에 지방성 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투여 단위 형태는 예를 들어 당의정 및 다른 장용 제제와 같은 물리적 형태의 투여 단위를 개질하는 다양한 다른 물질을 함유할 수 있다. 상기 화합물은 또한 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 스프링클, 츄잉검 등의 성분으로 투여될 수 있다. 시럽은 상기 활성 화합물 이외에 감미제로서의 수크로오스 및 특정 보존제, 염료 및 착색 및 풍미제를 함유할 수 있다.

- [0956] 상기 활성 물질은 바람직한 활성을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 제산제, H<sub>2</sub> 차단제 및 이노제와 같은 바람직한 활성을 보충하는 물질과 혼합될 수 있다. 활성 성분은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체이다. 최대 약 98 중량%의 비교적 높은 농도의 활성 성분이 포함될 수 있다.
- [0957] 정제에 포함되는 약학적으로 허용가능한 담체는 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 풍미제 및 습윤제이다. 장용-코팅 정제는, 장용-코팅 때문에, 위산의 작용에 저항하지만 중성 또는 알칼리성 장에서 용해되거나 분해된다. 당의정 정제는 서로 다른 층의 약학적으로 허용가능한 물질이 적용된 압축 정제이다. 필름-코팅된 정제는 중합체 또는 다른 적합한 코팅에 의해 코팅된 압축 정제이다. 다중 압축된 정제는 앞서 언급한 약학적으로 허용가능한 물질을 사용하여 하나 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 압축 정제이다. 착색제는 또한 상기 투여 형태로 사용될 수 있다. 풍미제 및 감미제는 압축 정제, 당의정, 다중 압축 및 저작가능한 정제로 사용된다. 풍미제 및 감미제는 특히 저작가능한 정제 및 로젠지의 형성에 유용하다.
- [0958] 액체 경구 투여 형태는 비-발포성 과립으로부터 재구성된 수용액, 에멀전, 현탁액, 용액 및/또는 현탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다. 수용액은 예를 들어 엘릭시르 및 시럽을 포함한다. 에멀전은 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil)이다.
- [0959] 엘릭시르는 투명하고 감미된 하이드로알콜성 제제이다. 엘릭시르에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체는 용매를 포함한다. 시럽은 당 예컨대 수크로오스의 풍부 수용액이고 보존제를 함유할 수 있다. 에멀전은 2-상 시스템이고, 여기서는 하나의 액체가 또 다른 액체 전체에 작은 소구체 형태로 분산된다. 에멀전에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체는 비-수성 액체, 유화제 및 보존제이다. 현탁액은 약학적으로 허용가능한 현탁제 및 보존제를 사용한다. 액체 경구 투여 형태로 재구성된, 비-발포성 과립에 사용되는 약학적으로 허용가능한 물질은 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함한다. 액체 경구 투여 형태로 재구성되는 발포성 과립에 사용되는 약학적으로 허용가능한 물질은 유기산 및 이산화탄소 공급원을 포함한다. 착색제 및 풍미제는 상기 투여 형태 모두에 사용된다.
- [0960] 용매는 글리세린, 솔비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 보존제의 예는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 소듐 벤조에이트 및 알코올을 포함한다. 에멀전에 사용되는 비-수성 액체의 예는 광유 및 면실유를 포함한다. 유화제의 예는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제 예컨대 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트를 포함한다. 현탁제는 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 펙틴, 트라가칸트, 비검 및 아카시아를 포함한다. 희석제는 락토오스 및 수크로오스를 포함한다. 감미제는 수크로오스, 시럽, 글리세린 및 인공 감미제 예컨대 사카린을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올리에이트, 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터를 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다. 착색제는 승인된 수용성 FD 및 C 염료, 및 이들의 혼합물 중 하나 이상을 포함한다. 풍미제는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향료 및 쾌감을 불러오는 화합물들의 합성 블렌드를 포함한다.
- [0961] 고체 투여 형태의 경우, 예를 들어 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일 또는 트라이글리세리드 중의 용액 또는 현탁액이 젤라틴 캡슐에 캡슐화된다. 액체 투여 형태의 경우, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액이 충분한 양의 약학적으로 허용가능한 액체 담체 예컨대 물로 희석되어 투여시 쉽게 측정될 수 있다.
- [0962] 다르게는, 액체 또는 반-고체 경구 제형은 활성 화합물 또는 염을 식물성 오일, 글리콜, 트라이글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스터(예컨대, 프로필렌 카보네이트) 및 다른 이와 같은 담체에 용해시키거나 분산시키고, 이들 용액 또는 현탁액을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 쉘에 캡슐화시켜 제조될 수 있다. 다른 유용한 제형은, 본원에 제공된 화합물을 함유하는 것들, 다이알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜, 예컨대 1,2-다이메톡시메탄, 다이글라이시, 트라이글라이시, 테트라글라이시, 폴리에틸렌 글리콜-350-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-550-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-750-다이메틸 에터(여기서, 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 말한다), 및 하나 이상의 산화방지제, 예컨대 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시퀴마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 솔비톨, 인산, 티오다이프로피온산 및 이의 에스터, 및 다이티오카바메이트를 포함하나 이들에 국한되지 않는다.
- [0963] 다른 제형은 약학적으로 허용가능한 아세트알을 비롯한 수성 알코올성 용액을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 이들 제형에 사용되는 알코올은 하나 이상의 하이드록실 기를 갖는 임의의 약학적으로 허용가능한 수-혼화성 용매, 예를 들어 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함하나 이들에 국한되지 않는다. 아세트알은 아세트알데하이드



드 다이에틸 아세탈과 같은 저급 알킬 알데하이드의 다이(저급 알킬) 아세탈을 포함하나 이들에 국한되지 않는다.

[0964] 모든 실시양태에서, 정제 및 캡슐 제형은 활성 성분의 용해를 변화시키거나 지속시키기 위해 당해 분야 숙련자들에게 알려진 바와 같이 코팅될 수 있다. 따라서, 예를 들어 이들은 페닐살리실레이트, 왁스 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트와 같은 통상의 장내 섭취가능한 코팅에 의해 코팅될 수 있다.

[0965] 2. 주사제, 용액 및 에멀전

[0966] 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사로 특징되는 비경구 투여가 또한 본원에서 고려된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액으로서의 통상적인 형태, 주사 전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀전으로서 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 필요에 따라, 투여되는 약학 조성물은 또한 소량의 비-독성 보조 물질 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 안정제, 용해도 개선제, 및 기타 소듐 아세테이트, 솔비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 올리에이트 및 사이클로텍스트린과 같은 제제를 함유할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 상기 조성물은 부형제로서 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린(HPBCD)를 갖는 수용액으로 투여된다. 하나의 실시양태에서, 상기 수용액은 약 1 내지 약 50%의 HPBCD를 함유한다. 하나의 실시양태에서, 상기 수용액은 약 1%, 3%, 5%, 10% 또는 약 20%의 HPBCD를 함유한다.

[0967] 일정 수준의 투여용량이 유지되도록 하는 서방형 또는 지속-방출형 시스템의 주입이 또한 본원에서 고려된다. 간단히 말해, 본원에 제공된 화합물은, 체액에 불용성인 외부 중합체 막, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리아디메틸 실록산, 네오펜 고무, 염화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼원 중합체 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체에 의해 둘러싸인 고체 내부 매트릭스, 예를 들어 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리아이소프렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부타다이엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리아디메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스터의 하이드로겔, 콜라겐, 가교결합된 폴리비닐알코올 및 가교결합된 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트에 분산된다. 상기 화합물은 방출 속도 조절 단계에서 외부 중합체 막을 통해 확산한다. 이와 같은 비경구 조성물에 함유되는 활성 화합물의 비율은 이의 특정 성질뿐만 아니라 화합물의 활성 및 개체의 필요에 크게 의존한다.

[0968] 상기 조성물의 비경구 투여는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 포함한다. 비경구 투여형 제제는 주사용 정제, 바로 주사가 가능한 멸균 현탁액, 사용 전에 비히클과 바로 조합가능한 멸균 건조 비가용성 제품 및 멸균 에멀전을 비롯한 바로 주사가 가능한 멸균 용액, 사용 전에 용매와 조합되는 멸균 건조 가용성 제품 예컨대 동결건조 분말을 포함한다. 상기 용액은 수성 또는 비-수성일 수 있다.

[0969] 정맥내 투여되는 경우, 적합한 담체는 생리 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS), 및 증점제 및 가용화제를 함유하는 용액, 예컨대 글루코오스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0970] 비경구 제제에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체는 수성 비히클, 비-수성 비히클, 향균제, 등장제, 완충제, 산화방지제, 국소 마취제, 현탁 및 분산제, 유화제, 격리제 또는 킬레이트제 및 다른 약학적으로 허용가능한 물질을 포함한다.

[0971] 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 텍스트로스 주사액, 멸균수 주사액, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사액을 포함한다. 비-수성 비히클의 예는 식물 유래 불활성유, 면실유, 옥수수유, 땅콩유를 포함한다. 정균성 또는 항진균성 농도의 항균제는 다중-투여 용기에 패키징된 비경구 제제에 첨가되어야 하고, 그 예는 페놀, 크레졸, 수은제, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조산 에스터, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드 및 벤즈에토늄 클로라이드를 포함한다. 등장제는 염화나트륨 및 텍스트로스를 포함한다. 완충제는 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 산화방지제는 나트륨 바이설파이트를 포함한다. 국소 마취제는 프로케인 하이드로클로라이드를 포함한다. 현탁제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리소르베이트 80(트윈 80)을 포함한다. 금속 이온의 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약학적 담체는 또한 수

산화성 비히클을 위한 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 및 pH 조절을 위한 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.

[0972] 약학적 활성 화합물의 농도는 유효량의 주사가 제공되어 바람직한 약리학적 효과를 나타내도록 조절된다. 정확한 투여량은 당해 분야에 공지된 바와 같이 환자 또는 동물의 연령, 체중 및 상태에 따라 다르다.

[0973] 단위-투여형 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 바늘 주사기로 패키징된다. 모든 비경구 투여형 제제는 당해 분야에 공지되고 실시되는 바와 같이 멸균성이어야 한다.

[0974] 예시적으로, 활성 화합물을 함유하는 멸균 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입이 효과적인 투여 방식이다. 또 다른 실시양태는 바람직한 약리학적 효과를 내는 데 필요한 만큼 주입되는 활성 물질을 함유하는 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액이다.

[0975] 주사제는 국소 및 전신 투여용으로 설계된다. 전형적으로, 치료된 조직(들)에 대해 약 0.1% w/w 이상 약 90% w/w 이하 또는 그 이상, 예컨대 1% w/w 초과 농도의 활성 화합물을 함유하도록 제형화된다. 활성 성분은 한 번에 투여되거나, 또는 시간 간격을 두고 투여되도록 수개의 작은 용량으로 분리될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료기간은 치료되는 조직의 함수이고 공지의 시험 프로토콜을 사용하거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터 외삽법에 의해 실험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 농도 및 투여량 값은 치료 개인의 연령에 따라 다를 수 있음을 주목하여야 한다. 임의의 특정 개체에 대해, 특정의 투여 용법은 개인의 필요 및 상기 제형을 투여하는 사람 및 이 제형의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 따라 조절되어야 하고, 본원에 개시된 농도 범위는 단지 예시적인 것이고 본원발명의 조성물의 범주 또는 실시를 제한하고자 의도된 것은 아니라는 점을 또한 이해하여야 한다.

[0976] 상기 화합물은 미분말화된 형태 또는 다른 적당한 형태로 현탁되거나, 또는 유도체화되어 더 안정한 활성 제품을 생성하거나 전구약물을 생성할 수 있다. 생성 혼합물의 형태는 예정된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클 중의 화합물의 용해도를 비롯한 다수의 인자에 따라 다르다. 유효 농도는 병태의 증상을 개선하기에 충분하고 실험적으로 결정될 수 있다.

[0977] 3. 동결건조 분말

[0978] 또한, 본원에서 관심 있는 것은 용액, 에멀전 및 다른 혼합물로서 투여되도록 재구성될 수 있는 동결건조 분말이다. 이들은 또한 고체 또는 겔로 재구성되고 제형화될 수 있다.

[0979] 멸균 동결건조 분말은 적당한 용매에 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 용해시켜 제조된다. 용매는 상기 분말 또는 이러한 분말로부터 제조된 재구성된 용액의 다른 약리학적 성분 또는 용해도를 개선하는 부형제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 텍스트로스, 솔비탈, 과당, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코오스, 수크로오스, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPBCD) 또는 다른 적합한 제제를 포함하나 이들에 국한되지 않는다. 상기 용매는 또한 전형적으로 대략 중성 pH의 완충제 예를 들어 시트레이트, 인산 나트륨 또는 인산 칼륨, 또는 당해 분야 숙련자에게 공지된 다른 이와 같은 완충제를 함유할 수 있다. 당해 분야 숙련자에게 공지된 표준 조건 하에 동결건조 후 상기 용액의 후속 멸균 여과는 원하는 제형을 제공한다. 일반적으로, 생성 용액은 동결건조용 바이알에 배분될 것이다. 각각의 바이알은 단일 투여량(10 내지 1000 mg, 100 내지 500 mg, 10 내지 500 mg, 50 내지 250 밀리그램 또는 25 내지 100 mg) 또는 여러 용량의 화합물을 함유할 것이다. 동결건조 분말은 예를 들어 약 4°C 내지 실온에서 적절한 조건 하에 저장될 수 있다.

[0980] 주사액에 의한 이러한 동결건조 분말의 재구성은 비경구 투여에 사용되는 제형을 제공한다. 재구성의 경우, 약 1 내지 50 mg, 약 5 내지 35 mg, 또는 약 9 내지 30 mg의 동결건조 분말이 멸균 수 또는 다른 적당한 담체의 mL당 첨가된다. 정확한 양은 선택된 화합물에 따라 다르다. 이러한 양은 실험적으로 결정될 수 있다.

[0981] 4. 국소 투여

[0982] 국소 혼합물은 국소 및 전신 투여에 대해 기술된 바와 같이 제조된다. 생성 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀전 등일 수 있고, 크림, 겔, 연고, 에멀전, 용액, 엘릭시르, 로션, 현탁액, 팅크제(tincture), 페이스트, 포움, 에어로졸, 관개, 스프레이, 좌약, 붕대, 피부 패치 또는 국소 투여에 적합한 임의의 다른 제형으로 제형화될 수 있다.

[0983] 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 흡입에 의하는 것과 같은 국소 적용을 위한 에어로졸로 제형화될 수 있다. 기도에 대한 이러한 투여 제형은 단독 또는 락토오스와 같은 불활성 담체와 조합된 분

무용 에어로졸 또는 용액의 형태, 또는 흡입용 미세 분말 형태일 수 있다. 이러한 경우, 상기 제형의 입자는 전형적으로 50 미크론 미만 또는 10 미크론 미만의 직경을 가질 것이다.

[0984] 상기 화합물은 국소 또는 국부 적용 예를 들어 눈에서와 같은 피부 및 점막에 국소 적용하기 위해 젤, 크림 및 로션의 형태로 그리고 눈에 적용하거나 뇌수조내 또는 척추내 적용을 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달, 및 눈 또는 점막 투여, 또는 흡입 요법용으로 고려된다. 활성 화합물 단독 또는 다른 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 코 용액이 또한 투여될 수 있다.

[0985] 특히 안과 사용을 목적으로 한 이러한 용액은 적당한 염과 함께 0.01 내지 10%의 등장 용액 pH 약 5 내지 7로서 제형화될 수 있다.

[0986] 5. 다른 투여 경로를 위한 조성물

[0987] 국소 적용, 경피 패치 및 직장 투여와 같은 다른 투여 경로가 또한 본원에서 고려된다.

[0988] 예를 들어, 직장 투여를 위한 약학적 투여 형태는 전신 효과를 위해 직장 좌약, 캡슐 및 정제이다. 본원에 사용되는 직장 좌약은 체온에서 녹거나 연화하여 하나 이상의 약리학적 또는 치료적 활성 성분을 방출하는 직장 삽입되는 고체를 의미한다. 직장 좌약에 이용되는 약학적으로 허용가능한 물질은 용점을 높이기 위한 염기 또는 비히클 및 제제이다. 염기의 예는 코코아 버터(테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 및 지방산의 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드의 적절한 혼합물을 포함한다. 다양한 염기의 조합이 사용될 수 있다. 좌약의 용점을 높이기 위해 제제는 경랍 및 왁스를 포함한다. 직장 좌약은 압축 방법 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 직장 좌약의 전형적인 중량은 약 2 내지 3 gm이다.

[0989] 직장 투여를 위한 정제 및 캡슐은 동일한 약학적으로 허용가능한 물질을 사용하여 경구 투여용 제형에 대한 방법과 같은 방법으로 제조된다.

[0990] 6. 지속 방출형 조성물

[0991] 본원에 제공된 활성 성분은, 당해 분야 숙련자들에게 널리 알려진 제어된 방출 수단 또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 그 예는 비-제한적으로 미국 특허 3,845,770, 3,916,899, 3,536,809, 3,598,123, 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 5,639,480, 5,733,566, 5,739,108, 5,891,474, 5,922,356, 5,972,891, 5,980,945, 5,993,855, 6,045,830, 6,087,324, 6,113,943, 6,197,350, 6,248,363, 6,264,970, 6,267,981, 6,376,461, 6,419,961, 6,589,548, 6,613,358, 6,699,500 및 6,740,634에 기재되어 있으며, 이들 각각을 본원에 참고로 인용한다. 이와 같은 투여 형태는 예를 들어 하이드로프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 미소구 또는 이들의 조합을 사용하여 다양한 비율로 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 하나 이상의 활성 성분의 저속 또는 제어된 방출을 제공하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것들을 비롯한 당해 분야 통상의 숙련자들에게 공지된 적합한 방출-제어 제형은 본원에 제공된 활성 성분으로 사용하기 위해 선택될 수 있다.

[0992] 모든 방출-제어 약학 제품은 이들의 비-제어된 대응 제품에 의해 달성되는 것에 비해 약물 요법을 개선하려는 통상의 목적을 가지고 있다. 이상적으로, 의학 치료에서 최적 설계된 방출-제어 제형의 사용은 최소 시간으로 병태를 치료하거나 제어하는 데 사용되는 최소의 약물 물질에 의한 것을 특징으로 한다. 방출-제어 제형의 장점은 약물의 확장된 활성, 감소된 투여 빈도 및 증가된 환자 순응을 포함한다. 또한, 방출-제어 제형은 활성 또는 다른 특성 예컨대 약물의 혈중 농도의 개시 시간에 영향을 주는 데 사용되며, 따라서 부작용(예컨대, 역효과)의 발생에 영향을 줄 수 있다.

[0993] 대부분의 방출-제어 제형은 원하는 치료 효과를 빠르게 나타내는 약물(활성 성분)의 양을 초기에 방출하고 다른 양의 약물을 점진적이고 지속적으로 방출하여 장기간에 걸쳐 이러한 수준의 치료 또는 예방 효과를 유지하도록 설계된다. 체내에서 이러한 일정한 수준의 약물을 유지하기 위해, 상기 약물은 대사되어 몸에서 배설되는 약물의 양을 대체하는 속도로 투여 형태로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 방출 제어는 pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리적인 조건 또는 화합물을 포함하나 이들에 국한되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.

[0994] 특정 실시양태에서, 상기 제제는 정맥 주입, 이식가능한 삼투압 펌프, 경피 패치, 리포솜, 또는 다른 치료 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 방출 제어 시스템은 치료 대상에 가까이 배치되고, 즉 이에 따라 전신 투여량의 일부 분획만 필요하다. 몇몇 실시양태에서, 방출 제어 장치가 부적절한 면역 활성화

또는 중앙 부위 근처에서 개체 내로 도입된다. 상기 활성 성분은, 체액에 불용성인 외부 중합체 막, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼원중합체 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체에 의해 둘러싸인 고체 내부 매트릭스, 예를 들어 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐 클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리아이소프렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부타다이엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체 예컨대 아크릴산과 메타크릴산의 에스터의 하이드로겔, 폴라렌, 가교결합된 폴리비닐알코올 및 가교결합된 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트에 분산될 수 있다. 활성 성분은 그 후 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 막을 통해 확산된다. 이와 같은 비경구 조성물에 함유되어 있는 활성 성분의 비율은 그의 고유 특성뿐만 아니라 개체의 요구에 크게 의존한다.

[0995] 7. 표적 제형

[0996] 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 또한 치료가 필요한 개체의 몸의 특정 조직, 수용체 또는 다른 영역에 표적화되도록 제형화될 수 있다. 많은 이와 같은 표적 방법은 당해 분야 숙련자들에게 공지되어 있다. 모든 이와 같은 표적 방법은 본 발명의 조성물에 사용되도록 본원에서 고려된다. 표적 방법의 비-제한적 예로는 예를 들면 미국 특허 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 및 5,709,874 참조.

[0997] 하나의 실시양태에서, 중앙-표적 리포솜과 같은 조직-표적 리포솜을 비롯한 리포솜 현탁액이 또한 약학적으로 허용가능한 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당해 분야 숙련자들에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 간단히 말해, 다층 라멜라 소포체(MLV)와 같은 리포솜은 플라스크 안에서 달걀의 포스포티딜 콜린과 뇌의 포스포티딜 세린(7:3 몰비)을 건조시켜 형성될 수 있다. 2가 양이온이 부족한 포스페이트 완충 식염수(PBS) 중의 본원에 제공된 화합물의 용액을 첨가하고 지질 막이 분산될 때까지 상기 플라스크를 진탕한다. 생성된 소포체를 세척하여 캡슐화되지 않은 화합물을 제거하고 원심분리에 의해 펠렛화한 다음 PBS에 재현탁시킨다.

[0998] D. 화합물의 활성 평가

[0999] FLT3 및/또는 CSF-1R 키나아제의 활성을 조절하는 생물학적 활성을 가지는 것을 확인하기 위해 화합물을 테스트하는 데 표준 생리학, 약리학 및 생화학 절차를 사용할 수 있다.

[1000] 이러한 분석은, 예를 들어 결합 분석, 방사능 결합 분석뿐만 아니라 다양한 세포 기반 분석을 포함한다.

[1001] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 CSF-1R에 대한 그의 세포 효능을 결정하기 위해 M-NFS-60 세포 증식 분석에서 시험된다. M-NFS-60은 증식을 위해 리간드 M-CSF의 그의 수용체 CSF-1R에 대한 결합에 의존하는 마우스 단핵구 세포이다. CSF-1R 키나아제 활성의 저해는 성장 감소 및/또는 세포 죽음을 유발할 것이다. 이 분석은 살아있는 세포에 의해 알라마 블루(Alamar Blue) 시약의 감소를 측정하여 CSF-1R의 억제제로서의 화합물의 효력을 평가한다. 예시적 분석은 실시예 섹션에 설명되어 있다.

[1002] 특정 실시양태에서, 문헌[Fabian et al., Nature Biotechnology 2005, 23, 329-336]에서 설명한 바와 같이 경쟁 결합 분석을 실시하였다.

[1003] E. 화합물 및 조성물의 사용 방법

[1004] 단백질 키나아제 활성을 통해 매개되거나 달리 영향을 받는 질환 또는 장애, 또는 단백질 키나아제 활성을 통해 매개되거나 달리 영향을 받는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위한, 상기 개시된 화합물 및 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 전구약물의 사용 방법이 또한 본원에 제공된다(문헌[Krause and Van Etten, N Engl J Med (2005) 353(2):172-187, Blume-Jensen and Hunter, Nature (2001) 411(17):355-365, 및 Plowman et al., DN&P, 7:334-339 (1994)] 참조).

[1005] 특정 실시양태에서, 하기 질환 또는 장애의 치료 방법이 본원에 제공된다:

[1006] 1) 암증, 예를 들어 Kit-매개 및/또는 CSF-1R-매개 암증, 선암증, 편평 세포 암증, 선편평 암증, 기형암증, 두경부암, 뇌암, 두개내 암증, 교모세포종, 예를 들어 PDGFR-매개 교모세포종, 다형성 교모세포종, 예를 들어



PDGFR-매개 다형성 교모세포종, 신경모세포종, 후두암, 다발성 내분비 신생물 2A 및 2B(MENS 2A 및 MENS 2B) 예를 들어 RET-매개 MENS, 갑상선암, 예를 들어 산발성 및 가족성 수질성 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 부갑상선 암종, 예를 들어 임의의 RET-매개 갑상선 암종, 여포상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 기관지 유암종, 켈리 세포 암종, 폐암, 소세포 폐암, 예를 들어 f1t-3 및/또는 Kit-매개 소세포 폐암, 위/위암, 위장관암, 위 장관 간질성 종양(GIST), 예를 들어 Kit-매개 GIST 및 PDGFR $\alpha$ -매개 GIST, 결장암, 결장직장암, 췌장암, 섬세포 암종, 간/간암, 간으로의 전이, 방광암, 신장암, 신장 세포암, 예를 들어 PDGFR-매개 신장 세포암, 비뇨생식관의 암, 난소암, 예를 들어 Kit-매개 및/또는 PDGFR-매개 및/또는 CSF-1R-매개 난소암, 자궁내막암, 예를 들어 CSF-1R-매개 자궁내막암, 자궁경부암, 유방암, 예를 들어 F1t-3-매개 및/또는 PDGFR-매개 및/또는 CSF-1R-매개 유방암, 전립선암, 예를 들어 Kit-매개 전립선암, 배아 세포 종양, 예를 들어 Kit-매개 배아 세포 종양, 정상피종, 예를 들어 Kit-매개 정상피종, 미분화세포종, 예를 들어 Kit-매개 미분화세포종, 흑색종, 예를 들어 PDGFR-매개 흑색종, 골전이, 예를 들어 CSF-1R-매개 골전이, 전이성 종양, 예를 들어 VEGFR-매개 및/또는 CSF-1R 매개 전이성 종양, 간질성 종양, 신경내분비 종양, 종양 혈관형성, 예를 들어 VEGFR-매개 및/또는 CSF-1R 매개 종양 혈관형성, 혼합된 중배엽성 종양;

[1007] 2) 육종, 예를 들어 PDGFR-매개 육종, 골육종, 골원성 육종, 골암, 신경교종, 예를 들어 PDGFR-매개 및/또는 CSF-1R-매개 신경교종, 성상세포종, 혈관 종양, 예를 들어 VEGFR-매개 혈관 종양, 카포시 육종, 암육종, 혈관 육종, 예를 들어 VEGFR3-매개 혈관육종, 림프관육종, 예를 들어 VEGFR3-매개 림프관육종;

[1008] 3) 골수종, 백혈병, 골수증식성 질환, 급성 골수성 백혈병(AML), 예를 들어 f1t-3-매개 및/또는 KIT-매개 및/또는 CSF-1R-매개 급성 골수 백혈병, 만성 골수성 백혈병(CML), 예를 들어 F1t-3-매개 및/또는 PDGFR-매개 만성 골수 백혈병, 골수이형성 백혈병, 예를 들어 F1t-3-매개 골수이형성 백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 예를 들어 CSF1R-매개 급성 거핵아구성 백혈병, 골수이형성 증후군, 예를 들어 F1t-3-매개 및/또는 Kit-매개 골수이형성 증후군, 특발성 과호산구성 증후군(HES), 예를 들어 PDGFR-매개 HES, 만성 호산구성 백혈병(CEL), 예를 들어 PDGFR-매개 CEL, 만성 골수단구 백혈병(CMML), 비만 세포 백혈병, 예를 들어 Kit-매개 비만 세포 백혈병, 또는 전신성 비만세포증, 예를 들어 Kit-매개 전신성 비만세포증;

[1009] 4) 림프종, 림프세포증식성 질환, 급성 림프모세포성 백혈병(ALL), B-세포 급성 림프모세포성 백혈병, T-세포 급성 림프모세포성 백혈병, 자연 살해(NK) 세포 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종 및 자연 살해(NK) 세포 림프종(이들 중 임의의 것은 F1t-3-매개 및/또는 PDGFR-매개일 수 있음), 랑게르한스 세포 조직구증, 예를 들어 CSF-1R-매개 및 f1t-3-매개 랑게르한스 세포 조직구증, 비만 세포 종양 및 비만세포증;

[1010] 2) 비악성 증식 질환, 족상경화증, 예를 들어 PDGFR-매개 족상경화증, 혈관 혈관성형술후 재협착, 예를 들어 PDGFR-매개 재협착, 및 섬유증증식성 장애, 예컨대 폐색성 기관지염 및 특발성 골수섬유증(이들 양자는 PDGFR-매개일 수 있음), 폐섬유증 및 비만;

[1011] 5) 자가면역 질환을 비롯한 염증성 질환 또는 면역 장애: 예를 들어 조직 이식 거절, 이식편대숙주 질환, 창상 치유, 신장 질환, 다발성 경화증, 갑상선염, 1형 당뇨병, 유육종증, 알레르기성 비염, 신우염, 알츠하이머병, 염증성 장질환, 예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염(UC), 전신성 홍반성 낭창(SLE), 관절염, 골관절염, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 염증성 관절염, 골다공증, 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 예를 들어 f1t-3-매개 및/또는 CSF-1R-매개 및/또는 KIT-매개인 임의의 상기 언급된 질환;

[1012] 6) 골 질환, 예를 들어 뼈의 광화작용, 형성 및 재흡수와 관련된 장애, 예를 들어 골다공증, 글루코코르티코티이드-유도된 골다공증, 치주염, 암치료로 인한 뼈 손실, 대퇴부 골용해, 파제트병, 고칼슘혈증, 골수염 및 뼈 통증; 및

[1013] 7) 바이러스 또는 박테리아 병원체를 통해 매개되는 감염성 질환, 및 패혈증, 예를 들어 KIT-매개 및/또는 CSF-1R-매개 패혈증.

[1014] 본원에 제공된 화합물 및 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 사용하여, 세포, 조직 또는 전체 유기체에서 키나아제의 활성 또는 세포하 분포를 조절하는 방법이 또한 제공된다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 사용하여, 세포, 조직 또는 전체 유기체에서 FLT3 활성을 조절하는 방법이 또한 제공된다. 본원에 제공된 화합물 및 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 사용하여, 세포, 조직 또는 전체 유기체에서 CSF-1R 활성을 조절하는 방법이 또한 제공된다. 본원에 제공된 화합물 및 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 사용하여, 세포, 조직 또는 전체 유기체에서 KIT의 활성을 조절하는 방법이 또한 제공된다.



- [1015] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 중앙 관련 뼈 용해, 골다공증 예를 들어 난소 적출 유발 뼈 손실, 정형 외과 이식 부전, 신염증 및 사구체신염, 이식 거부 반응 예를 들어 신장 및 골수 동종 이식 및 피부 이식, 비만, 알츠하이머병 및 랑게르한스 세포 조직구증을 치료하기 위한 것이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 건선 등의 만성 피부 장애를 치료하기 위한 것이다.
- [1016] 또 다른 실시양태에서, 치주염, 랑게르한스 세포 조직구증, 골다공증, 뼈 파제트병(PDB), 암 치료로 인한 뼈 손실, 대퇴부 뼈 용해, 글루코코르티코이드-유발 골다공증, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 및/또는 염증성 관절염의 치료 방법이 본원에 제공된다.
- [1017] 하나의 실시양태에서, 뼈의 광화 작용, 형성 및 재흡수와 관련된 장애 등 뼈 질환 예를 들어 골다공증, 파제트병, 고칼슘혈증, 뼈 용해, 골수염 및 뼈 통증을 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다.
- [1018] 하나의 실시양태에서, 암, 예를 들어 두경부암(입술, 구강, 구인두, 후두, 인두, 비강 및 부비동 또는 침샘); 작은 세포 폐암, 비소 세포 폐암 등의 폐암; 식도암, 위암, 대장암, 항문, 췌장암, 간암, 담낭암, 간외담관암, 췌관 팽대부암 등의 소화관 암; 유방암; 자궁경부암, 자궁체 암, 질암, 외음부암, 난소암, 임신성 용모암 종양 등 부인과 암; 고환암; 신장암, 방광암, 전립선암, 음경암, 요도 암 등의 요로 암; 신경종양; 카르시노이드 및 췌장 세포 종양 등의 내분비 종양, 갈색세포종, 부신 피질 암, 부갑상선암 및 내분비선 전이를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 암, 유방암, 난소암, 뼈 전이, 골다공증, 파제트병, 고칼슘혈증, 뼈 용해, 골수염, 뼈 통증, 염증성 장 질환(IBC), 크론병, 궤양성 대장염(UC), 전신성 홍반성 낭창(SLE), 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 골다공증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 건선성 및 다발성 경화증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1019] 추가적인 암의 예로는 기저 세포 암종, 편평 세포 암종; 연골육종(연골 세포에 발생한 암); 중간엽연골육종; 임의의 중배엽 조직(근육, 인대, 혈액 또는 림프를 운반하는 관, 관절 및 지방)에서 발생할 수 있는 악성 종양 등의 연 조직 육종; 폐포 연부 육종, 혈관 육종, 섬유육종, 평활근 육종, 지방 육종, 악성 섬유성 조직구증, 혈관외피종, 간엽성육종, 신경초종, 말초 신경 외배엽 종양, 횡문근 육종, 활막 육종, 임신성 용모 종양(임신 후 자궁 내에 형성된 조직을 암화시키는 악성 종양); 호지킨 림프종 및 후두암이 있다.
- [1020] 하나의 실시양태에서, 상기 암은 백혈병이다. 하나의 실시양태에서, 백혈병은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수아구성 백혈병이다.
- [1021] 또 다른 실시 양태에서, 백혈병은 급성 백혈병이다. 하나의 실시양태에서, 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)이다. 하나의 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 미분화 AML(M0), 골수아구성 백혈병(M2), 전골 수성 백혈병(M3 또는 M3 변형[M3V]), 골수단구성 백혈병(호산구 증가를 수반하는 M4 또는 M4 변형[M4E]), 단구 백혈병(M5), 적색 백혈병(M6) 또는 거핵아구성 백혈병(M7)이다. 또 다른 실시 양태에서, 급성 골수성 백혈병은 미분화 AML(M0)이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 골수아구 백혈병(M1)이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 골수아구 백혈병(M2)이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 전골수성 백혈병(M3 또는 M3 변형 [M3V])이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 골수 단구성 백혈병(호산구 증가를 수반하는 M4 또는 M4 변형[M4E])이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 단 구성 백혈병(M5)이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 적백혈병(M6)이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 거핵아구 백혈병(M7)이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 골수성 백혈병은 전골수성 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, 백혈병은 FLT3 내부 탠덤 중복(ITD) 변이에 기인한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 백혈병은 FLT3 점 돌연변이에 기인한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 백혈병은 막 근방 도메인에서 발생한 FLT3 점 돌연변이에 기인한 것이다. 또 다른 실시양태에서, FLT3 점 돌연변이는 아미노산 D835에서의 점 돌연변이이다.
- [1022] 또 다른 실시양태에서, 급성 백혈병은 급성 림프구성 백혈병(ALL)이다. 하나의 실시양태에서, 급성 림프구성 백혈병은 골수 아구 세포(B-세포), 흉선(T-세포), 또는 림프절에서 발생한 백혈병이다. 급성 림프구성 백혈병은 프랑스-미국-영국(FAB) 형태학적 분류 방식에 따라 L1-성숙되어 보이는 림프아구(T-세포 또는 예비-B-세포), L2-미숙 및 다형성(다양한 형태의) 림프아구(T-세포 또는 예비-B-세포) 및 L3-림프아구(B-세포; 버키프(Burkitt) 세포)로 분류된다. 또 다른 실시양태에서, 급성 림프구성 백혈병은 골수 아구 세포(B-세포)에서 유래한다. 또 다른 실시양태에서, 급성 림프구성 백혈병은 흉선(T-세포)에서 유래한다. 또 다른 실시양태에서, 급성 림프구성 백혈병은 림프절에서 유래한다. 또 다른 실시양태에서, 급성 림프구성 백혈병은 성숙되어 보이는 림프아구(T-세포 또는 예비-B-세포)에 의해 특징되는 L1 형이다. 또 다른 실시양태에서, 급성 림프구성 백혈병은 미숙 및 다형성(다양한 형태의) 림프아구(T-세포 또는 예비-B-세포)에 의해 특징되는 L2 형이다.

또 다른 실시양태에서, 급성 림프구성 백혈병은 림프아구(B-세포; 버키트 세포)에 의해 특징되는 L3 형이다.

[1023] 또 다른 실시양태에서, 백혈병은 T-세포 백혈병이다. 하나의 실시양태에서, T-세포 백혈병은 말초 T-세포 백혈병, T-세포 림프아구성 백혈병, 피부 T-세포 백혈병, 및 성인 T-세포 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, T-세포 백혈병은 말초 T-세포 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, T-세포 백혈병은 T-세포 림프아구성 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, T-세포 백혈병은 피부 T-세포 백혈병이다. 또 다른 실시양태에서, T-세포 백혈병은 성인 T-세포 백혈병이다.

[1024] 또 다른 실시양태에서, 백혈병은 필라델피아 양성이다. 하나의 실시양태에서, 필라델피아 양성 백혈병은 필라델피아 양성 AML, 예를 들어 미분화 AML(M0), 골수아구 백혈병(M1), 골수아구 백혈병(M2), 전골수구성 백혈병(M3 또는 M3 변형 [M3V]), 골수 단구성 백혈병(호산구 증가를 수반하는 M4 또는 M4 변형[M4E]), 단구성 백혈병(M5), 적백혈병(M6) 또는 거핵아구성 백혈병(M7)이다. 또 다른 실시양태에서, 필라델피아 양성 백혈병은 필라델피아 양성 ALL이다.

[1025] 또 다른 실시양태에서, 백혈병은 약물 내성이 있다. 또 다른 실시양태에서, 위장관 기질 종양(GIST)은 약물 내성이 있다. 또 다른 실시양태에서, 흑색종은 약물 내성이 있다. 하나의 실시양태에서, 개체는 항암 치료에 대한 약물 내성이 발생한다. 또 다른 실시양태에서, 개체는 FLT3 키나아제 억제제에 대한 약물 내성이 발생한다. 또 다른 실시양태에서, 개체는 PKC 412, MLN 578, CEP-701, CT 53518, CT-53608, CT-52923, D-64406, D-65476, AGL-2033, AG1295, AG1296, KN-1022, PKC-412, SU5416, SU5614, SU11248, L-00021649, 또는 CHIR-258에 의해 치료된다. 또 다른 실시양태에서, 개체는 지속적으로 발현되는 FLT3 변형을 갖는다.

[1026] 본원에서 취급되는 암은 1차 또는 전이성일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 암은 고체 또는 혈액에 생긴 전이성 종양이다. 또 다른 실시양태에서, 암은 뼈의 전이성 암이다.

[1027] 또한, 본원에 제공된 화합물 및 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 사용하여 세포, 조직, 유기체 전체의 FLT3 및/또는 CSF-1R 키나아제 및/또는 KIT의 활성화 또는 세포내 분포를 조절하는 방법이 제공된다.

[1028] 하나의 실시양태에서, 활성 성분(들)은 치료 대상에게 심각한 독성을 유발하지 않고, 예를 들면 본원에 기재된 질환을 치료하기 위해 환자에게 치료 유효량의 활성 화합물을 전달하기에 충분한 양으로 투여된다.

[1029] 화합물의 전형적인 1일 투여량은 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 0.5 내지 10 mg/kg 수혜자 체중, 더욱 일반적으로 약 0.1 내지 100 mg/kg 체중 범위일 수 있다. 더 낮은 투여량, 예를 들어 1일 체중 1 kg당 약 0.5 내지 100 mg, 0.5 내지 10 mg, 또는 0.5 내지 5 mg을 사용할 수 있다. 더 낮은 투여량이 도움이 될 수 있지만, 범위는 하루에 약 0.1 내지 0.5 mg/kg 수혜자 체중을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 유도체의 유효 투여량 범위는 전달되는 모 인돌 유도체 화합물의 중량에 따라 계산된다. 유도체 화합물 자체가 활성을 띠는 경우, 투여량은 유도체의 중량을 사용하여 또는 당해 분야 숙련자에게 공지된 다른 방법에 의해 상기와 같이 추정할 수 있다.

[1030] 상기 화합물은, 예를 들어 단위 투여 형태당 활성 화합물 1 내지 2000 mg, 약 10 내지 1000 mg, 또는 약 25 내지 700 mg을 함유하도록 하는 임의의 적절한 투여 형태 단위로 편리하게 투여된다. 하나의 실시양태에서, 단위 투여량은 12, 18, 25, 27, 40, 50, 60, 90, 100, 135, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 600, 675, 700, 800, 900 및 1000 mg 중에서 선택된다. 예를 들어, 12, 18, 25, 27, 40, 50, 60, 90, 100, 135, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 600, 675, 700, 800, 900 또는 1000 mg의 하나 또는 여러 투여 형태로 약 25 내지 1000 mg의 경구 투여량이 유용하다. 특정 실시양태에서, 더 낮은 투여량 예를 들어 약 10 내지 100 또는 1 내지 50 mg을 사용할 수도 있다. 0.1 내지 50 mg, 0.1 내지 20 mg, 또는 0.1 내지 10 mg의 투여량도 고려된다. 또한, 예를 들어 주입 또는 흡입에 의한 것과 같은 비-경구 경로에 의한 투여의 경우에는 더 낮은 투여량을 사용할 수 있다.

[1031] 활성 성분은 한 번에 투여하거나, 또는 시간 간격으로 투여하는 더 작은 투여량의 수로 나눌 수도 있다. 치료의 정확한 투여량 및 기간은 치료 질환의 함수이고 공지의 시험 프로토콜을 사용하거나 생체내 또는 시험관 내 시험 데이터로부터 외삽법에 의해 실험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 농도 및 투여량 값은 개선하고자 하는 병태의 중증도에 따라 변할 수 있음에 주목하여야 한다. 임의의 특정 개체에 대해, 특정의 투여 용법은 개인의 필요 및 상기 조성물을 투여하는 사람 및 이 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간에 따라 조절되어야 하고, 본원에 개시된 농도 범위는 단지 예시적인 것이고 본원발명의 조성물의 범주 또는 실시를 제한하고자 의도된 것은 아니라는 점을 또한 이해하여야 한다.

- [1032] 특정 실시양태에서, 화합물 또는 본원에 제공된 화합물 또는 조성물은 1일 1회 복용량 또는 바람직하게는 1일 분할 용량으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 1일 4회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 1일 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 1일 2회 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 1일 1회 투여된다.
- [1033] 하나의 실시양태에서, 활성 성분은 약 0.02 내지 20  $\mu\text{M}$ , 약 0.2 내지 약 5  $\mu\text{M}$ , 또는 약 0.5 내지 10  $\mu\text{M}$ 의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여된다. 예를 들어, 이는 임의로 식염수 중 0.1 내지 5%의 활성 성분의 용액의 정맥 주사에 의해 달성되거나, 또는 활성 성분의 볼루스(bolus)로서 투여된다. 이는 어떤 특정 개체에 대해, 특정의 약물 처방은 개인의 요구를 충족하기 위해 시간이 지남에 따라 조절할 필요가 있고 약물의 흡수, 불활성화 및 배설 속도에 따라 달라진다는 것을 이해하여야한다. 본원에 개시된 농도는 단지 예시를 위한 것이고 본원발명의 조성물의 범주 또는 실시를 제한하고자 하는 것은 아니다. 활성 성분은 한 번에 모두 투여되거나, 또는 다양한 시간 간격으로 투여하는 더 작은 용량의 수로 나눌 수 있다.
- [1034] 본 발명의 내용은 예시적으로 기술되고, 사용되는 용어는 제한적이기보다 기술의 성질상 의도된 것으로 이해하여야한다. 따라서, 용매 선택, 반응 온도, 부피, 반응 시간 등과 같은 조건은 다르지만 그래도 원하는 화합물을 생성하는 것으로 당해 분야 숙련자들은 알 수 있을 것이다. 또한, 당해 분야 숙련자는 본원의 실시예에 제공된 시약들의 대부분은 다른 적당한 시약들로 대체될 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 문헌[Smith & March, Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> ed. (2001)] 참조.
- [1035] F. 병용 요법
- [1036] 또한, 본원에 제공된 화합물, 이성질체 및 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 제형은 상기 기재된 병태 및 질환을 치료하기 위해 다양한 병용 요법으로 사용될 수 있다는 것을 당해 분야 숙련자들은 이해할 것이다. 따라서, 본원에서 고려되는 것은 또한 본원에 기재된 질환/병태를 치료하기 위해 본원에 제공된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염을 다른 활성 약학 제제와 함께 사용하는 것이다.
- [1037] 하나의 실시양태에서, 이러한 추가적인 약학 제제는 비-제한적으로 항암제(화학치료제 및 항증식제를 포함), 항염증제, 면역 조절제 또는 면역억제제를 포함한다.
- [1038] 특정 실시양태에서, 항암제는 항-대사산물(예컨대, 5-플루오로-우라실, 시타 라빈, 클로파라빈, 메토트렉세이트, 플루다라빈 등), 항미세소관제(예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴 등의 빈카 알칼로이드; 파클리탁셀 및 도세탁셀 등의 탁산), 알킬화제(예컨대, 사이클로포스파마이드, 멜팔란, 카무스틴, 니트로소우레아 예컨대 비스클로로에틸니트로소우레아 및 하이드록시우레아), 백금 제제(예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴 및 CI-973), 안트라사이클린(예컨대, 독스루비신 및 다우노루비신), 항종양 항생물질(예컨대, 미토마이신, 이다루비신, 아드리아마이신 및 다우노마이신), 토포이소머라제 억제제(예컨대, 에토포시드 및 캄토테신), 항-혈관신생 제제(예컨대, 수텐트(Sutent®), 소라페니브 및 베바시주마브) 또는 임의의 다른 세포독성제(예컨대, 에스트라무스틴 포스페이트, 프레드니무스틴), 호르몬 또는 호르몬 작용제, 길항제, 부분 작용제 또는 부분 길항제, 키나아제 억제제(예컨대, 이마티니브) 및 방사선 치료를 포함한다.
- [1039] 특정 실시양태에서, 항염증제는 매트릭스 메탈로프로티나제 억제제, 염증성 사이토카인 저해제(예컨대, 항-TNF 분자, TNF 가용성 수용체 및 IL1) 비-스테로이드성 항염증약(NSAID) 예컨대 프로스타글란딘 합성효소 억제제(예컨대, 콜린 마그네슘, 살리실레이트 및 살리실살리실산), COX-1 또는 COX-2 억제제, 글루코코르티코이드 수용체 작용제(예컨대, 코르티코스테로이드, 메틸프레드니손, 프레드니손 및 코르티손) 또는 항염산제 예컨대 메토트렉세이트를 포함한다.
- [1040] 본원에 제공된 화합물 또는 조성물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 하나 이상의 약제의 투여와 동시에 또는 그 전이나 후에 투여될 수 있다.
- [1041] 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 상기 약제를 하나 이상 함유하는 약학 조성물이 또한 제공된다.
- [1042] 또한, 하나의 실시양태에서, 암 증상 또는 관련 합병증 및 관련 질환 및 장애의 발병을 치료하거나 예방하는 병용 요법이 제공되며, 이때 상기 요법은 이를 필요로 하는 대상에게 본원에 개시된 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 항암제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 골다공증 및 관련 질환 및 장애의 발병을 치료하거나 예방하는 병용 요법이 제공되며, 이때 상기 요법

은 이를 필요로 하는 대상에게 본원에 개시된 화합물 또는 조성물 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 항-염증성 제제 또는 면역조절제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 류마티스 관절염 및 관련 질환 및 장애의 발병을 치료하거나 예방하는 병용 요법이 제공되며, 이때 상기 요법은 이를 필요로 하는 대상에게 본원에 개시된 화합물 또는 조성물 중 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 항-염증성 제제 또는 면역조절제와 함께 투여하는 것을 포함한다.

[1043] G. 화합물의 제조

[1044] 본원에 제공되는 합성예에서의 출발 물질은 예를 들어 문헌[March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (1992) 4th Ed.; Wiley Interscience, New York]에 인용되거나 확인된 상업적 공급원 또는 문헌 절차를 통해 입수가능하다. 달리 명시하지 않는 한 모든 상용 화합물은 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 양성자(<sup>1</sup>H) 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 브루커 어밴스(Bruker Avance) 300 MHz의 NMR 분광계로 기록하였다. 중요한 피크를 집계하면 전형적으로 다음과 같다: 양성자 수 및 다중성(s, 일중항; d, 이중항; t, 삼중항; q, 사중항; m, 다중항; br, 광폭 일중항). 화학적 변이는 테트라메틸실란에 대해 ppm( $\delta$ ) 상대 경로로 기록된다. 저 해상도 질량 스펙트럼(MS)은 역상 조건(아세 토나이트릴/물, 0.05% 아세트산)을 사용하여 시마즈 HPLC/MS 장치에 기록된 전기분무 이온화(ESI) 질량 스펙트럼으로서 수득되었다. 분취용 HPLC는 베리안(Varian) HPLC 시스템 및 페노메넥스(Phenomenex) 컬럼을 사용하여 실시하였다.

[1045] 이하에서는 화학식의 치환체 및/또는 변수의 조합은 이와 같은 조합이 표준 조건 하에서 안정한 화합물을 형성하는 경우에만 허용되는 것으로 이해하여야 한다.

[1046] 또한, 하기 기재되는 과정에서, 중간체 화합물의 작용기는 적절한 보호기에 의해 보호가 필요할 수 있음을 당해 분야 숙련자들은 알 수 있을 것이다. 이러한 작용기는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 적합한 보호기는 트라이알킬실릴 또는 다이아릴알킬실릴(예컨대, t-부틸다이메틸실릴, t-부틸다이페닐실릴 또는 트라이메틸실릴), 테트라하이드로피란일, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 t-부톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토에 적합한 보호기는 -C(O)-R(여기서, R은 알킬, 아릴 또는 아르알킬일), p-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산에 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아르알킬 에스터를 포함한다.

[1047] 보호기는 당해 분야 숙련자들에게 널리 공지되어 있고 본원에 기재된 바와 같이 표준 기법에 따라 첨가될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience]에 상세하게 기재되어 있다.

[1048] 당해 분야 통상의 숙련자는 각각 어떠한 치환기의 선택이 각 반응식의 반응 조건에 가능한 것인가를 쉽게 알 수 있다. 또한, 치환기는 지금까지 본원 명세서에 나와있는 치환기 구성요소에서 선택되며 당해 분야 통상의 숙련자들에게 공지된 방식에 따라 출발 물질, 중간체 및/또는 최종 생성물에 결합될 수 있다.

[1049] 또한, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 이성질체(즉, E/Z 이성질체), 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체로서 존재하는 것은 분명하다. 별도로 명시하지 않는 한, 화학식 I의 화합물은 일반적으로 하기 반응식에 나타난 바와 같이 제조될 수 있고, 이때의 다양한 치환기는 본원에 정의된 바와 같다.

[1050] 문헌[J Org. Chem. 2007 72(1): 23A-24A]에 정의된 바와 같은 표준 약어 및 두문자가 본원에 사용된다. 기타 본원에 사용된 약어 및 두문자는 다음과 같다:

Cy <sub>3</sub> P	트라이사이클로헥실포스핀
DIEA	다이아이소프로필에틸아민
DCM	다이클로로메탄
EDCI	N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸 카보다이미드 하이드로클로라이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
HOAc	아세트산
HOBt	N-하이드록시벤조트라이아졸
MeOH	메탄올
TEA	트라이에틸아민
트리틸	트라이페닐메틸

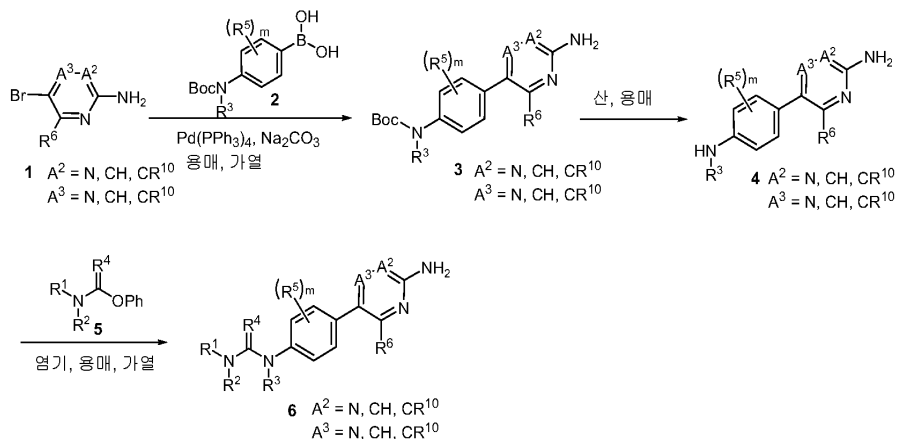
[1051]

[1052] 예시적인 방법에서, 화학식 I의 우레아 화합물은 통상적으로 반응식 1에 나타난 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. Pd 촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하고 용매 예를 들어 물 및 1,4-다이옥산(반응은 물과 다이



옥산의 혼합물을 사용하여 행해짐)에서 염기 예를 들어  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 에 의해 촉진시켜, 상용 치환된 2-아미노-5-브로모아진 **1** 및 쉽게 입수가 가능한 적절히 치환된 4-(3급-부톡시카보닐아미노)페닐붕산 **2**를 커플링시켜 바이아릴 화합물 **3**을 수득하였다. 이 반응은 통상의 오일 욕조 또는 마이크로파 반응기에서 가열하여 촉진할 수 있다. DCM 중의 TEA 또는 1,4-다이옥산 중의 4N HCl과 같은 산성 조건 하에서 3급-부틸 카바모일 기를 분리하여 아닐린 **4**를 수득하였다. THF 또는 DMF와 같은 용매에서 DIEA 또는 DMAP와 같은 염기로 촉진시키고 필요에 따라 고온에서 가열하는 것에 의해 페닐렌아민 유도체 **4**를 활성화된 아릴카바산 유도체(예컨대, **5**)를 반응시켜 다이아릴 우레아 **6**을 제조할 수 있다.

[1053] 반응식 1: 바이아릴 아릴 우레아의 일반적 합성

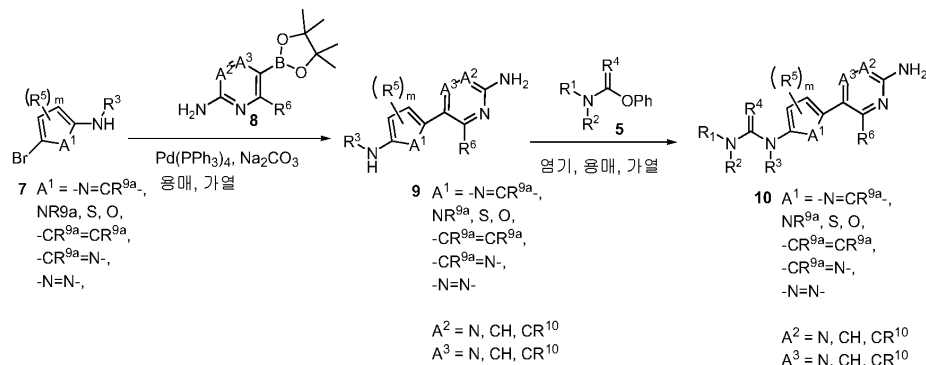


[1054]

[1055]

또한, 예시적인 방법에서, 화학식 I의 우레아 화합물은 통상적으로 반응식 2에 나타난 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 상용의 적절히 치환된 브로모아릴 아민 유도체 **7**를 적절히 치환된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아진-2-아민 **8**과 반응시켜 바이아릴 유도체 **9**를 수득하였다. 반응식 1에 기재된 바와 같이 **9**를 활성화된 아릴카바산 유도체(예컨대, **5**)와 반응시켜 다이아릴 우레아 **10**을 제조할 수 있다.

[1056] 반응식 2: 바이아릴 아릴 우레아의 일반적 합성

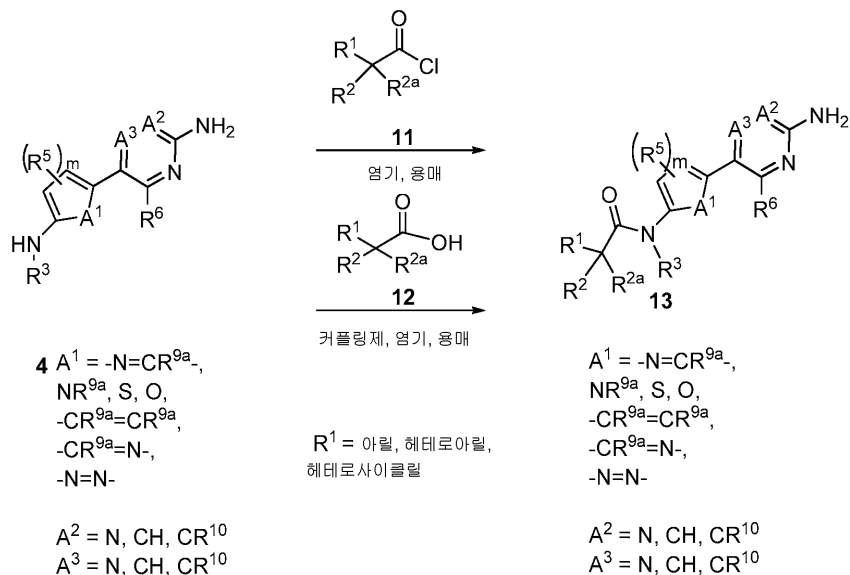


[1057]

[1058]

예시적인 방법에서, 화학식 I의 아마이드 화합물은 통상적으로 반응식 3에 나타난 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 반응식 2로부터의 페닐렌아민 유도체 **4**는 DIEA 또는 피리딘과 같은 염기에 의해 촉진되어 DCM 또는 THF와 같은 용매 중의 아릴 아세트 클로라이드 **11**에 의해 축합되어 아릴 아세트아마이드 유도체 **13**을 수득할 수 있다. 페닐렌아민 유도체 **4**는 또한 EDCI 또는 HATU와 같은 적절한 커플링제를 사용하고 DIEA, TEA 또는 DMAP와 같은 염기에 의해 촉진시켜 아릴 아세트산 **12**와 커플링시켜 아릴 아세트아마이드 유도체 **13**을 수득할 수 있다.

[1059] 반응식 3: 바이아릴 아릴 아세트아마이드의 일반적 합성



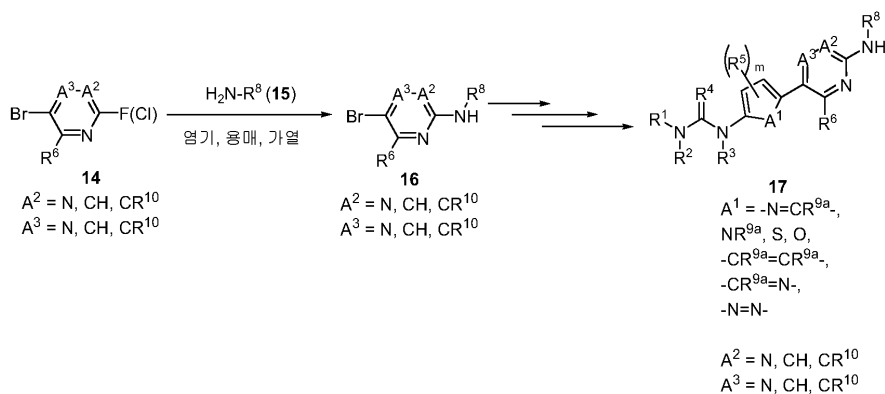
[1060]

[1061]

예시적인 방법에서, 화학식 I의 우레아 화합물은 또한 통상적으로 반응식 4에 나타난 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 상용의 적절히 치환된 5-브로모-2-플루오로아진 유도체 **14**는 DMSO 또는 i-PrOH와 같은 용매에서 DIEA와 같은 염기를 사용하여 적절한 아민(15)에 의해 고온에서 친핵 치환을 수행하여 치환된 아미노아진 유도체 **16**를 수득할 수 있다. 그 후, 화합물 **16**은 화합물 1을 화합물 6으로 전환하는 반응식 1에 기재된 바와 같이 원하는 화합물 **17**로 변형될 수 있다.

[1062]

반응식 4: 치환된 바이아릴 아릴 우레아의 일반적 합성

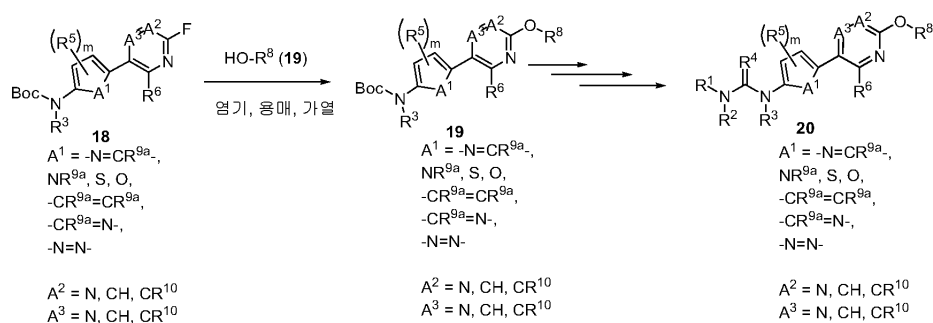


[1063]

[1064]

예시적인 방법에서, 화학식 I의 우레아 화합물은 또한 통상적으로 반응식 5에 나타난 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 쉽게 입수가 가능한 적절히 치환된 2-플루오로아진 유도체 **18**는 DMF와 같은 용매에서 나트륨 하이드라이드 또는 칼륨 t-부톡사이드와 같은 염기를 사용하여 적절한 알코올(19)에 의해 고온에서 친핵 치환을 수행하여 치환된 알콕시아진 유도체 **19**를 수득한다. 그 후, 화합물 **19**는 화합물 3을 화합물 6으로 전환하는 반응식 1에 기재된 바와 같이 원하는 화합물 **20**으로 변형될 수 있다.

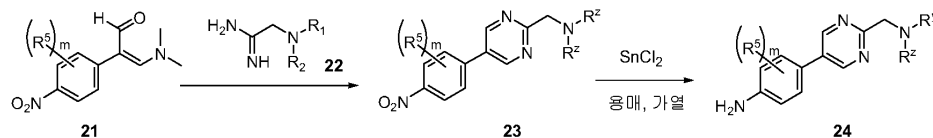
[1065] 반응식 5: 치환된 바이아릴 아릴 우레아의 일반적 합성



[1066]

[1067] 예시적인 방법에서, 아미노알킬피리미딘 유도체는 통상적으로 반응식 6에 나타난 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 쉽게 입수가 가능한 적절히 치환된 (Z)-2-(4'-나이트로페닐)-3-N,N-다이메틸아미노프로펜알(21) 및 2-아미노아세트아미딘 하이드로클로라이드(22)를 EtOH와 같은 용매에서 축합시켜 피리미딘 유도체 23을 형성하였다. 나이트로 기의 환원은 산성 조건 하에 알코올 용매 또는 금속성 철 또는 주석에서 SnCl<sub>2</sub>와 같은 환원 시스템을 사용하거나, 또는 전이 금속 촉매의 존재 하에 수소화에 의해 임의로 고온에서 구현될 수 있다. 그 후, 화합물 24는 화합물 4를 화합물 6으로 전환하는 반응식 1에 기재된 바와 같이 원하는 화학식 I의 화합물로 변형될 수 있다.

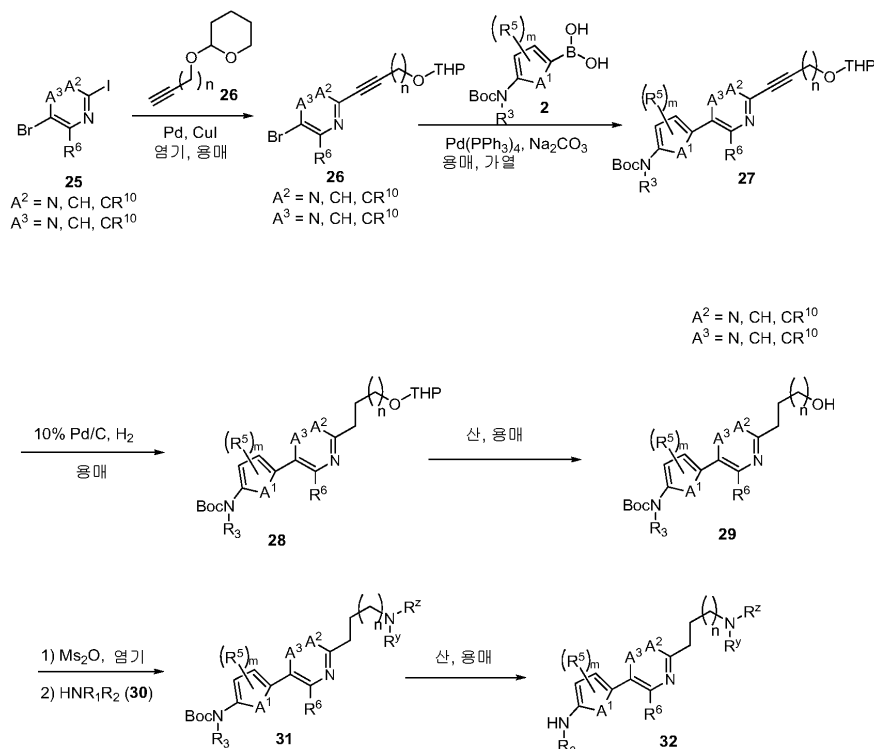
[1068] 반응식 6: 아미노알킬피리미딘 유도체의 일반적 합성



[1069]

[1070] 예시적인 방법에서, 아미노알킬아진 유도체는 또한 통상적으로 반응식 7에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 쉽게 입수가 가능한 5-브로모-2-요오도아진(25)을 소노가시라(Sonogashira) 커플링 프로토콜을 사용하여 알킨 26과 커플링시켜 알킨일아진 유도체 26을 수득하고, 그 후 이를 Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 적절히 치환된 4-(3급-부톡시카보닐아미노)페닐보론산 2와 커플링시켜 바이아릴 유도체 27을 수득한다. 27의 알킨의 알킨 28의 안칸으로의 환원은 MeOH 또는 EtOH와 같은 용매에서 수소 분위기 하에 탄소상 팔라듐을 사용하여 실현될 수 있다. 28의 THP 기를 온화한 산 예컨대 피리디늄 p-톨루엔설포네이트로 제거하여 알코올 29를 생성할 수 있다. 메탄설포산 무수물 또는 메탄설포닐 클로라이드 및 염기 예컨대 TEA에 의한 알코올 29의 활성화 후에 아민(30)에 의한 치환으로 유도체 31을 수득한다. 그 후, DCM 중의 TFA 또는 1,4-다이옥산 중의 4N HCl과 같은 용매 중의 산을 사용하여 31의 3급-부틸 카바메이트를 제거하여 아닐린 32를 생성할 수 있다. 그 후, 화합물 32는 화합물 4를 화합물 6으로 전환하는 반응식 1에 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물로 변형될 수 있다.

[1071] 반응식 7: 아미노알킬아진 유도체의 일반적 합성



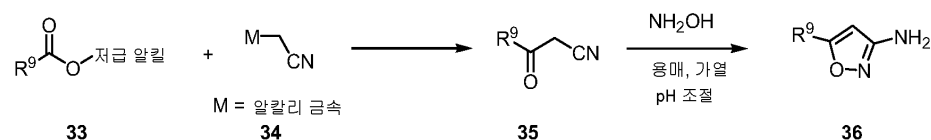
[1072]

[1073]

아릴 아민 유도체  $R^1-NH_2$ (여기서, 아릴 기  $R^1$ 은 5-원 아이속사졸 고리임)는 당해 분야에 널리 공지되어 있고 예를 들어 문헌[Gilchrist, T.L., Heterocyclic Chemistry (1992), 2nd Ed., Longman Scientific & Technical and John Wiley & Sons]에 기술된 방법에 의해 적절한 분획 및 전구체를 축합시켜 제조될 수 있다. 반응식 8은  $R^1-NH_2$ 가 5-치환된-3-아미노아이속사졸인 하나의 예를 나타내고 있으며, 여기서 적절한 3-옥소나이트릴(35)이 예를 들어 문헌[Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1 158]에 기술된 pH 및 온도의 적절한 조건 하에서 하이드록실아민으로 처리되어 원하는 아릴 아민 생성물(36)을 수득한다. 이러한 방법은 특히 방향족 고리에 직접적으로 결합된  $R^9$ 의 원자가 다치환된 경우 예를 들어  $\alpha, \alpha$ -다이알킬 치환체인 경우(문헌 [Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1158] 참조)에 적용될 수 있다. 알칼리 금속염에 의해  $R^9$ -함유 카복실산 에스터(33)를 아세트나이트릴(34)과 반응시켜 필요한 3-옥소나이트릴(35)을 제조할 수 있다(예컨대, US 4,728,743 참조).

[1074]

반응식 8: 3-아미노아이속사졸 유도체의 일반적 합성



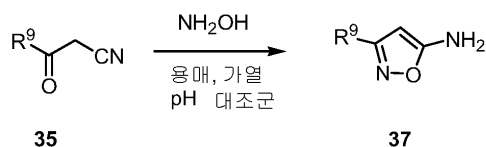
[1075]

[1076]

반응식 9는 아릴 아민 유도체  $R^1-NH_2$ (여기서, 아릴 기  $R^1$ 은 3-치환된-5-아미노아이속사졸임)의 합성예를 나타내고 있으며, 여기서 반응식 8에 기재된 바와 같이 제조된 적절한 3-옥소나이트릴(35)이 문헌[Takase et al. Heterocycles 1991 32(6), 1153-1 158]에 기술된 pH 및 온도의 적절한 조건 하에서 하이드록실아민으로 처리되어 원하는 아릴 아민 생성물(37)을 수득한다. 이러한 방법은 특히 방향족 고리에 직접적으로 결합된  $R^9$ 의 원자가 다치환되지 않은 경우, 예를 들어  $\alpha, \alpha$ -다이알킬 치환체가 아닌 경우(문헌[Eddington et al. Eur. J. Med. Chem. 2002 37, 635-648] 참조), 또는  $R^9$ 가 하나 이상의 전자흡인기(예컨대, 플루오린)인 경우, 또는 특정의 pH 및 용매의 조건, 예컨대 EP 0220947에 기재된 바와 같은 에탄올과 물 혼합물 하에서 적용될 수 있다.

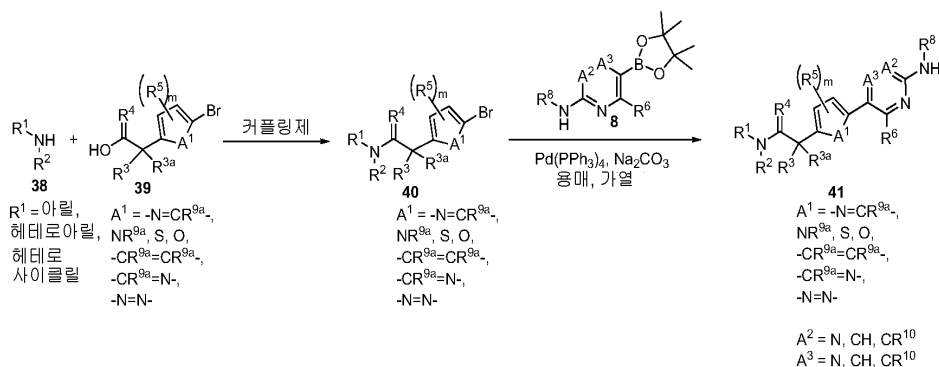


**반응식 9: 5-아미노아이속사졸 유도체의 일반적 합성**



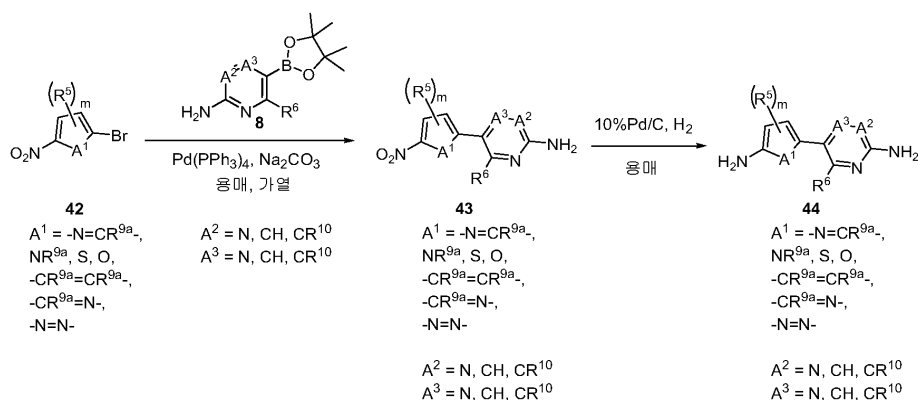
예시적인 방법에서, 화학식 I의 아마이드 화합물은 또한 통상적으로 반응식 10에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 아민 유도체 **38**은 EDCI 또는 HATU와 같은 커플링제를 사용하여 브로모아릴 아세트산 **39**으로 축합시켜 브로모아릴 아세트아마이드 유도체 **40**을 제공한다. 그 후, Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 브로마이드 **40**을 적절히 치환된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아진-2-아민 **8**과 반응시켜 바이아릴 아릴 아세트아마이드 유도체 **41**을 제공한다.

**반응식 10: 바이아릴 아릴 아세트아마이드의 일반적 합성**



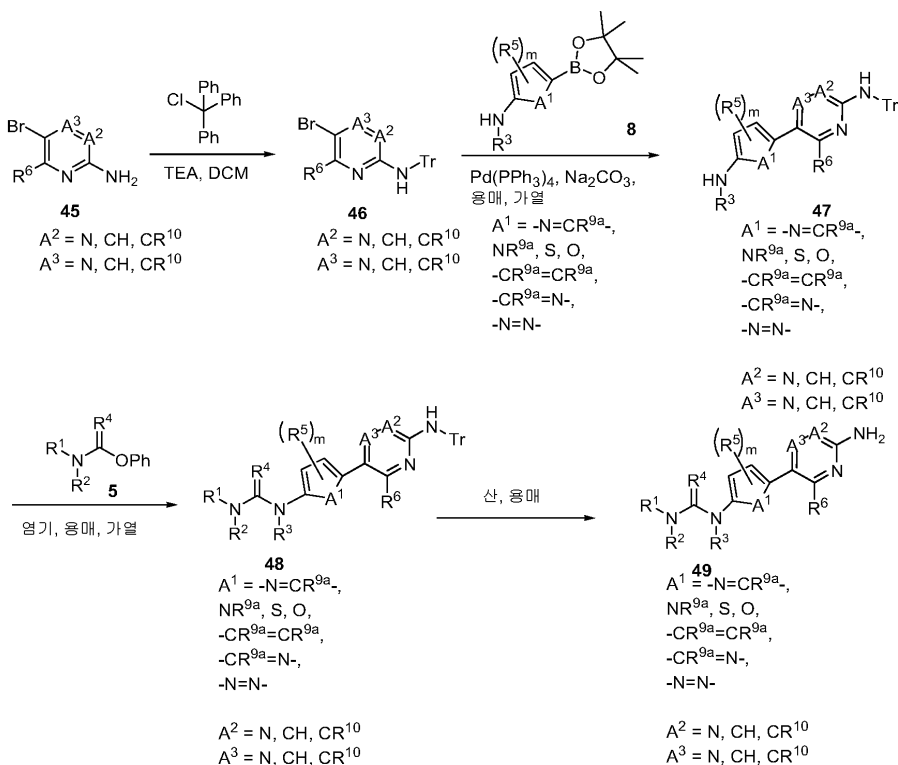
예시적인 방법에서, 상기 바이아릴 유도체는 또한 통상적으로 반응식 11에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 브로모-나이트로아렌 **42**를 적절히 치환된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아진-2-아민 **8**과 반응시켜 나이트로-치환된 바이아릴 아릴 유도체 **43**을 제공한다. 수소 분위기 하에 탄소상의 팔라듐을 사용하여 **43**의 나이트로 기를 환원시켜 바이아릴 유도체 **44**를 제공한다. 그 후, 화합물 **32**를 화합물 4를 화합물 6으로 변형시키는 반응식 1에 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물로 변형시킬 수 있다.

**반응식 11: 바이아릴 유도체의 일반적 합성**



예시적인 방법에서, 화학식 I의 우레아 화합물은 또한 통상적으로 반응식 12에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 상응의 적절히 치환된 5-브로모-2-아미노아진 유도체 **45**는 N-트리틸 유도체 **46**으로 보호되고, 그 후 이를 Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 적절히 치환된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아진-2-아민 **8**과 반응시켜 바이아릴 유도체 **47**을 제공한다. 반응식 1에 기재된 바와 같이, **47**을 활성화된 아릴카바산 유도체 **5**와 반응시켜 다이아릴 우레아 **48**을 제조할 수 있다. DCM 중의 TFA 또는 1,4-다이옥산 중의 4N HCl과 같은 산성 조건 하에서 **48**의 트리틸 기를 제거하여 화합물 **49**를 제공할 수 있다.

[1086] 반응식 12: 바이아릴 아릴 우레아의 일반적 합성



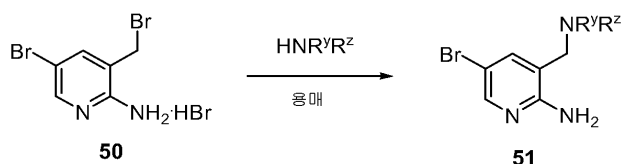
[1087]

[1088]

예시적인 방법에서, 2-아미노-5-브로모피리딘 유도체는 통상적으로 반응식 13에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 쉽게 입수가 가능한 5-브로모-3-(브로모메틸)피리딘-2-아민 하이드로브로마이드 50(문헌 [Seefeld, Mark A.; et al. Journal of Medicinal Chemistry; 46; 9; 2003; 1627-1635] 참조)을 THF와 같은 용매 중의 아민으로 처리하여 브로모피리딘 유도체 51을 획득하였다. 그 후, 화합물 51을 화합물 1을 화합물 6으로 변형시키는 반응식 1에 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물로 추가로 변형시킬 수 있다.

[1089]

반응식 13: 특정의 브로모피리딘 유도체의 일반적 합성

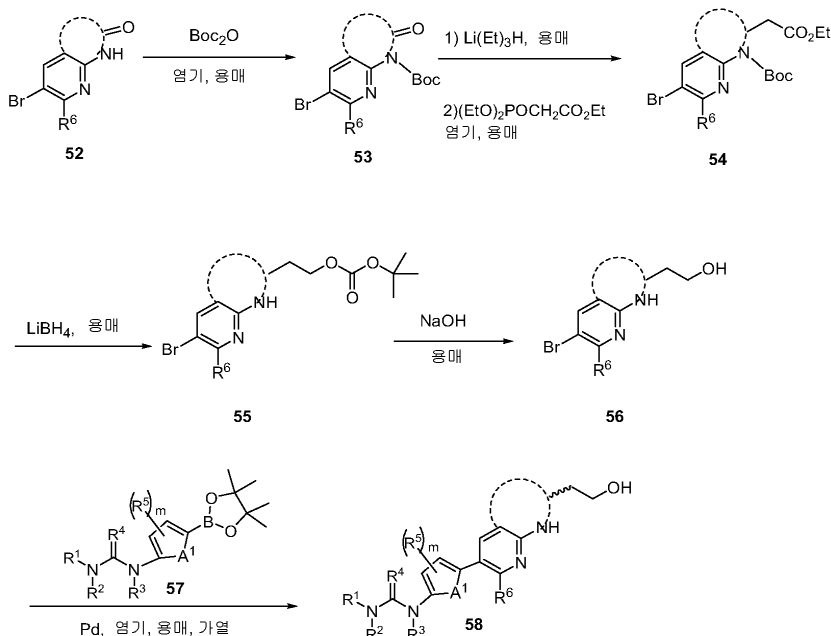


[1090]

[1091]

예시적인 방법에서, 특정 화학식 I의 바이사이클릭 아미노아진 유도체는 통상적으로 반응식 14에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 쉽게 입수가 가능한 아진 유도체 52는 t-부톡시카보닐 유도체 53으로 보호될 수 있다. 알콕시카보닐 락탐 53을 알콕시카보닐아미달 중간체로 환원시킨 후, 이를 호너-와즈워스-에몬스(Honer-Wadsworth-Emmons) 시약으로 포집하여 아세테이트 유도체 54를 제공할 수 있다. 54의 에스테르기를 LiBH<sub>4</sub>와 같은 환원제로 환원시켜 3급-부틸옥시카보닐 기의 이동을 유도할 수 있다. MeOH와 같은 용매 중에 NaOH와 같은 염기를 사용하여 3급-부틸 카보네이트 55를 알코올 56으로 가수분해시킬 수 있다. 그 후, Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 아진 유도체 56를 쉽게 입수가 가능한 다이아릴 우레아 유도체와 커플링시켜 바이아릴 아릴 우레아 유도체 58을 획득할 수 있다.

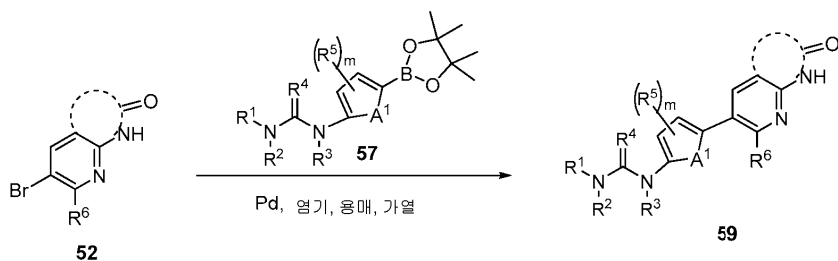
[1092] 반응식 14: 특정의 바이사이클릭 아진 유도체의 일반적 합성



[1093]

[1094] 하나의 실시양태에서, 반응식 15에 제시된 바와 같이, 아진 유도체 52는 Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 쉽게 입수가 가능한 다이아릴 우레아 유도체 57와 커플링되어 바이아릴 아릴 우레아 유도체 59를 제공할 수 있다.

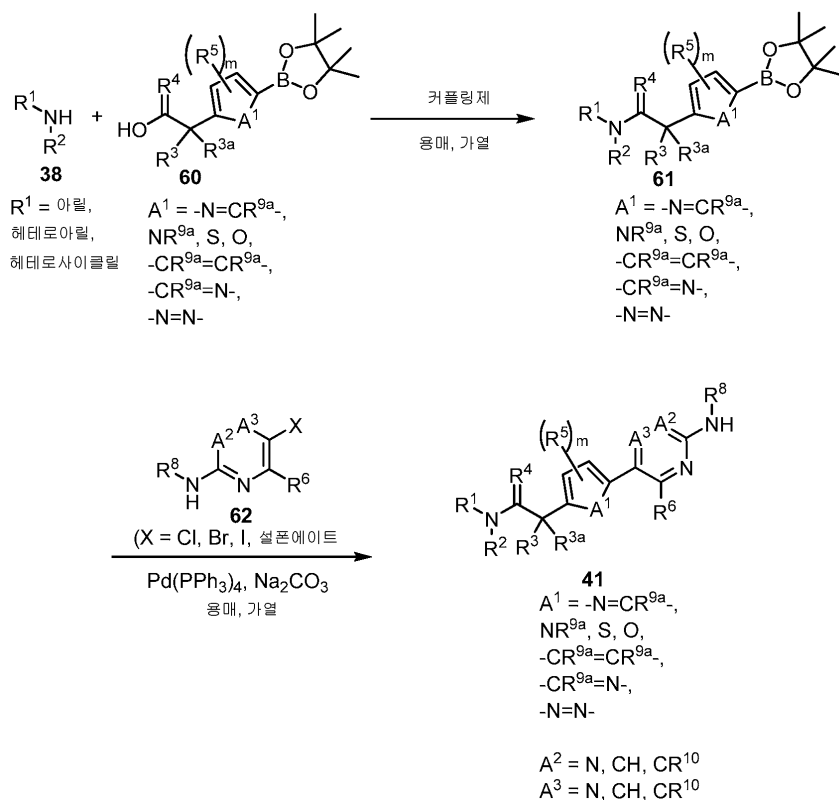
[1095] 반응식 15: 특정의 바이사이클릭 아진 유도체의 일반적 합성



[1096]

[1097] 예시적인 방법에서, 화학식 I의 아릴 아세트아마이드 화합물은 또한 통상적으로 반응식 16에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 아릴아민 유도체 38은 EDCI 또는 HATU와 같은 커플링제를 사용하여 다이옥사보롤란-치환된 아릴 아세트산 60과 축합되어 아릴 아세트아마이드 유도체 61을 제공할 수 있다. 축합은 THF 또는 DMF와 같은 용매에서 DIEA 또는 DMAP와 같은 용매에 의해 촉진되고 필요에 따라 고온에서 가열하여 수행될 수 있다. 그 후, 보로네이트 에스터 61은 Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 5-할로젠/설폰에이트 치환된-아진-2-아민 62와 반응하여 바이아릴 아릴 아세트아마이드 유도체 41을 제공할 수 있다.

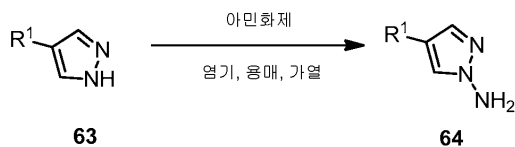
[1098] 반응식 16: 바이아릴 아릴 아세트아마이드의 일반적 합성



[1099]

[1100] 아졸 아민 유도체(**64**)( $R^1$ )<sub>p</sub>-A-NH<sub>2</sub>(여기서, NH<sub>2</sub> 기는 아졸 고리의 질소 원자에 직접적으로 결합됨)은 당해 분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 상응하는 아졸의 아민화에 의해 제조될 수 있다. 반응식 17은 ( $R^1$ )<sub>p</sub>-A가 4-치환된-피라졸 **63**인 하나의 예를 나타내고 있으며, 여기서 아민화는 NaH와 같은 염기로 처리하고 하이드록시 아민-O-설폰산 또는 클로로아민과 같은 아민화제를 사용하여 실시될 수 있다. 이 반응은 DMF 및 THF와 같은 용매에서 수행될 수 있다. 이 반응은 통상의 오일 욕조에서의 가열에 의해 촉진될 수 있다.

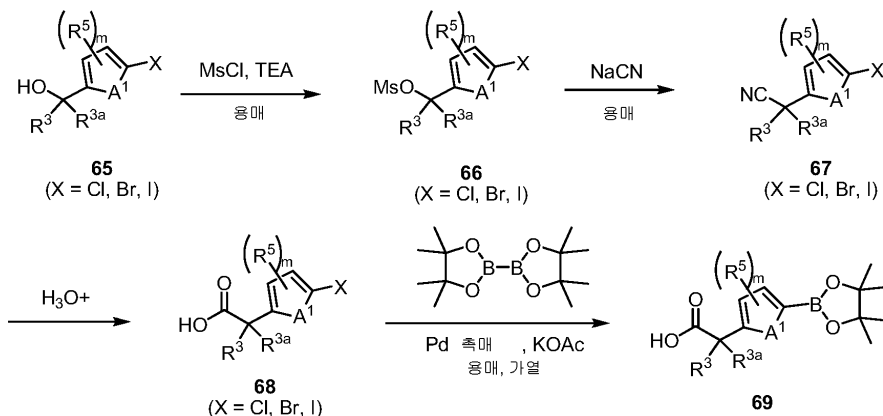
[1101] 반응식 17: 1-아미노 아졸 유도체의 일반적 합성



[1102]

[1103] 예시적인 방법에서, 아릴 아세트산 유도체는 통상적으로 반응식 18에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 쉽게 입수가 가능한 하이드록시메틸 아릴 유도체 **65**는 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재 하에서 메탄설포닐 클로라이드와 반응하여 활성화될 수 있다. 메실레이트 **66**은 EtOH 또는 DMSO와 같은 용매 중의 NaCN 또는 KCN과 같은 시아나이드에 의해 치환되어 아릴 아세토나이트릴 유도체 **67**를 제공할 수 있다. **67**의 시아노 기는 HCl 또는 황산과 같은 산을 사용하여 산성 조건 하에서 **68**의 카복실산 기로 전환될 수 있다. 이 반응은 통상의 오일 욕조에서의 가열에 의해 촉진될 수 있다. 그 후, **68**의 할로젠 기는 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)와 스즈키 커플링될 수 있다. 이러한 반응은 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)팔라듐(II)과 같은 촉매를 사용하여 DMSO 또는 1,4-다이옥산과 같은 용매에서 KOAc 또는 NaOAc와 같은 염기에 의해 촉진되어 아릴 아세트산 유도체 **69**를 수득할 수 있다.

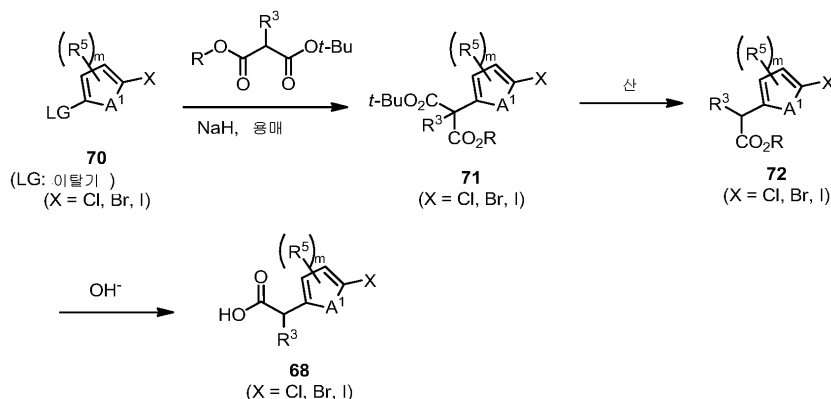
[1104] 반응식 18: 아릴 아세트산 유도체의 일반적 합성



[1105]

[1106] 예시적인 방법에서, 아릴 아세트산 유도체는 또한 통상적으로 반응식 19에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 쉽게 입수가 가능한, 할로젠 및 설포네이트 등과 같은 적절한 이탈 기를 갖는 아릴 유도체 70은 나트륨 하이드라이드 등과 같은 염기의 존재 하에 생성된 3급-부틸 말로네이트에 의해 치환될 수 있다. 생성된 3급-부틸 말로네이트 유도체 71은 트라이플루오로아세트산 등과 같은 산으로 처리되어 3급-부틸 기의 제거 및 후속 디카복실화를 유도하여 아릴 아세테이트 유도체 72를 수득할 수 있다. NaOH 등과 같은 염기를 사용한 아릴 아세테이트 유도체 72의 가수분해는 아릴 아세트산 유도체 68을 수득하였다.

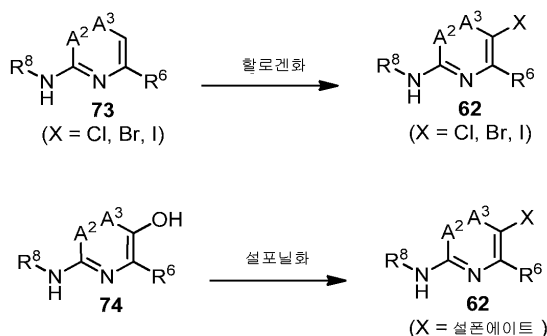
[1107] 반응식 19: 아릴 아세트산 유도체의 일반적 합성



[1108]

[1109] 예시적인 방법에서, 5-할로젠/설포네이트 치환된-아진-2-아민 유도체는 통상적으로 반응식 20에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 쉽게 입수가 가능한 아진-2-아민 유도체 73은 N-클로로석신이미드, N-브로모석신이미드 또는 N-요오도석신이미드 등과 같은 적절한 할로겐화 시약을 사용하여 할로겐화시켜 5-할로젠 치환된-아진-2-아민 유도체 62를 수득할 수 있다. 반면, 쉽게 입수가 가능한 아진-2-아민 유도체 74는 트라이플루오로메탄설포산 무수물 또는 트라이플루오로메탄설포닐 클로라이드 등과 같은 적절한 설포닐화 시약을 사용하여 설포닐화될 수 있다. 이 반응은 피리딘 또는 2,6-루티딘 등과 같은 염기에 의해 촉진될 수 있다.

[1110] 반응식 20: 5-할로젠/설포네이트 치환된-아진-2-아민의 일반적 합성

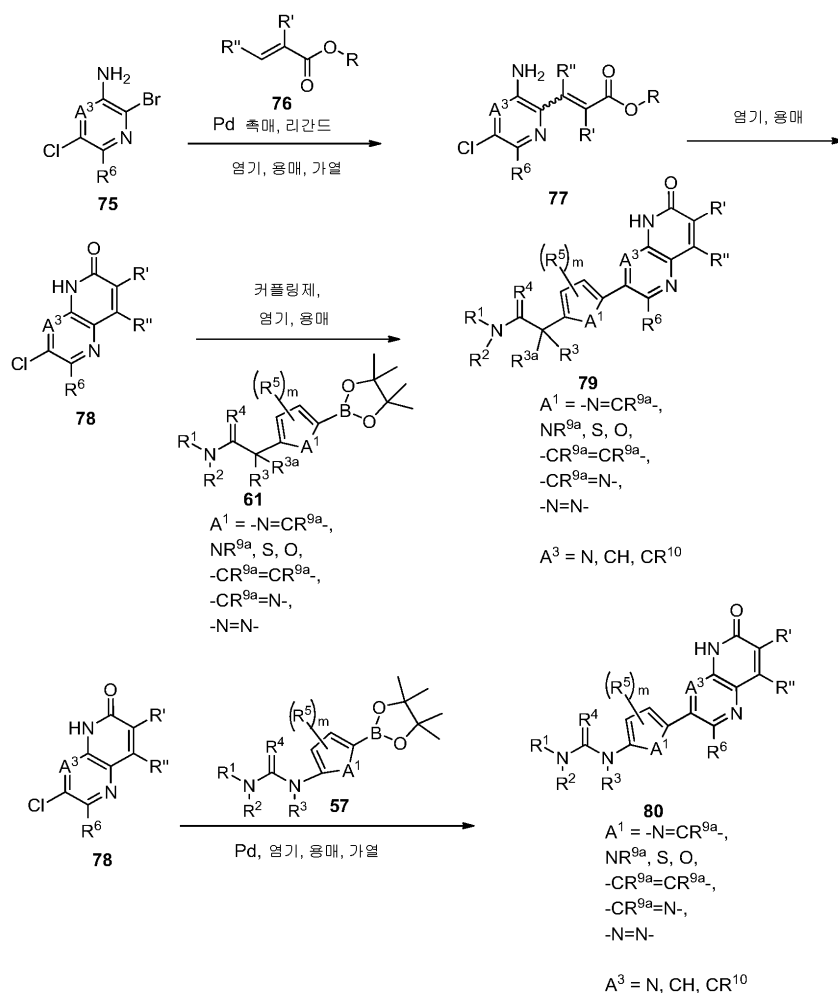


[1111]

[1112] 예시적인 방법에서, 화학식 I의 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 화합물은 통상적으로 반응식 21에 제시된 합성 경로

에 따라 제조될 수 있다. 적절히 치환된 아미노피리딘 유도체 **75**는 적절히 작용화된 아크릴레이트 **76**과 Heck (Heck) 커플링을 수행하여 피리딜 프로페노에이트 유도체 **77**을 제공할 수 있다. Heck 커플링 반응은 P(o-톨릴)<sub>3</sub> 등과 같은 첨가 리간드와 함께 Pd(OAc)<sub>2</sub> 등과 같은 팔라듐-계 촉매에 의해 촉매될 수 있다. 이러한 커플링 반응은 CH<sub>3</sub>CN 또는 DMF 등과 같은 용매에서 TEA 또는 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 등과 같은 염기에 의해 촉진되며 필요에 따라 고온에서 수행될 수 있다. 피리딜 프로페노에이트 유도체 **77**은 MeOH 또는 DMSO 등과 같은 용매에서 NaOMe 또는 t-BuOK 등과 같은 염기를 사용하여 환형화되어 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체 **78**을 수득할 수 있다. 이러한 반응은 필요에 따라 고온에서의 가열에 의해 촉진될 수 있다. Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체 **78**을 보로네이트 에스터 **61**과 커플링시켜 아릴 아세트아마이드 화합물 **79**를 구현할 수 있다. 유사하게, **78**을 다이아릴 우레아 보로네이트 에스터 **57**과 스즈키 커플링시켜 바이아릴 아릴 우레아 **80**을 합성할 수 있다.

[1113] 반응식 21: 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체의 일반적 합성

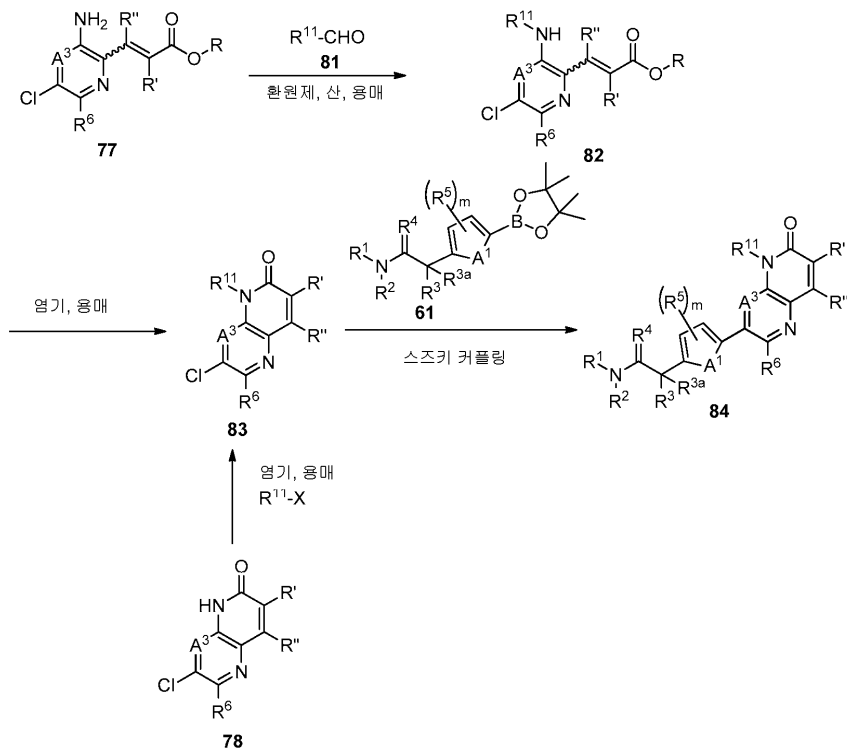


[1114]

[1115]

예시적인 방법에서, 화학식 I의 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 화합물은 또한 통상적으로 반응식 22에 제시된 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체 **78**은 알데하이드 유도체 **81**에 의한 환원성 아민화를 수행하여 아미노피리딘 유도체 **82**를 제공할 수 있다. 이러한 반응은 NaCNBH<sub>3</sub> 또는 Na(OAc)<sub>3</sub>BH 등과 같은 환원제를 사용하여 달성되며, AcOH 또는 HCl 등과 같은 산의 첨가에 의해 촉진될 수 있다. 그 후, 아미노피리딘 **82**이 반응식 21에 기재된 바와 같은 절차를 사용하여 환형화되어 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체 **83**을 수득할 수 있다. Pd-촉매의 스즈키 커플링 프로토콜을 사용하여 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체 **83**을 보로네이트 에스터 **61**과 커플링시켜 아릴 아세트아마이드 화합물 **84**를 실현할 수 있다. 다르게는, DMF 또는 NMP 등과 같은 용매에서 NaH 또는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 등과 같은 염기를 사용하여 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체 **78**을 친전자체(R<sup>11</sup>-X)에 의해 N-알킬화하여 **83**을 제공한 후, 이를 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체 **84**로 변형할 수 있다.

[1116] 반응식 22: 1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유도체의 일반적 합성



[1117]

[1118]

본 발명이 내용이 예시적인 방식으로 기술되었지만, 사용된 용어는 제한적이기보다는 기술의 성질상 의도된 것으로 이해하여야 한다. 따라서, 용매 선택, 반응 온도, 부피, 반응 시간 등과 같은 조건은 다르지만 그래도 원하는 화합물을 생성하는 것으로 당해 분야 숙련자들은 알 수 있을 것이다. 또한, 당해 분야 숙련자는 하기 실시예에 제공되는 시약들의 대부분은 다른 적절한 시약들로 대체될 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 문헌[Smith & March, Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> ed. (2001)] 참조. 본원에 제공된 화학 구조, 치환체, 유도체, 중간체, 합성물, 제형 및/또는 사용 방법에 관련된 이와 같은 비-제한적인 변화 및 변경은 본 발명의 사상 및 범주를 벗어나지 않고 행해질 수 있다. 본원에서 참조한 미국 특허 및 공보물은 본원에 참고로 인용된다.

[1119]

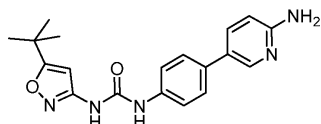
실시예

[1120]

실시예 1

[1121]

1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1122]

[1123]

단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 5-브로모-2-아미노피리딘으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-일아민(89.3 mg, 63%)을 고체로서 제조하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  186 (M+H)<sup>+</sup>.

[1124]

단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-일아민으로 대체하여 1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)우레아(80.9 mg, 48%)를 고체로서 제조하였다.

LC-MS (ESI)

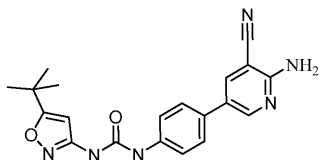
$m/z$  352 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 4H), 6.45 - 6.56 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

[1125]



[1126] 실시예 2

[1127] 1-[4-(6-아미노-5-시아노피리딘-3-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1128]

[1129] 단계 1: 마이크로파 반응 용기에 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산(180 mg, 0.759 mmol), 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘(170.0 mg, 0.858 mmol), 1,4-다이옥산(3.5 mL) 및 2M 수성 나트륨 카보네이트(0.94 mL, 1.88 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 가스를 5분 동안 그 용액에 버블링시키고, 그 후 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(40.0 mg, 0.035 mmol)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, 20분 동안 170°C에서 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL)와 포화 중탄산나트륨(10 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 오일을 수득하고, 이를 헥산 중 25 내지 100% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 정제된 물질을 DCM(4 mL)에 용해하고, 과량의 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 농축시키고, 그 후 EtOAc(8 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub>(8 mL) 및 1M 수성 NaOH(1 mL)를 첨가하였다. 염기성 pH 확인 후에, 상기 층을 진탕시키고, 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2 x 5 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴(113.9 mg, 71%)을 고체로서 수득하였고, 이는 다음 단계에서 사용하기에 충분히 순수하였다. LC-MS (ESI) m/z 211 (M+H)<sup>+</sup>.

[1130] 단계 2: 20 mL 바이알에서 단계 1로부터의 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴(113.9 mg, 0.542 mmol), (5-3급-부틸아이속사졸-3-일)카바산 페닐 에스터(160.0 mg, 0.615 mmol)(W02006/82404 A1 (2006/08/10)), DMF(3 mL) 및 DMAP(160.0 mg, 1.310 mmol)를 합쳤다. 바이알을 밀봉하고, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)과 EtOAc(5 mL) 사이에 분배시키고, 분리된 수성 층을 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(2 x 5 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 셀라이트의 존재 하에 농축시켰다. DCM 중 0 내지 12% MeOH로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 1-[4-(6-아미노-5-시아노피리딘-3-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)-우레아(145.3 mg, 71%)를 고체로서 수득하였다.

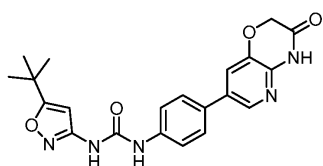
LC-MS (ESI) m/z 377 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

[1131]

[1132] 실시예 3

[1133] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아의 제조



[1134]

[1135] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 7-브로모-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온(문헌[Savelon, L.; Bizot-Espiard, J. G.; Caignard, D. H.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; et al.; Bioorganic & Medicinal Chemistry; English 1998, 6; 133-142] 참고)으로 대체하여 7-(4-아미노페닐)-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온을 합성하였다. LC-MS (ESI) m/z 242 (M+H)<sup>+</sup>.

[1136] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노



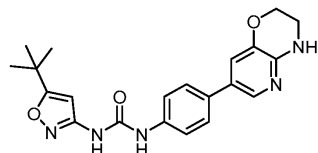
니트릴을 상기 단계 1로부터의 7-(4-아미노페닐)-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3-옥소-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아를 백색 고체(18 mg, 25% 수율)로서 제조하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  408 (M

+ H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11.33 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.54 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

실시예 4

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아의 제조



단계 1: THF(3 mL) 중 실시예 3 단계 1로부터의 7-(4-아미노페닐)-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온(150 mg, 0.42 mmol)에 1.0M BH<sub>3</sub> THF(0.85 mL, 0.84 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. LC-MS에 의한 분석은, 반응이 거의 완료되었음을 지시하였다. 그 혼합물을 냉각시키고, 그 후 3N HCl(1.0 mL)를 첨가하여 켄칭시켰다. 30분 후, 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및로 염기화시키고, EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 백색 고체(150 mg)를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  228 (M+H)<sup>+</sup>.

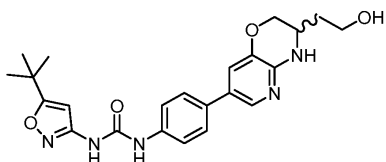
단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노 니트릴을 상기 단계 1로부터의 4-(3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)아닐린으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아를 백색 고체(33 mg, 26% 수율)로서 제조하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  394 (M + H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.49 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

실시예 5

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3-(2-하이드록시에틸)-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아의 제조



단계 1: 7-브로모-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온(658 mg, 2.86 mmol)을 10 mL의 THF 중에서 교반하였다. 다이-3급-부틸 다이카보네이트(687 mg, 3.15 mmol) 및 DMAP(18 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 이때 TLC에 의한 분석은 반응 완료를 지시하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)와 염수(15 mL) 사이에 분배시키고, 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 3급-부틸 7-브로모-3-옥소-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-카복실레이트(900 mg)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

단계 2: -78°C에서 THF(5 mL) 중 단계 1로부터의 3급-부틸 7-브로모-3-옥소-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-카복실레이트(256 mg, 0.78 mmol)의 교반 혼합물에 THF(0.78 mL, 0.78 mmol) 중 1.0 M LiBEt<sub>3</sub>H를 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 가온시키고, 그 후, 광유 중 60% NaH(62

mg, 1.55 mmol)와 함께 THF(5 mL) 중 트라이에틸 포스포노아세테이트(308  $\mu$ L, 1.55 mmol)를 실온에서 30분 동안 교반함에 의해 별도로 제조된 혼합물로 처리하였다. 생성 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 그 후 EtOAc(25 mL)와 물(15 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 30% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2종의 생성물의 혼합물(190 mg)을 수득하되, 이들 중 하나는 3급-부틸 7-브로모-3-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4(3H)-카복실레이트에 상응한다.

[1149] 단계 3: 3 mL의 THF 중 단계 2로부터의 혼합물(185 mg, 0.46 mmol)을  $LiBH_4$ (20 mg, 0.92 mmol) 및  $LiEt_3H$ (46  $\mu$ L, 0.046 mmol)로 처리하였다. 그 후 생성 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. LC-MS에 의한 분석 반응 완료를 지시하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)와 포화 수성  $NH_4Cl$ (15 mL) 사이에 분배하고, 분리된 유기 층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 35% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(7-브로모-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-일)에틸 3급-부틸 카보네이트를 무색 고체(60 mg, 36% 수율)로서 수득하였다.

[1150] 단계 4: 단계 3로부터의 2-(7-브로모-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-일)에틸 3급-부틸 카보네이트(150 mg, 0.42 mmol)를 MeOH(2 mL) 중에 용해시키고, 3N NaOH(약 0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반하고, 그 후 EtOAc(2 x 15 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 2-(7-브로모-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-일)에탄올을 무색 오일(99 mg, 92% 수율)로서 수득하였다.

[1151] 단계 5: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(500 mg, 48%)를 고체로서 제조하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  386 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1152] 단계 6: 다이옥산/DMF/ $H_2O$ (2:2:1) 중 단계 4로부터의 2-(7-브로모-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3-일)에틸 3급-부틸 카보네이트(67 mg, 0.26 mmol) 및  $Cs_2CO_3$ (254 mg, 0.78 mmol)의 교반 혼합물을 아르곤 스트림 하에 단계 5로부터의 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)우레아(100 mg, 0.26 mmol), 이어서  $Pd(Ph_3P)_4$ (30 mg, 0.026 mmol)로 처리하였다. 생성 혼합물을 그 후 140°C에서 10분 동안 가열하였다. LC-MS에 의한 분석 반응 완료를 지시하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL)와 염수(10 mL) 사이에 분배시키고, 분리된 유기 층을  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(3-(2-하이드록시에틸)-3,4-다이하이드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7-일)페닐)우레아(26 mg, 23% 수율)를 수득하였다.

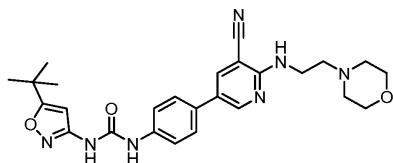
LC-

MS (ESI)  $m/z$  438 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 11.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

[1153]

[1154] 실시예 6

[1155] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(5-시아노-6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아의 제조



[1156]

[1157] 단계 1: 실시예 7의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 7에서 사용된 5-브로모-2-플루오로피리딘을 5-브로모-2-클로로니코티니트릴로 대체하여 5-브로모-2-(2-모폴리노에틸아미노)니코티노니트릴(527.1 mg, 77%)을 합

성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  310, 312 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1158] 단계 2: 실시예 7의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 7에 사용된 (5-브로모피리딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)아민을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-2-(2-모폴리노에틸아미노)니코티노니트릴로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-2-(2-모폴리노에틸아미노)니코티노니트릴(505 mg, 96%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1159] 단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 5-(4-아미노페닐)-2-(2-모폴리노에틸아미노)니코티노니트릴로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(5-시아노-6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아(414.38 mg, 54%)를 고체로서 제조하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  490 ( $M$

+  $H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),

7.60 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.58-3.51 (m, 6H), 2.43 (br s,

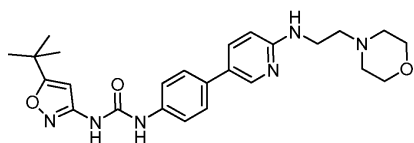
4H), 1.30 (s, 9H).

[1160]

실시예 7

[1161]

[1162] 1-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)-3-{4-[6-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리딘-3-일]-페닐}우레아의 제조



[1163]

[1164] 단계 1: 마이크로파 반응 용기에 2-모폴리노에틸아민(0.29 mL, 2.21 mmol), DMSO (5 mL), 5-브로모-2-플루오로피리딘(405 mg, 2.301 mmol), 및 DIEA(0.75 mL, 4.54 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 마이크로파 조사 하에 180°C에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 물(50 mL)과 EtOAc(50 mL) 사이에 분배하고, 그 후 수성 층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추가로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 셀라이트의 존재 하에 농축시켰다. DCM 중 1 내지 12% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 (5-브로모피리딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)아민(425.3 mg, 67%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  286, 288 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1165] 단계 2: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 (5-브로모피리딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로 대체하여 [5-(4-아미노페닐)피리딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민(214.3 mg, 53%)을 고체로서 제조하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  299 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1166] 단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 [5-(4-아미노페닐)피리딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)-3-{4-[6-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리딘-3-일]-페닐}우레아(108.3 mg, 32%)를 고체로서 제조하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  465 ( $M$

+  $H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.7

Hz, 1H), 7.49 (s, 4H), 6.38-6.64 (m, 3H), 3.59 (br s, 4H), 3.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H),

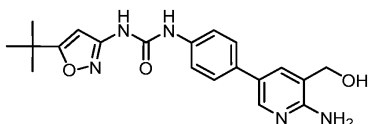
2.41 (br s, 6H), 1.30 (s, 9H).

[1167]

실시예 8

[1168]

[1169] 1-(4-(6-아미노-5-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1170]

[1171] 단계 1: 플라스크를 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(91 mg, 0.1 mmol) 및 트라이-사이클로헥실 포스핀(Cy<sub>3</sub>P)(60 mg, 0.3mmol)으로

충진시키고, 질소로 플러싱하였다. DME(2.5 mL), 물(1 mL), 및 EtOH(1 mL)를 첨가하고, 그 후 (2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)메탄올(문헌[Seefeld, Mark A., et al. Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46, 1627 - 1635] 참조)(203 mg, 1.00 mmol),  $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (1.10 g, 4.14 mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(219 mg, 1.00 mmol)을 연속 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 3시간 동안 가열하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 세척하는 셀라이트 플러그를 통해 여과시켰다. 여액에  $H_2O$ (20 mL)를 첨가하고, 분리된 수성 상을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 분획을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. (2-아미노-5-(4-아미노페닐)피리딘-3-일)메탄올을 함유하는 잔류물(160 mg)을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1172]

단계 2: THF(3 mL) 중 단계 1로부터의 (2-아미노-5-(4-아미노페닐)피리딘-3-일)메탄올(160 mg, 0.74 mmol) 및 DIEA(0.1 mL)의 용액에 THF(3 mL) 중 (5-3급-부틸아이속사졸-3-일)카바산 페닐 에스터(193 mg, 0.74 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 13시간 동안 가열하였고, 이때 TLC에 의한 분석은 출발 물질이 소모되었음을 지시하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(5 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물 및 염수로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM:메탄올 = 10:1로 용리하는 분취용 TLC로 정제하여 1-(4-(6-아미노-5-(하이드록시메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(22 mg, 8%)를 수득하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  382 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

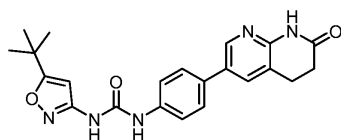
[1173]

[1174]

실시예 9

[1175]

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)우레아의 제조



[1176]

[1177]

단계 1: 실시예 8의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 8에 사용된 (2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)메탄올을 6-브로모-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온(문헌[Seefeld, Mark A., et al. Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46, 1627 - 1635] 참조)으로 대체하여 조질 6-(4-아미노페닐)-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온(170 mg)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  240 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1178]

단계 2: 실시예 8의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 8에서 사용된 (2-아미노-5-(4-아미노페닐)피리딘-3-일)메탄올을 상기 단계 1로부터의 (6-(4-아미노페닐)-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)우레아(20 mg, 7%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  406 ( $M +$

$H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.55 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.31 (s, 9H).

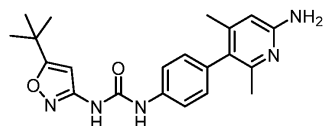
[1179]

[1180]

실시예 10

[1181]

1-(4-(6-아미노-2,4-다이메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1182]

[1183]

단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을

5-브로모-4,6-다이메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-4,6-다이메틸피리딘-2-아민을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  214 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

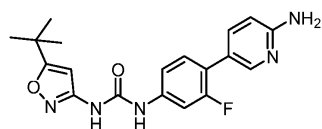
[1184] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노페닐)-4,6-다이메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노-2,4-다이메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(70 mg, 25%)를 분말로서 제조하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  380 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.51 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[1185]

[1186] 실시예 11

[1187] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1188]

[1189] 단계 1: DCM(15 mL) 중 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(1.0 g, 5.45 mmol)을 실온에서 17시간 동안 다이-3급-부틸 다이카보네이트(1.25 g, 5.73 mmol) 및 트라이에틸아민(1.80 mL, 12.91 mmol)과 함께 교반하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 5 내지 70% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일카바메이트(807.9 mg, 46%)를 수득하였다. LC-MS (ESI)  $w/z$  321 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1190] 단계 2: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 4-브로모-3-플루오로아닐린으로, 및 실시예 2에서 사용된 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 상기 단계 1로부터의 3급-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일카바메이트로 대체하여 5-(4-아미노-2-플루오로페닐)피리딘-2-아민(122.4 mg, 77%)을 합성하였다. t-부틸 카바모일 기는 스즈키 커플링 단계 동안 자발적으로 절단되었다. LC-MS (ESI)  $m/z$  204 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

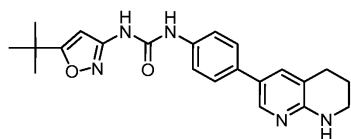
[1191] 단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 5-(4-아미노-2-플루오로페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(48.3 mg, 22%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  370 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.60 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.52 (t, 2H), 6.09 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

[1192]

[1193] 실시예 12

[1194] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)우레아의 제조



[1195]

[1196] 단계 1: 건조한 삼구 환저 플라스크에 NaBH<sub>4</sub>(190 mg, 50.00 mmol), 이어서 무수 THF(20 mL) 중 6-브로모-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온(문헌 [Seefeld, Mark A., et al. Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46, 1627 - 1635] 참조)(227 mg, 10.00 mmol)의 용액을 첨가하였다. 그 후 47% BF<sub>3</sub> 에터에이트 용액(994 mg, 70 mmol)을 질소 하에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 반응을 조심스럽게 포화 수성NH<sub>4</sub>Cl(5 mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 50mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 6-브

로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘(180 mg, 85% 수율)을 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  212, 214 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1197] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 상기 단계 1로부터의 6-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘으로 대체하여 4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)아닐린을 백색 고체(42 mg, 38% 수율)로서 제조하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  226 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1198] 단계 3: 실시예 8의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 8에서 사용된 (2-아미노-5-(4-아미노페닐)피리딘-3-일)메탄올을 상기 단계 2로부터의 (4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)아닐린로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(5,6,7,8-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-3-일)페닐)우레아(12 mg, 4%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  392 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR

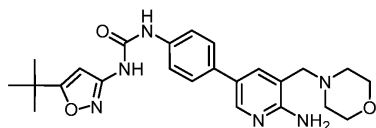
(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 6.65 (s, 1H),

6.52 (s, 1H), 2.75 (t, 2H), 1.83 (t, 2H), 1.31 (s, 9H).

[1199]

[1200] 실시예 13

[1201] 1-(4-(6-아미노-5-(모폴리노메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1202]

[1203] 단계 1: THF(5 mL) 중 5-브로모-3-(브로모메틸)피리딘-2-아민 하이드로브로마이드(문헌[Seefeld, Mark A., et al. Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46, 1627 - 1635] 참조)(500 mg, 1.44 mmol)의 용액에 모폴린(313 mg, 3.60 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)와 물(15 mL) 사이에 분배하였고, 그 후 분리된 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 330 mg의 조질 5-브로모-3-(모폴리노메틸)피리딘-2-아민을 수득하고, 이를 진공 하에 건조시키고, 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  272, 274 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1204] 단계 2: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 (5-브로모피리딘-2-일)아민을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-3-(모폴리노메틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-3-(모폴리노메틸)피리딘-2-아민을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  285 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1205] 단계 3: 실시예 8의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 8에서 사용된 (2-아미노-5-(4-아미노페닐)피리딘-3-일)메탄올을 상기 단계 2로부터의 5-(4-아미노페닐)-3-(모폴리노메틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노-5-(모폴리노메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(26 mg, 8%)를 고체로서 제조하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  451 ( $M +$

$H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.53 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 (s, 1H),

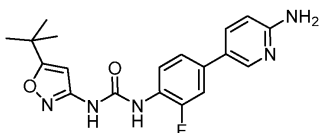
7.52 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.31

(s, 9H).

[1206]

[1207] 실시예 14

[1208] 1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아



[1209]



[1210] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 4-(3급-부톡시카본일아미노)-3-플루오로-페닐보론산으로 대체하여 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)피리딘-2-일아민(134.1 mg, 58%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  204 (M+H)<sup>+</sup>.

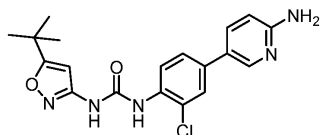
[1211] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)피리딘-2-일아민으로 대체하여 1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아(21.9 mg, 7.7%)를 고체로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  370 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.09-8.21 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.44 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 1.35 (s, 9H).

[1212]

[1213] 실시예 15

[1214] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-클로로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아



[1215]

[1216] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된, 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 4-브로모-2-클로로아닐린으로, 및 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 실시예 11의 단계 1로부터의 3급-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일카바메이트로 대체하여 5-(4-아미노-3-클로로페닐)피리딘-2-아민(115.1 mg, 67%)을 합성하였다. Boc 기는 스즈키 커플링 단계 동안 자발적으로 절단되었다. LC-MS (ESI)  $m/z$  220, 222 (M+H)<sup>+</sup>.

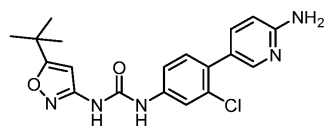
[1217] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노-3-클로로페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-클로로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(76.99 mg, 17.6%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  386, 388 (M + H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.63 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.51 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

[1218]

[1219] 실시예 16

[1220] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-클로로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1221]

[1222] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된, 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 4-브로모-3-클로로아닐린으로 및 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 실시예 11의 단계 1로부터의 3급-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일카바메이트로 대체하여 5-(4-아미노-2-클로로페닐)피리딘-2-아민(117 mg, 100%)을 합성하였다. Boc 기는 스즈키 커플링 단계 동안 자발적으로 절단되었다. LC-MS (ESI)  $m/z$  220, 222 (M+H)<sup>+</sup>.

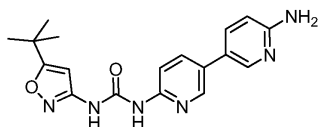
[1223] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노-2-클로로페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-클로로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(27.4 mg, 11.7%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  386, 388 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.21 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.31 (s, 9H).

[1224]

[1225] 실시예 17

[1226] 1-(6'-아미노-[3,3']바이피리딘일-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아의 제조



[1227]

[1228] 단계 1: 마이크로파 반응 용기에 2-아미노피리딘-5-보론산피나콜 에스터(500 mg, 2.27 mmol), 5-브로모-2-아미노피리딘(400.0 mg, 2.31 mmol), 1,4-다이옥산(10 mL) 및 2M 수성 나트륨 카보네이트(2.36 mL, 4.72 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 가스를 5분 동안 그 용액에 버블링시키고, 그 후 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(120 mg, 0.104 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 18분 동안 140℃에서 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 셀라이트를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. DCM 중 1 내지 15% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 [3,3']바이피리딘일-6,6'-다이아민(269.7 mg, 63%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  187 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1229] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 [3,3']바이피리딘일-6,6'-다이아민으로 대체하여 1-(6'-아미노-[3,3']바이피리딘일-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아(239.9 mg, 57%)를 고체로서 합성하였다.

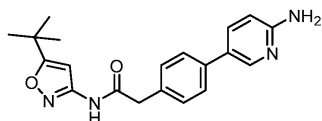
LC-MS (ESI)  $m/z$  353

( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.93 (br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.45-6.64 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 1.31 (s, 9H).

[1230]

[1231] 실시예 18

[1232] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)아세트아미드의 제조



[1233]

[1234] 단계 1: 실온에서 DCM(2 mL) 중 4-브로모페닐아세트산(200 mg, 0.93 mmol)의 교반 용액에 순차적으로 TEA(0.26 mL, 1.87 mmol), HOBt(132 mg, 0.98 mmol), 및 EDCI(188 mg, 0.98 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 3-아미노-5-3급-부틸아이속사줄 (137 mg, 0.93 mmol)을 첨가하고, 생성 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의한 분석은 반응의 완료를 지시하였다. 혼합물을 DCM(50 mL)과 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(50 mL) 사이에 분배시키고, 수성 층을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하고, 합친 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 1 내지 10% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)아세트아미드(92.4 mg, 29.5%)를 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  337, 339 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1235] 단계 2: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된, 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 상기 단계 1로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)아세트아미드로, 및 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)아세트아미드(33.9 mg, 30%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  351

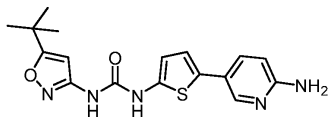
( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.2 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.27 (s, 9H).

[1236]

[1237] 실시예 19



[1238] 1-(5-(6-아미노피리딘-3-일)티오펜-2-일)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1239]

[1240] 단계 1: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된, 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 2-브로모-5-니트로티오펜으로, 및 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(5-니트로티오펜-2-일)피리딘-2-아민(347.8 mg, 94%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  222 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1241] 단계 2: i-PrOH 중 상기 단계 1로부터의 5-(5-니트로티오펜-2-일)피리딘-2-아민(347.8 mg, 1.57 mmol)에 10% Pd/C (50 mg)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 50℃에서 17시간 동안 수소 별론(balloon) 하에 교반하였고, 그때 LC-MS에 의한 분석은 반응의 완료를 지시하였다. 고온 혼합물을 MeOH로 세척하는 셀라이트를 통해 여과시키고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 1 내지 10% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-(5-아미노티오펜-2-일)피리딘-2-아민(119 mg, 40%)을 수득하였다. LC-MS (ESI)  $w/z$  192 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

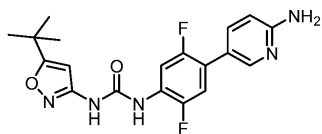
[1242] 단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 5-(5-아미노티오펜-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(5-(6-아미노피리딘-3-일)티오펜-2-일)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(95.9 mg, 50%)를 고체로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  358 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.71 (d, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.56 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.57 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), 1.29 (s, 9H).

[1243]

[1244] 실시예 20

[1245] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,5-다이플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1246]

[1247] 단계 1: EtOAc(5 mL) 중 트라이포스젠(450 mg, 1.52 mmol)의 교반 용액에 4-브로모-2,5-다이플루오로페닐아민(300 mg, 1.44 mmol) 및 촉매량의 차콜을 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반 후, 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 생성 혼합물을 그 후 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 THF(4 mL) 중에 용해시키고, TEA(0.40 mL, 2.87 mmol) 및 5-3급-부틸아이속사졸-3-일아민(170 mg, 1.21 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 밀봉관 내에서 교반하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 셀라이트를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 헥산 중 5 내지 35% EtOAc 이어서 100% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 1-(4-브로모-2,5-다이플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(355 mg, 78%)를 첨가하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  374, 376 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1248] 단계 2: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된, 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 1-(4-브로모-2,5-다이플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아로, 및 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,5-다이플루오로페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(107.1 mg, 58%)를 고체로서 합성하였다.

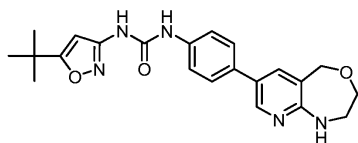
LC-MS

(ESI)  $m/z$  388 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.90 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.51 (t, 2H), 6.18 (s, 2H), 1.31 (s, 9H).

[1249]

[1250] 실시예 21

[1251] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀-7-일)페닐)우레아의 제조



[1252]

[1253] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 7-브로모-1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀 (문헌[W02008/9122 A1 (2008/01/24)] 참조)으로 대체하여 4-(1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀-7-일)아닐린(110 mg, 80%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  242 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1254] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 4-(1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀-7-일)아닐린으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀-7-일)페닐)우레아(35 mg, 19%)를 고체로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  408 ( $M$

+  $H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.52 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.79 (d, 1H),

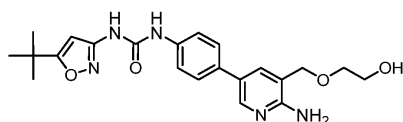
7.58 (d, 2H), 7.52(d, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.16

(d, 2H), 1.31 (s, 9H).

[1255]

[1256] 실시예 22

[1257] 1-(4-(6-아미노-5-((2-하이드록시에톡시)메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1258]

[1259] 단계 1: 2:1 THF/메탄올(15 mL) 중 메틸 2-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)메톡시)아세테이트(문헌[W02007/67416 A2 (2007/06/14)] 참조)(1.00g, 3.64 mmol)의 용액에 물(1 mL) 중 NaBH<sub>4</sub>(276 mg, 7.27 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃로 8시간 동안 가열하고, 그 후 혼합물을 EtOAc(2x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 층을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)메톡시)에탄올(640 mg, 71% 수율)을 수득하였다.

[1260] 단계 2: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 상기 단계 1로부터의 2-((2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)메톡시)에탄올로 대체하여 4-(1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀-7-일)아닐린(210 mg, 45%)을 합성하였다.

[1261] 단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 4-(1,2,3,5-테트라하이드로피리도[2,3-e][1,4]옥사제핀-7-일)아닐린으로 대체하여 1-(4-(6-아미노-5-((2-하이드록시에톡시)메틸)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(60 mg, 17%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  426 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.58 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (m,

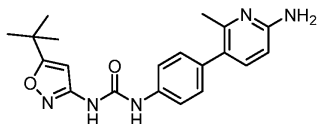
4H), 6.52 (s, 1H), 6.11 (br s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 (d,

2H), 1.31 (s, 9H).

[1262]

[1263] 실시예 23

[1264] 1-(4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1265]

[1266] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-6-메틸피리딘-2-아민(60 mg, 79%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  200 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1267] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노페닐)-6-메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(12 mg, 12%)를 고체로서 합성하였다.

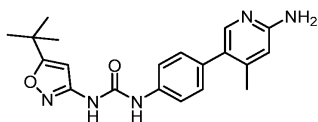
LC-MS (ESI)  $m/z$  366 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.62 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.21 (d, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.86 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[1268]

[1269] 실시예 24

[1270] 1-(4-(6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1271]

[1272] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 5-브로모-4-메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-4-메틸피리딘-2-아민(71 mg, 93%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  200 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1273] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노페닐)-4-메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(22 mg, 18%)를 고체로서 합성하였다.

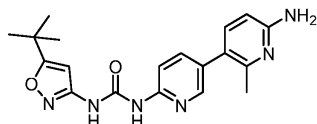
LC-MS (ESI)  $m/z$  366 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.52 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[1274]

[1275] 실시예 25

[1276] 1-(6'-아미노-2'-메틸-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1277]

[1278] 단계 1: 6 mL의 클로로폼 중 3-브로모-2-메틸-6-아미노피리딘(450 mg, 2.41 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.70 mL, 5.02 mmol) 및 트라이틸 클로라이드(675 mg, 2.42 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 50°C에서 14시간 동안 교반하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석 반응 완료를 지시하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 5 내지 100% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메틸-N-트라이틸피리딘-2-아민(1.00 g, 97%)을 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  429, 431 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1279] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된, 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-6-메틸-N-트라이틸피리딘-2-아민으로, 및 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론 산을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 2-메틸-N<sup>6</sup>-트라이틸-

3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  443 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1280]

단계 3: 20 mL 바이알에서 2-메틸-N<sup>6</sup>-트라이틸-3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민(250 mg, 0.565 mmol), (5-3급-부틸아이속사졸-3-일)카바산 페닐 에스터(160.0 mg, 0.615 mmol), DMF(2 mL) 및 DMAP(25 mg, 0.21 mmol)를 합쳤다. 상기 바이알을 밀봉하고, 45°C에서 18시간 동안 교반하였다. 1.1 당량의 (5-3급-부틸아이속사졸-3-일)카바산 페닐 에스터를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 24시간 동안 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 감압 하에 셀라이트의 존재 하에 농축시켰다. DCM 중 1 내지 9% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제에 의해 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(2'-메틸-6'-(트라이틸아미노)-3,3'-바이피리딘-6-일)우레아를 수득하고, 이를 소 부피의 아세톤 중에 용해시키고, 실온에서 3일 동안 1,4-다이옥산(1.0 mL, 1.00 mmol) 중 4N HCl로 처리하였다. 1,4-다이옥산(4.0 mL, 4.00 mmol) 중 추가의 4N HCl을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1일 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM(50 mL)과 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(50 mL)와 1N NaOH(2 mL) 사이에 분배시켰다. 분리된 수성 층을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 합친 추출물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 셀라이트의 존재 하에 감압 하에 증발시켰다. DCM 중 1 내지 9% MeOH로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 1-(6'-아미노-2'-메틸-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(25.2 mg, 18%)를 수득하였다.

LC-MS (ESI)

$m/z$  367 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.94 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

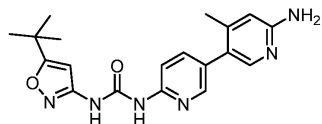
[1281]

[1282]

실시예 26

[1283]

1-(6'-아미노-4'-메틸-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1284]

[1285]

단계 1: 실시예 25의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 25에서 사용된 3-브로모-2-메틸-6-아미노피리딘을 3-브로모-4-메틸-6-아미노피리딘으로 대체하여 5-브로모-4-메틸-N-트라이틸피리딘-2-아민을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  429, 431 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1286]

단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된, 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-4-메틸-N-트라이틸피리딘-2-아민으로, 및 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 4-메틸-N6-트라이틸-3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  443 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1287]

단계 3: 실시예 25의 단계 3에 기재된 절차에 따라, 실시예 25에서 사용된 2-메틸-N<sup>6</sup>-트라이틸-3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민을 상기 단계 2로부터의 4-메틸-N<sup>6</sup>-트라이틸-3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민으로 대체하여 1-(6'-아미노-4'-메틸-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  367 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.94 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

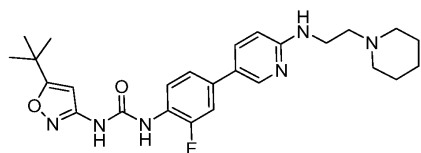
[1288]

[1289]

실시예 27

[1290]

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(2-플루오로-4-(6-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아의 제조



[1291]

[1292]

단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 2-모폴리노에탄아민을 2-(피페리딘-1-일)에탄아민으로 대체하여 5-브로모-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민(733 mg, 65%)을 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  285, 287 (M+H)<sup>+</sup>.

[1293]

단계 2: 실시예 40의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 40에서 사용된, 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민을 5-브로모-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민으로, 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 4-(3급-부톡시카본일아미노)-3-플루오로페닐보론산으로 대체하여 3급-부틸 2-플루오로-4-(6-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐카바메이트(361 mg, 87%)를 갈색 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  415 (M+H)<sup>+</sup>.

[1294]

단계 3: DCM(15 mL) 중 단계 2로부터의 3급-부틸 2-플루오로-4-(6-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐카바메이트(361 mg, 0.87 mmol)에 과량의 TFA(8 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민(273 mg, 100%)을 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  315 (M+H)<sup>+</sup>.

[1295]

단계 4: DMF(5 mL) 중 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민(132 mg, 0.42 mmol) 및 트라이에틸아민(106 mg, 1.05 mmol)의 용액에 페닐 5-3급-부틸아이속사졸-3-일카바메이트(120 mg, 0.46 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 후 물(20 mL)과 EtOAc(10 mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하고, 합친 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 분취용 HPLC에 의한 정제에 의해 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(2-플루오로-4-(6-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아(37 mg, 18%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  482 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.87 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.13 (t,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.5Hz, 1H), 6.35-6.89 (m, 3H), 5.37-5.62 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.64 (d,  $J$  = 12.2Hz, 6H), 1.92 (s, 2H), 1.04-1.74 (m, 12H).

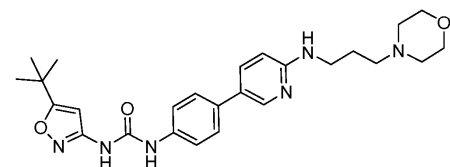
[1296]

[1297]

실시예 28

[1298]

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-(3-모폴리노프로필아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아의 제조



[1299]

[1300]

단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 2-모폴리노에탄아민을 3-모폴리노프로판-1-아민으로 대체하여 5-브로모-N-(3-모폴리노프로필)피리딘-2-아민(566 mg, 94%)을 오일로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  300, 302 (M+H)<sup>+</sup>.

[1301]

단계 2: 실시예 31의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 31에서 사용된, 4-브로모-N-메틸아닐린을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-N-(3-모폴리노프로필)피리딘-2-아민으로, 및 2-아미노피리딘-5-보론산피나콜 에스터를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린으로 대체하여 조질 5-(4-아미노페닐)-N-(3-모폴리노프로필)피리딘-2-아민(104 mg)을 갈색 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  31 (M+H)<sup>+</sup>.

[1302]

단계 3: 실시예 31의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 31에서 사용된 5-(4-(메틸아미노)페닐)피리딘-2-아민을 상기 단계 2로부터의 5-(4-아미노페닐)-N-(3-모폴리노프로필)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(5-3급-

부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-(3-모폴리노프로필아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아(33 mg, 21%)를 백색 고체로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  479

( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.62 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 4H), 6.42-6.74 (m, 3H), 5.36 - 5.59 (m, 1H), 3.29 (br s, 2H), 2.36 (br s, 7H), 1.70 (t,  $J$  = 6.7Hz, 2H), 1.30 (s, 9H).

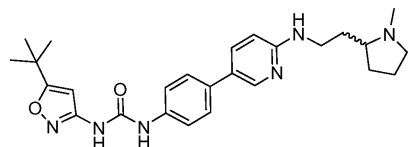
[1303]

[1304]

실시예 29

[1305]

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아의 제조



[1306]

[1307]

단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 2-모폴리노에탄아민을 2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에탄아민으로 대체하여 5-브로모-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)피리딘-2-아민(566 mg, 94%)을 오일로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  284, 286 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1308]

단계 2: 실시예 31의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 31에서 사용된, 4-브로모-N-메틸아닐린을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)피리딘-2-아민으로, 및 2-아미노피리딘-5-보론산피나콜 에스터를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린으로 대체하여 조질 5-(4-아미노페닐)-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)피리딘-2-아민(154 mg)을 갈색 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  297 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1309]

단계 3: 실시예 31의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 31에서 사용된 5-(4-(메틸아미노)페닐)피리딘-2-아민을 상기 단계 2로부터의 5-(4-아미노페닐)-N-(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아(39 mg, 16%)를 백색 고체로서 합성하였다.

LC-MS

(ESI)  $m/z$  463 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.88 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 7.50 (s, 4H), 6.41-6.73 (m, 3H), 5.31-5.60 (m, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.89 (s, 7H), 1.64 (d,  $J$  = 6.4Hz, 2H), 1.38-1.57 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

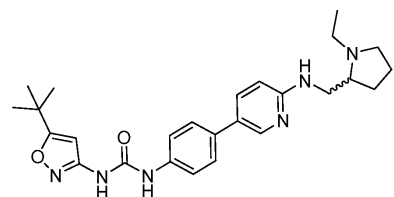
[1310]

[1311]

실시예 30

[1312]

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아의 제조



[1313]

[1314]

단계 1: 실시예 36의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 2-모폴리노에탄아민을 (1-에틸피롤리딘-2-일)메탄아민으로 5-브로모-N-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)피리딘-2-아민(270 mg, 95%)을 오일로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  284, 286 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1315]

단계 2: 실시예 31의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 31에서 사용된, 4-브로모-N-메틸아닐린을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-N-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)피리딘-2-아민으로, 및 2-아미노피리딘-5-보론산피나콜 에스터를 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-N-((1-에



틸피롤리딘-2-일)메틸)피리딘-2-아민(207 mg, 77%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  297 (M+H)<sup>+</sup>.

[1316] 단계 3: 실시예 31의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 31에서 사용된 5-(4-(메틸아미노)페닐)피리딘-2-아민을 상기 단계 2로부터의 5-(4-아미노페닐)-N-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아(49 mg, 31%)를 고체로서 합성하였다.

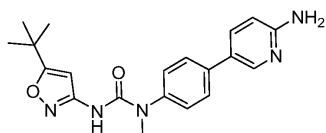
LC-MS (ESI)

$m/z$  463 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.80 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.50 (s, 4H), 6.38–6.70 (m, 3H), 3.08 (d, J = 5.7Hz, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.02–2.39 (m, 3H), 1.49–1.77 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.06 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1317]

[1318] 실시예 31

[1319] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-1-메틸우레아의 제조



[1320]

[1321] 단계 1: 마이크로파 반응 용기에 2-아미노피리딘-5-보론산피나콜 에스터(220 mg, 1.0 mmol), 4-브로모-N-메틸아닐린 (184 mg, 1.0 mmol), 1,4-다이옥산(4 mL) 및 20% 수성 나트륨 카보네이트(3 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스를 5분 동안 그 용액에 버블링시키고, 그 후 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(57 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 30분 동안 150°C에서 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 실리카 겔을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 1:20 MeOH/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 5-(4-(메틸아미노)페닐)피리딘-2-아민(79 mg, 39%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  200 (M + H)<sup>+</sup>.

[1322] 단계 2: DMF(2 mL) 중 단계 1로부터의 5-(4-(메틸아미노)페닐)피리딘-2-아민(79 mg, 0.40 mmol)의 용액에 페닐 5-3급-부틸아이속사졸-3-일카바메이트(114 mg, 0.44 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 그 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 그 후 물(20 mL)과 EtOAc(10 mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-1-메틸우레아(64 mg, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다.

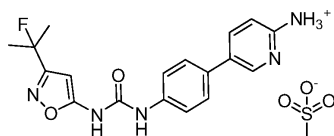
LC-MS (ESI)  $m/z$

366 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.20 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.5Hz, 2H), 6.40–6.62 (m, 2H), 6.06 (br s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

[1323]

[1324] 실시예 32

[1325] 5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조



[1326]

[1327] 단계 1: 75°C에서 무수 THF 중 60% NaH/광유(12.48 g, 0.31 mol)의 교반 현탁액에 무수 아세트니트릴(16 mL, 0.31 mol) 중 메틸 2-플루오로-2-메틸프로판오에이트(24 g, 0.2 mol)를 45분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 담황색 현탁액을 70°C에서 밤새 가열하였고, 이때 TLC에 의한 분석은 단일의 신규 생성물을 지시하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 물에 붓고, 2N HCl로 약 pH 2로 산성화시키고, 다이에틸 에터(1 L)로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 페트롤륨 에터 중 0 내지 30% EtOAc로



용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 4-플루오로-4-메틸-3-옥소펜탄니트릴을 무색 오일(18 g, 72% 수율)로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  128 ( $M - H$ )<sup>+</sup>.

[1328] 단계 2: 1:1 물/EtOH(184 mL) 중 단계 1로부터의 4-플루오로-4-메틸-3-옥소펜탄니트릴(12.9 g, 0.1 mol) 및 나트륨 하이드록사이드(8.20 g, 0.11 mol)의 교반 용액에 하이드록실아민 설페이트(17.23 g, 0.11 mol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 1N NaOH로써 pH 7.5로 조절하고, 그 후 80°C에서 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 감압 하에 건조 농축시켰다. 생성 고체를 물과 다이클로로메탄 사이에 분배시키고, 분리된 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 페트롤륨 에터 중 0 내지 10% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-아민을 황색 고체(5 g, 35%)로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  145 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1329] 단계 3: 0°C에서 THF(100 mL) 중 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-아민(4.32g, 0.03 mol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.28 g, 0.06 mol)의 혼합물에 THF(50 mL) 중 페닐 카보노클로라이데이트(6 mL, 0.045 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 그 후 40°C에서 20시간 동안 교반하였다. LC-MS 및 TLC에 의한 분석은 출발 물질이 거의 완전히 소모되었고, 새로운 생성물이 형성되었음을 지시하였다. 그 혼합물을 물(150 mL)에 붓고, 생성 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 페트롤륨 에터 중 0 내지 4% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 페닐 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일카바메이트를 백색 고체(6 g, 76%)로서 수득하였다.

[1330] 단계 4: 실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로, 및 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 상기 단계 3으로부터의 페닐 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일카바메이트로 대체하여 5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(69.2 mg, 2 단계로 52%)를 고체로서 합성하였다.

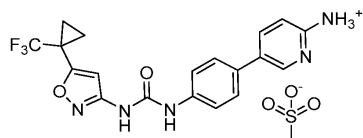
#### LC-MS

(ESI)  $m/z$  356 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.67 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.18-8.41 (m, 2H), 8.03 (br s, 2H), 7.63 (m, 4H), 7.08 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

[1331]

[1332] 실시예 33

[1333] 5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1334]

[1335] 단계 1: 실시예 32의 단계 1 내지 3에 기재된 절차에 따라, 실시예 32에서 사용된 메틸 2-플루오로-2-메틸프로판오에이트를 메틸 1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로판카복실레이트로 대체하여 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 합성하였다.

[1336] 단계 2: 실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(54.7 mg, 40%)를 고체로서 합성하였다.

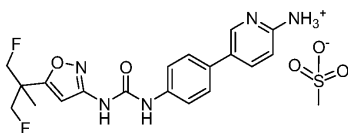
#### LC-MS (ESI) $m/z$ 404 ( $M +$

$H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.60 (br s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.18-8.38 (m, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 4H).

[1337]

[1338] 실시예 34

- [1339] 5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1340]

- [1341] 단계 1: 실시예 32의 단계 1 내지 3에 기재된 절차에 따라, 실시예 32에서 사용된 메틸 2-플루오로-2-메틸프로판오에이트를 메틸 3-플루오로-2-(플루오로메틸)-2-메틸프로판오에이트로 대체하여 페닐 5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트를 합성하였다.

- [1342] 단계 2: 실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로, 및 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 상기 단계 1로부터의 페닐 5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(39.6 mg, 2 단계로 30%)를 고체로서 합성하였다.

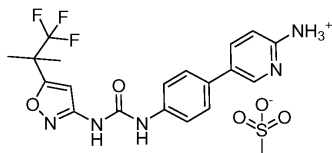
LC-MS

(ESI)  $m/z$  388 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.66 (br s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.28-8.44 (m, 2H), 7.99 (br s, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.07 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

[1343]

- [1344] 실시예 35

- [1345] 5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1346]

- [1347] 단계 1: 실시예 32의 단계 1 내지 3에 기재된 절차에 따라, 실시예 32에서 사용된 메틸 2-플루오로-2-메틸프로판오에이트를 메틸 3,3,3-트라이플루오로-2,2-다이메틸프로판오에이트로 대체하여 페닐 5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트를 합성하였다.

- [1348] 단계 2: 실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로, 및 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 상기 단계 1로부터의 페닐 5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(96 mg, 70%)를 고체로서 합성하였다.

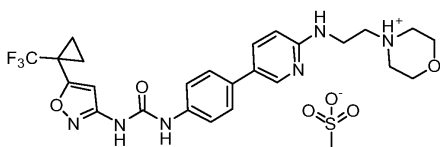
LC-MS

(ESI)  $m/z$  406 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.60 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.18-8.38 (m, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

[1349]

- [1350] 실시예 36

- [1351] 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-움 메탄설페이트의 제조



[1352]

[1353] 단계 1: t-BuOH(10 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘(1.2 g, 6.8 mmol)의 용액에 2-모폴리노에틸아민(1.06 g, 8.2 mmol) 및 촉매량의 TsOH를 첨가하고, 그 용액을 95℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(80 mL)와 EtOAc(60 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 1:5 MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민(1.36 g, 70%)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 286, 288 (M + H)<sup>+</sup>.

[1354] 단계 2: 실시예 40의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 40에서 사용된, N6-트라이틸-3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민으로, 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산으로 대체하여 3급-부틸 4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐카바메이트(1.21 g, 67%)를 갈색 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI) m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>.

[1355] 단계 3: 4N HCl/다이옥산(40 mL) 용액에 DCM(4 mL) 중 단계 2로부터의 3급-부틸 4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐카바메이트(1.21 g)를 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드(1.0 g, 100%)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>.

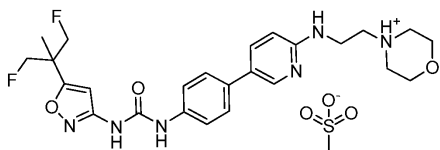
[1356] 단계 4: DMF(2 mL) 중 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드(100 mg, 0.33 mmol) 및 트라이에틸아민(66 mg, 0.66 mmol)의 용액에 실시예 33의 단계 1로부터의 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트(112 mg, 0.36 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 첨가하고, 그 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)과 EtOAc(10 mL) 사이에 분배시키고, 분리된 수성 층을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 분취용 HPLC로 잔류물을 정제하여 1-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아(80 mg, 46%)를 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 517 (M + H)<sup>+</sup>. MeCN(10 mL) 중 1-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아(80 mg, 0.15 mmol)의 혼합물에 MsOH(15.1 mg, 0.158 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 교반한 후, 그 후 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 동결건조시켜 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설포네이트(95.1 mg, 100%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI) m/z 517 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.79 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (br s, 4H), 7.29 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.88 (br s, 4H), 3.69 (br s, 2H), 3.33-3.58 (m, 7H), 2.39 (s, 3H), 1.54 (s, 2H), 1.50 (s, 2H).

[1357]

[1358] 실시예 37

[1359] 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설포네이트의 제조



[1360]

[1361] 실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 페닐 5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설포네이트(129.2 mg, 65%)를 고체로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  501 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.71 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.55 (br s, 4H), 7.20 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (br s, 4H), 3.68 (br s, 2H), 3.32-3.61 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

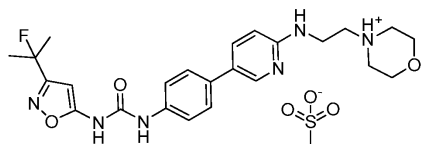
[1362]

실시예 38

[1363]

4,4-(2-(5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설펜에이트의 제조

[1364]



[1365]

실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 페닐 5-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 페닐 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일카바메이트로 대체하여 4,4-(2-(5-(4-(3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설펜에이트(147.9 mg, 79%)를 고체로서 합성하였다.

[1366]

LC-MS (ESI)  $m/z$  469 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.52 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.56 (br s, 4H), 7.15 (br s, 1H), 6.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.87 (br s, 4H), 3.67 (br s, 2H), 3.38-3.60 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

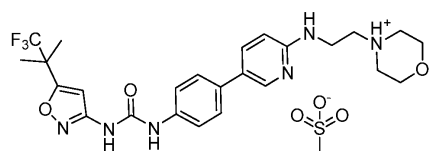
[1367]

실시예 39

[1368]

4-(2-(5-(4-(3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설펜에이트의 제조

[1369]



[1370]

실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 페닐 5-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 페닐 5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 4-(2-(5-(4-(3-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-옴 메탄설펜에이트(48.5 mg, 2 단계로 24%)를 고체로서 합성하였다.

[1371]

LC-MS (ESI)  $m/z$  519 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.79 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.45-7.79 (m, 4H), 7.81-7.08 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.66 (br s, 2H), 3.30-3.62 (m, 7H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

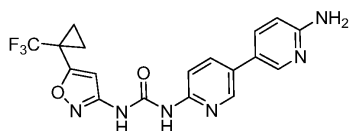
[1372]

실시예 40

[1373]

1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아의 제조

[1374]



[1375]

단계 1: DCM(80 mL) 중 5-브로모피리딘-2-아민(1.73 g, 10 mmol)의 용액에 트라이틸 클로라이드(3.05 g, 11

[1376]

mmol) 및 트라이에틸아민(1.11 g, 11 mmol)을 첨가하고, 그 용액을 환류 하에 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 DCM(80 mL)와 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ (100 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발하였다. 1:1 DCM/헥산으로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제로 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민(3.12g, 75%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  416 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[1377]

단계 2: 마이크로파 반응 용기에 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민(519 mg, 1.25 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(275 mg, 1.25 mmol), 1,4-다이옥산(6 mL), 및 20% 수성 나트륨 카보네이트(4 mL)를 첨가하였다. 아르곤 가스를 5분 동안 그 용액에 버블링시키고, 그 후 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(72 mg, 0.0625 mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 20분 동안 150°C에서 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(60 mL)와 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ (60 mL) 사이에 분배시키고, 분리된 수성 층을 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 1:1 EtOAc/DCM로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제로 N<sup>6</sup>-트라이틸-3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민(223 mg, 42%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  429 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[1378]

단계 3: 20 mL 바이알에 N<sup>6</sup>-트라이틸-3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민(160 mg, 0.37 mmol), 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트(174 mg, 0.56 mmol), 트라이에틸아민(57 mg, 0.56), DMF(3 mL), 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 65°C에서 16시간 동안 교반하고, 그 후 혼합물을 냉각시키고, 물(20 mL)과 EtOAc(25 mL) 사이에 분배시켰다. 분리된 수성 층을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하고, 합친 유기 상을 염수(2 x 5 mL)로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 1:1 EtOAc/DCM로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제로 1-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-3-(6'-(트라이틸아미노)-3,3'-바이피리딘-6-일)우레아(82 mg, 34%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  647 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[1379]

단계 4: DCM(15 mL) 중 5-(1-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-3-(6'-(트라이틸아미노)-3,3'-바이피리딘-6-일)우레아(82 mg, 0.13 mmol)의 용액에 TFA(2 mL) 및 2 방울의 물을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 후 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아(19.2 mg, 38%)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  405 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR

(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.05 (br s, 1H), 9.71 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.54-6.62 (m, 1H), 6.40 (br s, 2H), 1.53 (d, J = 9.2 Hz, 4H).

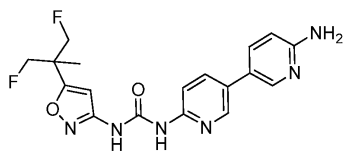
[1380]

[1381]

실시예 41

[1382]

1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1383]

[1384]

실시예 40의 단계 3 및 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 40에서 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 페닐 5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아(29.9 mg, 21%)를 고체로서 합성하였다.

LC-MS

(ESI)  $m/z$  389 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.97 (br s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (m,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.59 (s, 2H) 1.35 (s, 3H).

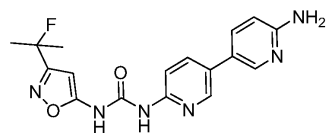
[1385]

실시예 42

[1386]

1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아의 제조

[1387]



[1388]

실시예 40의 단계 3 및 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 40에서 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일 카바메이트를 페닐 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일카바메이트로 대체하여 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아(29.9 mg, 21%)를 고체로서 합성하였다.

[1389]

LC-MS (ESI)  $m/z$  357 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-

*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.72 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.19 (br s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

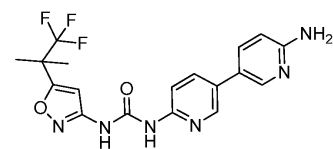
[1390]

실시예 43

[1391]

1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아의 제조

[1392]



[1393]

실시예 40의 단계 3 및 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 40에서 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 페닐 5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일 카바메이트로 대체하여 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아(29.9 mg)를 고체로서 합성하였다.

[1394]

LC-MS

(ESI)  $m/z$  357 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.04 (br s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.76 (br s, 2H), 1.57 (s, 6H).

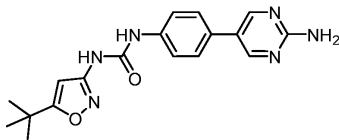
[1395]

실시예 44

[1396]

1-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아의 제조

[1397]



[1398]

10 mL 플라스크를 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(27 mg, 0.03 mmol) 및 Cy<sub>3</sub>P(18 mg, 0.09 mmol)로 충전시키고, 그 후 질소로 플라싱하면서 DME(2 mL), 물(0.5 mL), 및 EtOH(0.5 mL)를 첨가하였다. 1-(4-브로모페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(100 mg, 0.30 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · 3H<sub>2</sub>O(319 mg) 및 2-아미노피리딘-4-보론산피나콜 에스터(66 mg,

[1399]



0.30 mmol)를 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 가열하였고, 이때 TLC에 의한 분석은 출발 물질이 소모되었음을 지시하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 세척하는 셀라이트를 통해 여과시켰다. 물(20 mL)을 그 여액에 첨가하고, 분리된 수성 층을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 고온 메탄올로 마쇄하고, 건조시켜 1-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)우레아(8 mg, 7% 수율)를 수득하였다.

LC-MS (ESI) *m/z* 353 (M+)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR

(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.52 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.54 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 1.31 (s, 9H).

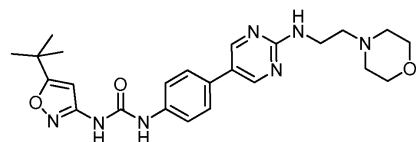
[1400]

실시예 45

[1401]

1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-5-일]-페닐} 우레아의 제조

[1402]



[1403]

단계 1: 40 mL 설파이드 바이알에 5-브로모-2-클로로피리미딘(3.12g, 16.1 mmol), i-PrOH(30 mL), DIEA(5.50 mL, 33.3 mmol), 및 2-모폴리노에틸아민(2.2 mL, 16.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 바이알에서 3일 동안 50℃에서 가열하였다. 혼합물을 오렌지색 오일로 농축시키고, 이를 에터(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배시켰다. 분리된 수성 층을 에터(3 x 50 mL) 및 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축하여 진한 오일을 수득하였다. 에터 그 후 헥산으로 마쇄하여 (5-브로모피리미딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)아민(4.21 g, 91%)을 크림색 고체로서 수득하였고, 이는 다음 단계에서 사용하기에 충분히 순수하였다. LC-MS (ESI) *m/z* 287, 289 (M+H)<sup>+</sup>.

[1404]

단계 2: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 (5-브로모피리미딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로 대체하여 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민(37.5 mg, 50%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI) *m/z* 300 (M+H)<sup>+</sup>.

[1405]

단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-5-일]-페닐}우레아(46.4 mg, 80%)를 고체로서 합성하였다.

[1406]

LC-MS (ESI) *m/z* 466 (M

+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.51 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.54 (q, J = 8.8

Hz, 4H), 7.10 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.53 - 3.62 (m, 4H), 3.44 (q, J = 6.5

Hz, 2H), 2.41 (br s, 6H), 1.30 (s, 9H).

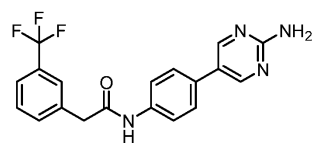
[1407]

실시예 46

[1408]

N-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아미드의 제조

[1409]



[1410]

단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 5-브로모-2-아미노피리미딘으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-아민(136.8 mg, 59%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI) *m/z* 187 (M+H)<sup>+</sup>.

[1411]

단계 2: 1.6 mL의 DMF 중 3-트라이플루오로메틸페닐 아세트산(70 mg, 0.34 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.13 mL, 0.93 mmol), HOBt (50 mg, 0.37 mmol), 및 EDCI(66 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 단계 1로부터의

[1412]



5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-아민(68.4 mg, 0.37 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 1 내지 7% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아미드(97.6 mg, 75%)를 생성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  373 (M + H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.31 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.74-7.51 (m, 8H), 6.73 (s, 2H), 3.80 (s, 2H).

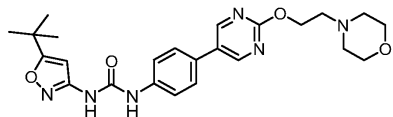
[1413]

실시예 47

[1414]

1-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에톡시)-피리미딘-5-일]-페닐}-우레아의 제조

[1415]



[1416]

단계 1: 실시예 48의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 48에서 사용된, 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)아닐린을 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산으로, 및 5-브로모-2-아미노피리미딘을 5-브로모-2-플루오로-피리미딘으로 대체하여 3급-부틸 4-(2-플루오로피리미딘-5-일)페닐카바메이트(158.7 mg, 33%)를 제조하였다.

[1417]

단계 2: 0℃에서 1 mL의 DMF 중의 2-모폴리노에탄올(35 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 60% NaH/광유(13 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 단계 1로부터의 3급-부틸 4-(2-플루오로피리미딘-5-일)페닐카바메이트(73 mg, 0.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(10 mL)와 소량의 1N HCl을 함유하는 물(5 mL) 사이에 분배시켰다. 분리된 수성 층을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하고, 합친 유기 상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 1 내지 10% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(2-(2-모폴리노에톡시)피리미딘-5-일)페닐카바메이트(31.3 mg, 29%)를 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  401 (M + H)<sup>+</sup>.

[1418]

단계 3: DCM(2 mL) 중 4-(2-(2-모폴리노에톡시)피리미딘-5-일)아닐린(31.3 mg, 0.078 mmol)에 과량의 TFA(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 그 후 잔류물을 DCM(15 mL), 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(15 mL), 및 1N NaOH(2 mL) 사이에 분배시켰다. 분리된 수성 층을 EtOAc(2 x 5 mL)로 추출하고, 합친 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축하여 4-(2-(2-모폴리노에톡시)피리미딘-5-일)아닐린 고체로서 수득하였고, 이는 다음 단계에서 사용하기에 충분히 순수하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  301 (M + H)<sup>+</sup>.

[1419]

단계 4: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 3으로부터의 4-(2-(2-모폴리노에톡시)피리미딘-5-일)아닐린으로 대체하여 1-(5-3급-부틸-아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에톡시)-피리미딘-5-일]-페닐}-우레아(88.8 mg, 81%)를 고체로서 합성하였다.

[1420]

LC-MS (ESI)  $m/z$  467 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

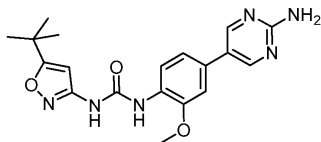
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.56 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.57 (t, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.54-2.42 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

[1421]

실시예 48

[1422]

[1423] 1-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-메톡시-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-우레아의 제조



[1424]

[1425] 단계 1: 마이크로파 반응 용기에 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(300 mg, 1.20 mmol), 5-브로모-2-아미노피리미딘(240 mg, 1.38 mmol), 1,4-다이옥산(6 mL) 및 2M 수성 나트륨 카보네이트(1.42 mL, 2.83 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 가스를 5분 동안 그 용액에 버블링시키고, 그 후 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(75.0 mg, 0.065 mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 마이크로파 반응기에서 170°C에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(40 mL) 사이에 분배시키고, 분리된 수성 층을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 염수(40 mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 고체 잔류물을 수득하고, 이를 DCM 중 0 내지 15% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 5-(4-아미노-3-메톡시페닐)피리미딘-2-일아민(182.7 mg, 70%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI) m/z 217 (M + H)<sup>+</sup>.

[1426] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노-3-메톡시페닐)피리미딘-2-일아민으로 대체하여 1-[4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-메톡시페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아(81.1 mg, 57%)를 고체로서 합성하였다.

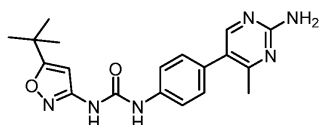
LC-MS (ESI) m/z 383 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.05 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[1427]

[1428] 실시예 49

[1429] 1-(4-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아의 제조



[1430]

[1431] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 5-브로모-4-메틸-2-아미노피리미딘으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-4-메틸피리미딘-2-아민(114.6 mg, 75%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI) m/z 201 (M+H)<sup>+</sup>.

[1432] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노페닐)-4-메틸피리미딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아(109.7 mg, 52%)를 고체로서 합성하였다.

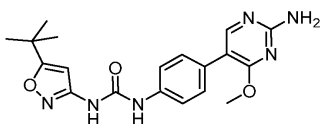
LC-MS (ESI) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.52 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[1433]

[1434] 실시예 50

[1435] 1-[4-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-우레아의 제조



[1436]

[1437] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을

5-브로모-4-메톡시피리미딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-4-메톡시피리미딘-2-일아민(115.3 mg, 70%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  217 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1438] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노페닐)-4-메톡시피리미딘-2-일아민으로 대체하여 1-[4-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)-페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아(115.4 mg, 57%)를 고체로서 합성하였다.

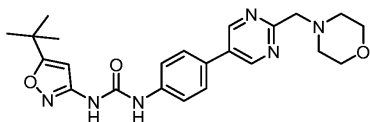
LC-MS (ESI)  $m/z$  383 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.49 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.33 - 7.51 (m, 4H), 6.64 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[1439]

[1440] 실시예 51

[1441] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(모폴리노메틸)피리미딘-5-일)페닐)우레아의 제조



[1442]

[1443] 단계 1: EtOH(2 mL) 중의 (Z)-2-(4'-니트로페닐) 다이메틸아미노프로펜알(170 mg, 0.88 mmol)(문헌[Rivault, Freddy; Tranoy-Opalinski, Isabelle; Gesson, Jean-Pierre; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 12; 2004; 675-682] 참조) 및 2-모폴리노아세트아미딘 하이드로클로라이드(170 mg, 1.19 mmol)(문헌[Alker, David; Campbell, Simon F.; Cross, Peter E.; Burges, Roger A.; Carter, Anthony J.; Gardiner, Donald G.; Journal of Medicinal Chemistry; 32; 1989; 2381-2388])의 교반 혼합물을 3분 동안 초음파 처리하고, 그 후 80°C에서 16시간 동안 가열하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 1 내지 12% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4-((5-(4-니트로페닐)피리미딘-2-일)메틸)모폴린(88.9 mg, 34%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  301 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1444] 단계 2: EtOH(5 mL) 중 4-((5-(4-니트로페닐)피리미딘-2-일)메틸)모폴린(88.9 mg, 0.30 mmol) 및 SnCl<sub>2</sub>(140 mg, 0.62 mmol)의 교반 혼합물을 2시간 동안 환류 하에 가열하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM(40 mL)와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(40 mL) 사이에 분배시켰다. 수성 층을 3:1 DCM:i-PrOH(3 x 80 mL)로 추출하였고, 합친 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축하여 4-(2-(모폴리노메틸)피리미딘-5-일)아닐린을 황색 오일로서 수득하였다.

[1445] 단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 실시예 45의 단계 2로부터의 4-(2-(모폴리노메틸)피리미딘-5-일)아닐린으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(모폴리노메틸)피리미딘-5-일)페닐)우레아(12.9 mg, 8.8%)를 고체로서 합성하였다.

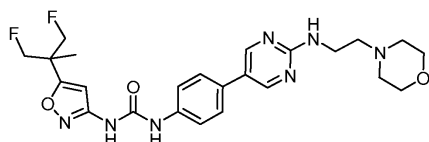
LC-MS (ESI)  $m/z$  437 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.93 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (q, 2H), 6.02 (br s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.72 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 1.30 (s, 9H).

[1446]

[1447] 실시예 52

[1448] 1-[5-(2-플루오로-1-플루오로메틸-1-메틸에틸)아이속사졸-3-일]-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸)아미노]피리미딘-5-일} 페닐} 우레아의 제조



[1449]

[1450] 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된, 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 실시예 45의 단계 2로부터의 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로, 및 (5-3급-부

틸아이속사졸-3-일)카바산 페닐 에스터를 페닐 5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 1-[5-(2-플루오로-1-플루오로메틸-1-메틸에틸)아이속사졸-3-일]-3-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)피리미딘-5-일]페닐}우레아(79.1 mg, 59%)를 고체로서 합성하였다.

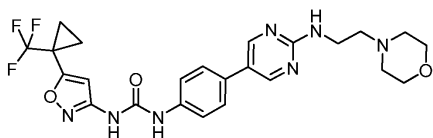
LC-MS (ESI)  $m/z$  502 (M + H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.63 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (br s, 2H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.73 (br s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 3.52-3.62 (m, 4H), 3.38-3.50 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 6H), 1.34 (s, 3H).

[1451]

[1452] 실시예 53

[1453] 1-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-5-일]-페닐}-3-[5-(1-트라이플루오로메틸-사이클로프로필)-아이속사졸-3-일]우레아의 제조



[1454]

[1455] 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된, 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 실시예 45의 단계 2로부터의 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로, 및 (5-3급-부틸아이속사졸-3-일)카바산 페닐 에스터를 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 1-{4-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)-피리미딘-5-일]-페닐}-3-[5-(1-트라이플루오로메틸-사이클로프로필)-아이속사졸-3-일]우레아(88.3 mg, 64%)를 고체로서 합성하였다.

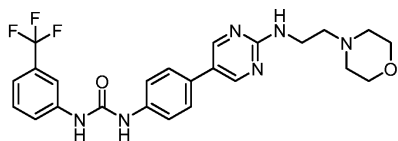
LC-MS (ESI)  $m/z$  518 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.68 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (br s, 2H), 7.45-7.62 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (br s, 1H), 3.52-3.62 (m, 4H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 6H), 1.51 (m, 2H).

[1456]

[1457] 실시예 54

[1458] 1-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)-3-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



[1459]

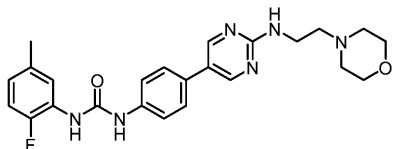
[1460] DMF(2 mL) 중 실시예 45의 단계 2로부터의 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민(80 mg, 0.27 mmol) 및 DMAP(70 mg, 0.57 mmol)의 교반 용액에 3-(트라이플루오로메틸)페닐 이소시아네이트(45 μL, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 가열하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 1 내지 12% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)-3-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)우레아(72.4 mg, 56%)를 수득하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  487 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.07 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.54 (m, 6H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 3.57 (br s, 4H), 3.43 (q, 2H), 2.41 (br s, 2H).

[1461]

[1462] 실시예 55

[1463] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아의 제조



[1464]

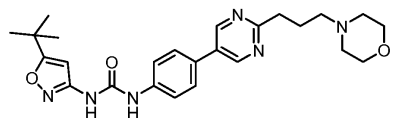
[1465] 실시예 54에 기재된 절차에 따라, 실시예 54에서 사용된 3-(트라이플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 2-플루오로-5-메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아(74.4 mg, 62%)를 고체로서 합성하였다

LC-MS (ESI)  $m/z$  451 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.14 (s, 1H), 8.59 (d, 2H), 8.49 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 3.58 (t, 4H), 3.43 (q, 2H), 2.42 (br t., 4H), 2.28 (t, 3H).

[1466]

[1467] 실시예 56

[1468] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(3-모폴리노프로필)피리미딘-5-일)페닐)우레아의 제조



[1469]

[1470] 단계 1: DMF(2 mL) 중 5-브로모-2-요오도피리미딘(548 mg, 1.92 mmol) 및 2-프로프-2-인일옥시테트라하이드로피란(0.28 mL, 1.99 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.60 mL, 4.31 mmol) 및 CuI(20 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(65 mg, 0.093 mmol)를 첨가하기 전에 아르곤을 그 용액에 5분 동안 버블링시켰다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 그 용액을 EtOAc(50 mL)와 염수(50 mL) 사이에 분배시키고, 수성 층을 EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 헥산 중 5 내지 100%로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-(4-브로모페닐)-2-(3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로프-1-인일)피리미딘(474 mg, 83%)을 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  298 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1471]

단계 2: 마이크로파 반응 용기에 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산(540 mg, 2.28 mmol), 5-(4-브로모페닐)-2-(3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로프-1-인일)피리미딘(694 mg, 2.33 mmol), 1,4-다이옥산(10 mL), 및 2M 수성 나트륨 카보네이트(2.5 mL, 4.91 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 가스를 5분 동안 그 용액에 버블링시키고, 그 후 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(120 mg, 0.10 mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 170°C에서 18분 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 지시하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 1 내지 12% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 불순수한 3급-부틸 4-(2-(3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로프-1-인일)피리미딘-5-일)페닐카바메이트를 수득하였다. 그 물질을 EtOH(30 mL) 중에 용해시키고, 10% Pd/C(250 mg)를 첨가하고, 생성 혼합물을 수소 벌룬 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 목적 생성물의 존재를 나타내었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 5 내지 60% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(2-(3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로필)피리미딘-5-일)페닐카바메이트(208.2 mg, 22%)를 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  414 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1472]

단계 3: MeOH(2.0 mL) 중 3급-부틸 4-(2-(3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)프로필)피리미딘-5-일)페닐카바메이트(208.2 mg, 0.88 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 피리디늄 7-톨루엔설포네이트(50 mg, 0.20 mmol)와 교반하였다. 보다 많은 피리디늄 7-톨루엔설포네이트(150 mg, 0.60 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 교반하였고, 이때 LC-MS에 의한 분석은 모든 출발 물질이 소모되었음을 지시하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 1 내지 12% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(2-(3-하이드록시프로필)피리미딘-5-일)페닐카바메이트(125.1 mg, 43%)를 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  330 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1473] 단계 4: THF(2 mL) 중 3급-부틸 4-(2-(3-하이드록시프로필)피리미딘-5-일)페닐카밤에이트(125.1 mg, 0.38 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.11 mL, 0.79 mmol) 및 메탄설폰산 무수물(73 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 모폴린(0.17 mL, 1.95 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 모폴린(0.17 mL, 1.95 mmol) 및 촉매량의 NaI를 첨가하고, 생성 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중 1 내지 15% MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3급 부틸 4-(2-(3-(피페리딘-1-일)프로필)피리미딘-5-일)페닐카밤에이트(67.9 mg, 44%)를 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  397 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1474] 단계 5: DCM(4 mL) 중 3급 부틸 4-(2-(3-(피페리딘-1-일)프로필)피리미딘-5-일)페닐카밤에이트(67.9 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 TFA(2.00 mL, 30.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 그 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(8 mL)와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(8 mL) 사이에 분배시키고, 분리된 수성 층을 DCM(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 유기 상을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 고체(21 mg, 41%)로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  297 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1475] 단계 6: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 5로부터의 4-(2-(3-(피페리딘-1-일)프로필)피리미딘-5-일)아닐린으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(3-모폴리노프로필)피리미딘-5-일)페닐)우레아(5.13 mg, 18%)를 아세테이트 염으로서 합성하였다.

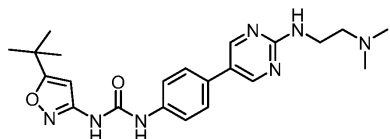
LC-MS (ESI)  $m/z$  465 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9.52 (br s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.78 (br s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 5.95 (s, 1H), 3.72 (t, 4H), 3.20 (br s, 3H), 3.04 (t, 2H), 2.52 (m, 5H), 2.10 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.26 (br s, 2H).

[1476]

[1477] 실시예 57

[1478] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아의 제조



[1479]

[1480] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 N<sup>1</sup>-(5-브로모피리미딘-2-일)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-다이메틸에탄-1,2-다이아민으로 대체하여 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-메톡시에틸)아민(277 mg, 66%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  258 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

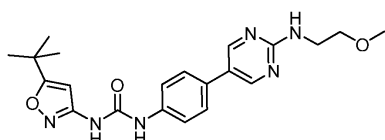
[1481] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-메톡시에틸)아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(2-(다이메틸아미노)에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아(84 mg, 16%)를 아세테이트 염으로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  424 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.55 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.54 (q, 4H), 7.10 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.42 (q, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.91 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

[1482]

[1483] 실시예 58

[1484] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-5-일]-페닐} 우레아의 제조



[1485]

[1486] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을



5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리미딘-2-아민으로 대체하여 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-메톡시에틸)아민(380 mg, 96%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  245 (M + H)<sup>+</sup>.

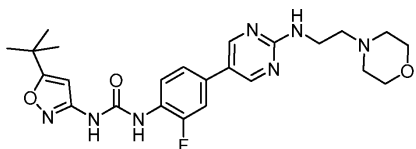
[1487] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 [5-(4-아미노페닐)피리미딘-2-일]-(2-메톡시에틸)아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-{4-[2-(2-메톡시에틸아미노)피리미딘-5-일]-페닐}우레아(292.9 mg, 46%)를 고체로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  411 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.52 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.46 - 7.65 (m, 4H), 7.24 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.47 (br s, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

[1488]

[1489] 실시예 59

[1490] 1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아의 제조



[1491]

[1492] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된, 4-(3급-부톡시카본일아미노)페닐보론산을 4-(3급-부톡시카본일아미노)-3-플루오로페닐보론산으로, 및 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 (5-브로모피리미딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로 대체하여 [5-(4-아미노-3-플루오로페닐)피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민(205.6 mg, 57%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  218 (M + H)<sup>+</sup>.

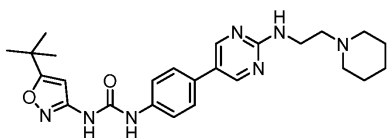
[1493] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 [5-(4-아미노-3-플루오로페닐)피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로 대체하여 1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐]-3-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-우레아(130.9 mg, 42%)를 고체로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  484 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.85 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.15 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 12.8, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.44 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42 (br s, 6H), 1.30 (s, 9H).

[1494]

[1495] 실시예 60

[1496] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아의 제조



[1497]

[1498] 단계 1: 실시예 2의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에 사용된 5-브로모-3-시아노-2-아미노피리딘을 5-브로모-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피리미딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-아미노페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피리미딘-2-아민을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  298 (M + H)<sup>+</sup>.

[1499] 단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 5-(4-아미노페닐)-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)피리미딘-2-아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(4-(2-(2-(피페리딘-1-일)에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)우레아(26.7 mg, 18%)를 합성하였다.



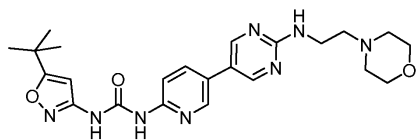
LC-MS (ESI)  $m/z$  464 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9.53 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.53 (q, 4H), 7.05 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.42 (br s, 2H), 2.40 (br s, 6H), 1.51 (br s, 6H), 1.30 (s, 9H).

[1500]

[1501] 실시예 61

[1502] 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-{5-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)피리미딘-5-일]-피리딘-2-일} 우레아의 제조



[1503]

[1504] 단계 1: 실시예 17의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 17에서 사용된 5-브로모-2-아미노피리딘을 실시예 45의 단계 1로부터의 (5-브로모피리미딘-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)아민으로 대체하여 [5-(6-아미노-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)-아민(215.3 mg, 62%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  301 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1505]

단계 2: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 1로부터의 [5-(6-아미노-피리딘-3-일)-피리미딘-2-일]-(2-모폴린-4-일-에틸)-아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-{5-[2-(2-모폴린-4-일-에틸아미노)피리미딘-5-일]-피리딘-2-일}우레아(49.7 mg, 32%)를 고체로서 합성하였다.

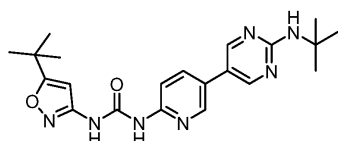
LC-MS (ESI)

$m/z$  467 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.90 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.16 - 7.28 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.57 (br s, 4H), 3.44 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.41 (br s, 6H), 1.31 (s, 9H).

[1506]

[1507] 실시예 62

[1508] 1-(5-(2-(3급-부틸아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아의 제조



[1509]

[1510] 단계 1: 실시예 45의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 45에서 사용된 2-모폴리노에틸아민을 3급-부틸아민으로 대체하여 5-브로모-N-3급-부틸피리미딘-2-아민(95.5 mg, 18%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  230, 232 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1511]

단계 2: 실시예 17의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 17에서 사용된 5-브로모-2-아미노피리딘을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-N-3급-부틸피리미딘-2-아민으로 대체하여 5-(6-아미노피리딘-3-일)-N-3급-부틸피리미딘-2-아민(64.2 mg, 65%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  244 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1512]

단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 5-(6-아미노피리딘-3-일)-N-3급-부틸피리미딘-2-아민으로 대체하여 1-(5-(2-(3급-부틸아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레아(30.7 mg, 28%)를 합성하였다.

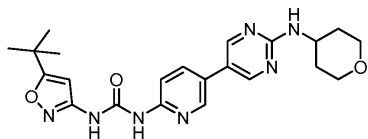
LC-MS (ESI)  $m/z$  410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.91 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.31 (s, 9H).

[1513]

[1514] 실시예 63

- [1515] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(5-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)우레아의 제조



[1516]

- [1517] 단계 1: 실시예 45의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 45에서 사용된 2-모폴리노에틸아민을 테트라하이드로-2H-피란-4-아민으로 대체하여 5-브로모-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2-아민(504.4 mg, 76%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  258, 260 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1518]

단계 2: 실시예 17의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 17에서 사용된 5-브로모-2-아미노피리딘을 상기 단계 1로부터의 5-브로모-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2-아민으로 대체하여 5-(6-아미노피리딘-3-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2-아민(373.7 mg, 74%)을 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  272 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1519]

단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 5-(6-아미노피리딘-3-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리미딘-2-아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-(5-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)우레아(160 mg, 27%)를 합성하였다.

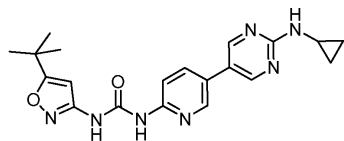
LC-MS (ESI)  $m/z$  438 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.90 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.10 (q, 1H), 3.93 (m, 3H), 3.41 (d, 2H), 3.17 (d, 3H), 1.84 (d, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

[1520]

[1521] 실시예 64

- [1522] 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-[5-(2-사이클로프로필아미노피리미딘-5-일)-피리딘-2-일]우레아의 제조



[1523]

- [1524] 단계 1: 20 mL 마이크로파 반응 바이알에 5-브로모-2-클로로피리미딘(500 mg, 2.59 mmol), *i*-PrOH(7 mL), DIEA(0.90 mL, 5.45 mmol), 및 사이클로프로필아민(0.20 mL, 2.85 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 80°C에서 19시간 동안 가열하고, 그 후 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0 내지 100% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, (5-브로모피리미딘-2-일)사이클로프로필아민(522.2 mg, 95%)을 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI)  $w/z$  214, 216 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1525]

단계 2: 실시예 17의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 17에서 사용된 5-브로모-2-아미노피리딘을 상기 단계 1로부터의 (5-브로모피리미딘-2-일)사이클로프로필아민으로 대체하여 [5-(6-아미노피리딘-3-일)피리미딘-2-일]사이클로프로필아민(275.3 mg, 55%)을 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  228 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[1526]

단계 3: 실시예 2의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 [5-(6-아미노피리딘-3-일)피리미딘-2-일]사이클로프로필아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-3-[5-(2-사이클로프로필아미노)피리미딘-5-일)-피리딘-2-일]우레아(62.0 mg, 26%)를 고체로서 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  394 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.90 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.65 (br s, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.41 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

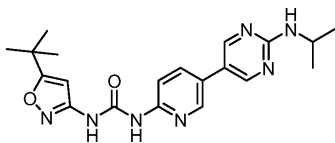
[1527]

[1528]

실시예 65

[1529]

1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(5-(2-(이소프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)우레아의 제조



[1530]

[1531]

단계 1: 실시예 45의 단계 1에서 기재된 절차에 따라, 실시예 45에서 사용된 2-모폴리노에틸아민을 아이소프로필아민으로 대체하여 5-브로모-N-이소프로필피리미딘-2-아민(505.5mg, 90%)을 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  216, 218( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1532]

단계 2: 실시예 17의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 17에서 사용된 5-브로모-2-아미노피리딘을 단계 1로부터의 5-(6-아미노피리딘-3-일)-N-이소프로필피리미딘-2-아민으로 대체하여 5-(6-아미노피리딘-3-일)-N-이소프로필피리미딘-2-아민(424.9mg, 85%)을 합성하였다. LC/MS(ESI)  $m/z$  230( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[1533]

단계 3: 실시예의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 2에서 사용된 2-아미노-5-(4-아미노페닐)니코티노니트릴을 상기 단계 2로부터의 5-(6-아미노피리딘-3-일)-N-이소프로필피리미딘-2-아민으로 대체하여 1-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-3-(5-(2-(이소프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)우레아(70.4mg, 27%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  396 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.90 (br s, 1H), 9.69 (br s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.57 (br s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.99-4.17 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.17 (d, 6H).

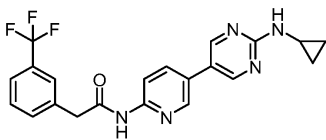
[1534]

[1535]

실시예 66

[1536]

N-(5-(2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드의 제조



[1537]

[1538]

DCM(1.0mL) 중의 실시예 64의 단계 2로부터의 [5-(6-아미노피리딘-3-일)피리미딘-2-일]사이클로프로필아민(80mg, 0.35mmol)의 교반된 용액에 TEA(0.10mL, 0.72mmol), 이어서 3-트라이플루오로메틸페닐 아세틸 클로라이드(76mg, 0.34mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 후 DCM(50mL)와 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>(50mL) 사이로 분배시켰다. 분리된 수성층을 DCM(3×30mL)로 추출하고, 합친 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 1 내지 9%의 MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(5-(2-(사이클로프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드(25.2mg, 18%)를 수득하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  414 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.88 (br s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (q, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.77-7.54 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 2.74 (m, 1H), 0.68 (d, 2H), 0.49 (br s, 2H).

[1539]

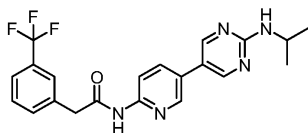
[1540]

실시예 67

[1541]

N-(5-(2-(이소프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드의 제

조



[1542]

[1543]

실시예 66에 기재된 절차에 따라, 실시예 66에서 사용된 [5-(6-아미노피리딘-3-일)피리미딘-2-일]사이클로프로필아민을 실시예 65의 단계 2로부터의 5-(6-아미노피리딘-3-일)-N-이소프로필피리미딘-2-아민으로 대체하여 N-(5-(2-(이소프로필아미노)피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-2-(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드(30.8 mg, 22%)를 합성하였다.

LC-MS (ESI)  $m/z$  416

(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10.87 (br s, 1H), 8.64 (br s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (q, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69-7.52 (m, 3H), 7.24 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.16 (d, 6H).

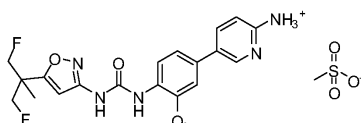
[1544]

[1545]

실시예 68

[1546]

5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)-3-메톡시페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1547]

[1548]

단계 1: 실시예 40의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 40의 단계 2에서 사용된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린으로, 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민을 5-브로모피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-아미노-3-메톡시페닐)피리딘-2-아민(211mg, 65%)을 보라색 고체로서 합성하였다. LC-MS (ESI)  $m/z$  216(M+H)<sup>+</sup>.

[1549]

단계 2: 실시예 36의 단계 4에서 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 36의 단계 4에서 사용된 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 실시예 68의 단계 1로부터의 5-(4-아미노-3-메톡시페닐)피리딘-2-아민으로, 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 실시예 34의 단계 1로부터의 페닐 5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아(62.8mg, 38%)를 고체로서 합성하였다. LC/MS (ESI)  $m/z$  419(M+H)<sup>+</sup>.

[1550]

단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 N-(5-(3-급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 68의 단계 2로부터의 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아로 대체하여 5-(4-(3-(5-(1,3-다이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레이도)-3-메톡시페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(78mg, 100%)를 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.66

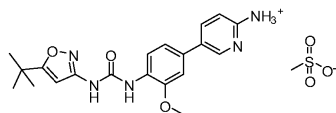
(br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.12 - 8.47 (m, 3H), 8.00 (br s, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.41 - 4.88 (m, 4H), 3.98 (br s, 3H), 2.34 (br s, 3H), 1.34 (br s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>.

[1551]

[1552]

실시예 69

[1553] 5-(4-(3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레이도)-3-메톡시페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1554]

[1555] 단계 1: 실시예 36의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 36에 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일카바메이트를 페닐 5-3급-부틸아이속사줄-3-일카바메이트로, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드를 실시예 68의 단계 1로부터의 5-(4-아미노-3-메톡시페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레이아(71mg, 47%)를 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  383(M+H)<sup>+</sup>.

[1556]

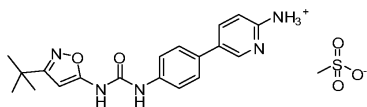
단계 2: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 69의 단계 1로부터의 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메톡시페닐)-3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레이아로 대체하여 5-(4-(3-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)우레이도)-3-메톡시페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(89.8mg, 100%)를 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.64 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.26 - 8.38 (m, 2H), 8.22 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  383 (M + H)<sup>+</sup>.

[1557]

[1558] 실시예 70

[1559] 5-(4-(3-(3-3급-부틸아이속사줄-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1560]

[1561] 단계 1: 실온에서 DCM(30mL)중의 3-3급-부틸아이속사줄-5-아민(1.04g, 4mmol) 및 페닐 카보노클로라이데이트(624mg, 4mmol)의 교반된 용액에 트라이에틸아민(484mg, 4.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 DCM(80mL)로 희석하였다. 생성 혼합물을 순차적으로 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1:0 EtOAc/DCM로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 페닐 3-3급-부틸아이속사줄-5-일카바메이트(871mg, 84%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  261(M+H)<sup>+</sup>.

[1562]

단계 2: 실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 36의 단계 4에 사용된 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 실시예 1의 단계 1로부터의 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로, 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일카바메이트를 실시예 70의 단계 1로부터의 페닐 3-3급-부틸아이속사줄-5-일카바메이트로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-3급-부틸아이속사줄-5-일)우레이아(98mg, 56%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  352(M+H)<sup>+</sup>.

[1563]

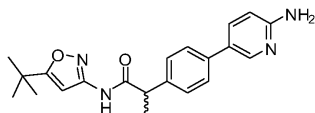
단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 70의 단계 2로부터 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-3급-부틸아이속사줄-5-일)우레이아로 대체하여 5-(4-(3-(3-3급-부틸아이속사줄-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(126mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.67 (br s, 1H), 10.28 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.17 - 8.38 (m, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.62 (br s, 4H), 7.08 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.26 (br s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  352 (M + H)<sup>+</sup>.

[1564]

[1565] 실시예 71

[1566] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)프로판아마이드의 제조



[1567]

[1568] 단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 18에 사용된 2-(4-브로모페닐)아세트산을 2-(4-클로로페닐)프로피온산으로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-2-(4-클로로페닐)프로판아마이드(300mg, 99%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  307(M+H)<sup>+</sup>.

[1569]

단계 2: CH<sub>2</sub>CN(18mL)/물(3mL) 중의 이 실시예의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-2-(4-클로로페닐)프로판아마이드(450mg, 1.47mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(356mg, 1.61mmol) 및 세슘 플루오라이드(1.11g, 7.35mmol)의 혼합물에 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)팔라듐(II)(87mg, 0.11mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 완전히 플러싱한 후 30분 동안 150에서 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(80mL)로 희석하고, 순차적으로 포화 수성 암모늄 클로라이드 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 5:1 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)프로판아마이드(27mg, 5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

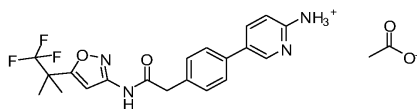
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$

10.97 - 11.28 (m, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.44 (m, 3H), 6.56 - 6.65 (m, 1H), 6.51 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.90 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.35 - 1.50 (m, 3H), 1.26 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  365 (M + H)<sup>+</sup>.

[1570]

[1571] 실시예 72

[1572] 5-(4-(2-옥소-2-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 아세테이트의 제조



[1573]

[1574] 단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 18에 사용된 5-3급-부틸-아이속사줄-3-아민을 실시예 35의 단계 1로부터의 5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-아민으로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)아세트아마이드(320mg, 79%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  393(M+H)<sup>+</sup>.

[1575]

단계 2: 실시예 89의 단계 2로 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89의 단계 2에 사용된 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 실시예 72의 단계 1로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일)아세트아마이드로, N-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-옥소-2-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사줄-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 아세테이트(320mg, 79%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300

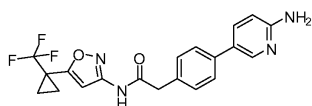
MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.36 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.54 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.09 (br s, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$  405 (M + H)<sup>+</sup>.

[1576]

[1577] 실시예 73



[1578] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



[1579]

[1580] 단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 18에서 사용된 5-(2,3,3-트라이메틸부탄-2-일)아이속사졸-3-아민을 실시예 33의 단계 1로부터의 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-아민으로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(178mg, 44%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  390(M+H)<sup>+</sup>.

[1581] 단계 2: 실시예 89의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 89의 단계 2에서 사용된 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 실시예 73의 단계 1로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(3mg, 1.7%)를 고체로서 합성하였다.

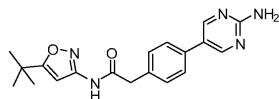
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$

11.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.06 - 1.38 (m, 4H). LC-MS (ESI)  $m/z$  403 (M + H)<sup>+</sup>.

[1582]

[1583] 실시예 74

[1584] 2-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



[1585]

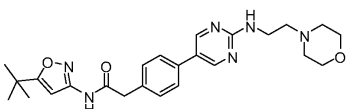
[1586] 실시예 89의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89의 단계 2에 사용된 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 5-브로모피리미딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(21mg, 20%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.19 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  352 (M + H)<sup>+</sup>.

[1587]

[1588] 실시예 75

[1589] N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)아세트아마이드의 제조



[1590]

[1591] 단계 1: THF(6mL) 중의 5-브로모-2-클로로피리미딘(193mg, 1.0mmol)의 용액에 2-모폴리노에탄아민(130mg, 1.1mmol) 및 DIEA(142mg, 1.1mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 밀봉된 튜브에 80℃에서 20시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1:10 MeOH/EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리미딘-2-아민(216mg, 75%)을 연황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  288(M+H)<sup>+</sup>.

[1592] 단계 2: 실시예 89의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89의 단계 2에 사용된 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 실시예 75의 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리미딘-2-아민으로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-(2-모폴리노에틸아미노)피리미딘-5-일)페닐)아세트아마이드



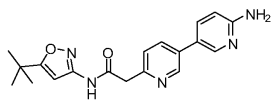
(67mg, 47%)를 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.18 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.13 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.51 - 3.62 (m, 4H), 3.44 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.29 (br s, 2H), 2.41 (br s, 4H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  465 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[1593]

[1594] 실시예 76

[1595] 2-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



[1596]

[1597] 단계 1: 존스(Jones), 거노(Gurnos) 등의 문헌[Tetrahedron, 1997, vol. 53, p. 8257-8268]에 기재된 유사한 절차를 사용하여 2-(5-브로모피리딘-2-일)아세트산 아세트아마이드를 백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.12 (br s, 1H), 8.72 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.83 (s, 2H).

[1598]

[1599] 단계 2: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 18에 사용된 2-(4-브로모페닐)아세트산을 실시예 76의 단계 1로부터의 2-(5-브로모피리딘-2-일)아세트산으로 대체하여 2-(5-브로모피리딘-2-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(320mg, 51%)를 황색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  339( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[1600]

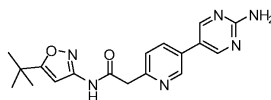
단계 3: 실시예 89의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 실시예 76의 단계 2로부터의 2-(5-브로모피리딘-2-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 2-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(54mg, 43%)를 백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.20 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 2.4, 8.2$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 2.4, 8.7$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.46 - 6.67 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  352 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[1601]

[1602] 실시예 77

[1603] 2-(5-(2-아미노피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



[1604]

[1605] 단계 1: 다이옥산(20mL) 중의 5-브로모피리미딘-2-아민(500mg, 2.87mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(802mg, 3.16mmol) 및 칼륨 아세테이트(844mg, 8.61mmol)의 혼합물에 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(117mg, 0.14mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 완전히 플라싱하고, 밀봉된 튜브에 110°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 EtOAc(60mL)로 희석하고 셀라이트(Celite) 플러그를 통하여 여과하였다. 여액을 순차적으로 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 짧은 실리카 겔 플러그를 통하여 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM/헥산(1:3, 6mL)로 초음파 처리하고, 침전물을 여과를 통하여 수집하고, 건조시켜 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민(441mg, 69%)를 백색 고체로서

수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  222(M+H)<sup>+</sup>.

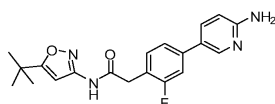
[1606] 단계 2: 실시예 89의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89의 단계 2에 사용된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 실시예 77의 단계 1로부터의 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민으로, 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 2-(5-브로모피리딘-2-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(5-(2-아미노피리미딘-5-일)피리딘-2-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(24mg, 19%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*)  $\delta$  10.39 (br s, 1H), 8.76 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.80 (dd,  $J$  = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.33 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  353 (M + H)<sup>+</sup>.

[1607]

[1608] 실시예 78

[1609] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



[1610]

[1611] 단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 18에 사용된 2-(4-브로모페닐)아세트산을 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)아세트산으로 대체하여 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(240mg, 52%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  356(M+H)<sup>+</sup>.

[1612]

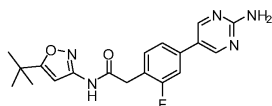
단계 2: 실시예 89의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89의 단계 2에 사용된 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 실시예 78의 단계 1로부터의 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(51mg, 49%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.21 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.47 (m, 3H), 6.43 - 6.63 (m, 2H), 6.20 (br s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  369 (M + H)<sup>+</sup>.

[1613]

[1614] 실시예 79

[1615] 2-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



[1616]

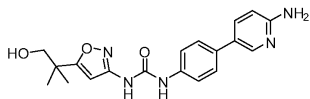
[1617] 실시예 40의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 40으로부터의 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민을 실시예 78의 단계 1로부터의 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 실시예 77의 단계 1로부터의 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(37mg, 36%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.22 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 7.30 - 7.60 (m, 3H), 6.84 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  370 (M + H)<sup>+</sup>.

[1618]

[1619] 실시예 80

[1620] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아의 제조



[1621]

[1622] 단계 1: 건조 DMF(70mL) 중의 메틸 3-하이드록시-2,2-다이메틸프로판오에이트(5.00g, 38mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(7.30g, 57mmol) 및 3급-부틸다이메틸클로로실란(6.80g, 45mmol)의 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물(225mL)로 켄칭하고, 다이에틸 에터(3×50mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 물(100mL), 염수(100mL)로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 감압 하에 농축시켜 메틸 3-(3급-부틸다이메틸실릴옥시)-2,2-다이메틸프로판오에이트를 무색 오일(9.36g, 100%)로서 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.64 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

[1623]

[1624] 단계 2: 실시예 32의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 32에 사용된 2-플루오로-2-메틸프로판오에이트를 실시예 80의 단계 1로부터의 메틸 3-(3급-부틸다이메틸실릴옥시)-2,2-다이메틸프로판오에이트를 대체하여 5-하이드록시-4,4-다이메틸-3-옥소펜탄니트릴을 제조하였다.

[1625] 단계3: 실시예 32의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 32에 사용된 4-플루오로-4-메틸-3-옥소펜탄니트릴을 실시예 80의 단계 2로부터의 5-하이드록시-4,4-다이메틸-3-옥소펜탄니트릴로 대체하여 2-(3-아미노이속사졸-5-일)-2-메틸프로판-1-올을 제조하였다.

[1626] 단계 4: 실시예 32의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 32에 사용된 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-아민을 실시예 80의 단계 3으로부터의 2-(3-아미노이속사졸-5-일)-2-메틸프로판-1-올로 대체하여 페닐 5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트를 무색 고체(120mg, 72%)로서 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (brs, 1H), 7.42-7.43 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 1.98 (brs, 1H), 1.32 (s, 6H).

[1627]

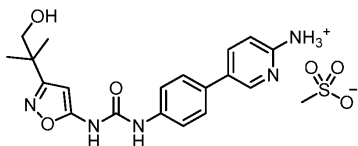
[1628] 단계 5: 실시예 36의 단계 4에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 36의 단계 4에 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 실시예 80의 단계 4로부터의 페닐 5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일카바메이트로, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)우레아(151mg, 76%)를 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 4H), 6.44 - 6.63 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.97 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H). LC-MS (ESI) *m/z* 383 (M + H)<sup>+</sup>.

[1629]

[1630] 실시예 81

[1631] 5-(4-(3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1632]

[1633] 단계 1: 실온에서 물(20mL) 중의 NaOH(3.4g, 85.0mmol)의 교반된 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(2.2g, 31.1mmol) 및 실시예 80의 단계 2로부터의 5-하이드록시-4,4-다이메틸-3-옥소펜탄니트릴(4.0g, 28.3mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 가열하였다. LC-MS는 반응의 완료를 나타내었

다. 실온으로 냉각한 후에, 반응 혼합물을 DCM(3×50mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 75%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(5-아미노이속사졸-3-일)-2-메틸프로판-1-올(2.15g, 49%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  157(M+H)<sup>+</sup>.

[1634] 단계 2: 실시예 32의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 32에 사용된 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-아민을 실시예 81의 단계 1로부터의 2-(5-아미노이속사졸-3-일)-2-메틸프로판-1-올로 대체하여 페닐(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)카바메이트(566mg, 42% 수율)를 제조하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  277(M+H)<sup>+</sup>.

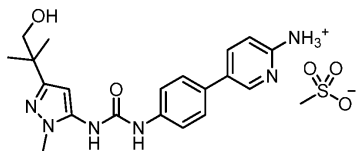
[1635] 단계 3: 실시예 36의 단계 4에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 36에 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 실시예 81의 단계 2로부터의 페닐(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)카바메이트로, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드를 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트를 백색 분말(76mg, 29%)로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.51 - 7.70 (m, 4H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.39 (s, 4H), 1.19 (s, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$  368 (M+H)<sup>+</sup>.

[1636]

[1637] 실시예 82

[1638] 5-(4-(3-(3-(1-하이드록시-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1639]

[1640] 단계 1: EtOH(10mL) 중의 실시예 81의 단계 1로부터의 5-하이드록시-4,4-다이메틸-3-옥소펜탄니트릴(750mg, 5.3mmol) 및 N-메틸하이드라진(0.57mL, 10.6mmol)을 3시간 동안 90℃에서 가열하였다. LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 실온으로 냉각한 후에, 대부분의 휘발성 유기물은 감압 하에 제거된다. 잔류물을 MeOH/EtOAc 중의 0 내지 7%의 2N NH<sub>3</sub>로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-메틸프로판-1-올(200mg, 22%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  170(M+H)<sup>+</sup>.

[1641] 단계 2: 실시예 32의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 32에 사용된 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-아민을 실시예 82의 단계 1로부터의 2-(5-아미노-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-메틸프로판-1-올로 대체하여 페닐(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카바메이트(165mg, 48% 수율)를 제조하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  290(M+H)<sup>+</sup>.

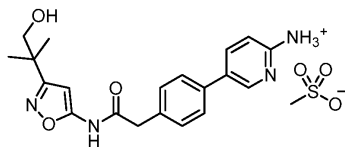
[1642] 단계 3: 실시예 36의 단계 4에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 36에 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 실시예 82의 단계 2로부터의 페닐(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)카바메이트로, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드를 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(80mg, 31%)를 백색 분말로서 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.60 (s, 4H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 1.16 (s, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$  381 (M+H)<sup>+</sup>.

[1643]

[1644] 실시예 83

[1645] 5-(4-(2-((3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1646]

[1647] 단계 1: 실온에서 DCM(5mL) 중의 2-(4-브로모페닐)아세틸 클로라이드(543mg, 2.3mmol)의 교반된 용액에 DCM(5mL) 중의 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액(3mL), 이어서 실시예 81의 단계 1로부터의 2-(5-아미노이속사졸-3-일)-2-메틸프로판-1-올(363mg, 2.3mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 주말에 걸쳐 실온에서 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 DCM과 포화 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 무색 오일(90mg, 11%)로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 353,355(M+H)<sup>+</sup>.

[1648]

단계 2: MeCN(5mL) 중의 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드(90mg, 0.25mmol)의 교반된 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(67mg, 0.30mmol), 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 첨가물(9mg, 0.013mmol), 및 2M 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.76mL, 1.52mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 아르곤으로 2분 동안 플러싱 한 후 캡핑하고, 마이크로파 반응기에 10분 동안 140℃에서 가열하였다. LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 그 후에, 반응 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc(3×)로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 헥산 중의 0 내지 90% EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 백색 고체(31mg, 34%)로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 367(M+H)<sup>+</sup>.

[1649]

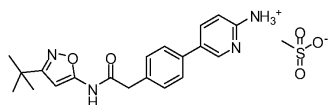
단계 3: EtOH(2mL) 중의 12-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드(31mg, 0.085mmol)의 교반된 용액에 메탄설펜산(5.5 μL, 0.085mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반한 후 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 동결 건조시켜 5-(4-(2-((3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(35mg, 95%)를 백색 분말로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.80 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 2.1, 9.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (br s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.39 (br s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.17 (s, 6H). LC-MS (ESI) m/z 367 (M+H)<sup>+</sup>.

[1650]

[1651] 실시예 84

[1652] 5-(4-(2-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1653]

[1654] 단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 18에 사용된 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민을 3-3급-부틸아이속사졸-5-아민으로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)아세트아마이드(241mg, 36%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI) m/z 339(M+H)<sup>+</sup>.

[1655]

단계 2: 실시예 40의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 40의 단계 2에 사용된 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민을 실시예 84의 단계 1로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)아세트아마이드(61mg,



37%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  352(M+H)<sup>+</sup>.

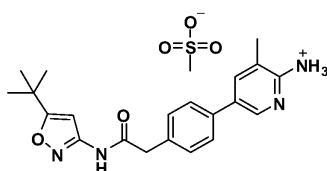
[1656] 단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 84의 단계 2로부터의 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설퍼네이트(78.5mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.75 (br s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.20 - 8.38 (m, 2H), 8.06 (br s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  352 (M + H)<sup>+</sup>.

[1657]

[1658] 실시예 85

[1659] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-메틸피리딘-2-아미늄 메탄설퍼네이트의 제조



[1660]

[1661] 단계 1: DMF(20mL) 중의 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산(4.0g, 14.8mmol) 및 0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(5.63g, 14.8mmol)의 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민(1.78g, 12.3mmol), DIEA(4.3mL, 24.7mmol) 및 추가 DMF(20mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(100mL)와 물(100mL) 사이로 분배하고, 수성층을 분리하고, EtOAc(2×100mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(2×100mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 주황-갈색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 메탄올(10mL), 이어서 다이에틸 에터(15mL)로 마쇄하고, 상기 고체를 진공 여과를 통하여 수집하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(3.7g, 75%)를 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  385 (M + H)<sup>+</sup>.

[1662]

[1663] 단계 2: 마이크로파 반응 바이알에 이 실시예의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(150mg, 0.39mmol), 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민(80.4mg, 0.43mmol), 2M 수성 나트륨 카보네이트(0.48mL, 0.97mmol), 1,4-다이옥산(3mL), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(22.5mg, 0.02mmol)을 첨가하였다. 바이알에 아르곤으로 퍼징하고, 밀봉하고, 마이크로파 반응기에 170℃에서 20분 동안 가열하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 여과지를 통하여 여과하여 고체 불순물을 제거한 후 여액의 대부분의 휘발성 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조질 생성물을 물 중의 12 내지 75%의 아세트니트릴로 용리하는 분취용 HPLC로 정제하여 2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(30mg, 21%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  365(M+H)<sup>+</sup>.

[1664] 단계 3: 메탄올(10mL) 중의 이 실시예의 단계 2로부터의 4-(2-(4-(6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(30mg, 0.08mmol) 및 메탄설퍼산(7.9mg, 0.08mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 냉동시키고, 동결 건조시켜 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-메틸피리딘-2-아미늄 메탄설퍼네이트(25mg, 66%)를 황백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  11.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (br s, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  365 ( $M + H$ ) $^+$ .

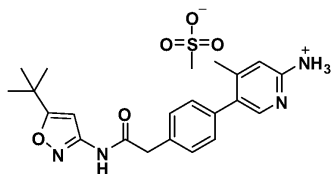
[1665]

실시예 86

[1666]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-4-메틸피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조

[1667]



[1668]

실시예 85의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 85에 사용된 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-4-메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-4-메틸피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(90mg, 30%)를 황백색 고체로서 수득하였다.

[1669]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25 (s, 1H), 7.85 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  365 ( $M + H$ ) $^+$ .

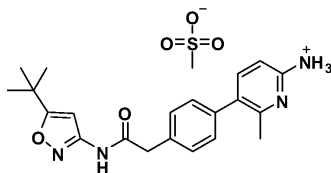
[1670]

실시예 87

[1671]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-메틸피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조

[1672]



[1673]

실시예 85의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 85에 사용된 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-메틸피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(20mg, 33%)를 황백색 고체로서 수득하였다.

[1674]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25 (s, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.73 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  365 ( $M + H$ ) $^+$ .

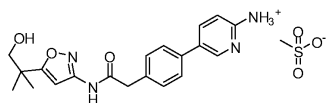
[1675]

실시예 88

[1676]

5-(4-(2-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조

[1677]



[1678]

단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 18에 사용된 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민을 실시예 80의 단계 3으로부터의 2-(3-아미노이속사졸-5-일)-2-메틸프로판-1-올로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(172mg, 31%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  354( $M+H$ ) $^+$ .

[1679]

단계 2: 실시예 40의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 40에 사용된 5-브로모-N-트라이틸피리

[1680]



딘-2-아민을 실시예 88의 단계 1로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(50mg, 28%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  367(M+H)<sup>+</sup>.

[1681]

단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 88의 단계 2로부터의 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-(5-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(63.7mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.67 (br

s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.18 - 8.32 (m, 2H), 7.84 (br s, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H),

7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.98 - 7.09 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.94 (br s, 1H), 3.71 (s,

2H), 3.42 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.20 (s, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$  367 (M + H)<sup>+</sup>.

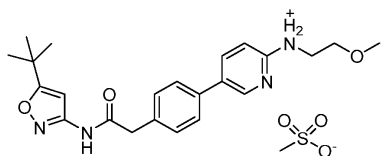
[1682]

[1683]

실시예 89

[1684]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조



[1685]

[1686]

단계 1: DMSO(8mL) 중의 5-브로모-2-플루오로피리딘(1g, 5.68mmol) 및 2-메톡시에탄아민(0.978mL, 11.36mmol)의 용액에 N,N-다이이소프로필에틸아민(2.97mL, 11.36mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 180℃에서 2시간 동안 가열하였다. LC-MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc 및 헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민(1.4g, 99%)을 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  231, 233(M+H)<sup>+</sup>.

[1687]

단계 2: 다이옥산(3mL) 중의 실시예 85의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(150mg, 0.39mmol)과 이 실시예의 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민(90.1mg, 0.39mmol)의 용액에 2M의 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.487mL, 0.975mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(22.5mg, 0.019mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 완전히 플라싱한 후 마이크로파 반응기에서 160℃에서 20분 동안 가열하였다. LC-MS는 생성물을 형성을 나타내었다. 혼합물을 용리제로서 메탄올을 사용하는 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF(10mL)에 용해시키고, HPLC로 정제하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(3-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(47mg, 29%)를 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.20 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  =

2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.65 - 6.78 (m,

1H), 6.53 - 6.64 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS

(ESI)  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>.

[1688]

[1689]

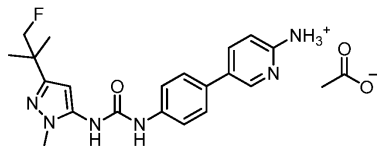
단계 3: 에탄올(5mL) 중의 실시예 89의 단계 2로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(3-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(47mg, 0.115mmol)의 용액에 메탄설포산(11mg, 0.115mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60에서 2시간 동안 가열한 후 상기 용매를 감압 하에 증발시키고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 그 후에, 동결 건조시켜 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(50.84mg, 87%)를 백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.23 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.08 - 8.36 (m, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.57 (s, 7H), 2.31 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  409 (M+H) $^+$ .

[1690]

[1691] 실시예 90

[1692] 5-(4-(3-(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 아세테이트의 제조



[1693]

[1694] DCM(10mL) 중의 실시예 82로부터의 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아(100mg, 0.26mmol)의 교반된 용액에 테옥소-플루오어(116mL, 0.63mmol)를 적가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 추가의 테옥소-플루오어(116mL, 0.63mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 암갈색 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 10 내지 80%의  $\text{CH}_3\text{CN}$ 으로 용리하는 분취용 HPLC로 40분에 걸쳐 2회 정제하여 5-(4-(3-(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 아세테이트(8mL, 7%)를 백색 분말로서 수득하였다.

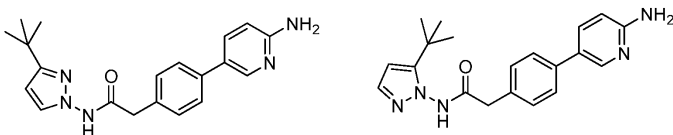
$^1\text{H}$  NMR

(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 4H), 6.51 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.77 (d,  $J$  = 19.0 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  383 (M+H) $^+$ .

[1695]

[1696] 실시예 91

[1697] 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-3급-부틸-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드 및 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드의 제조



[1698]

[1699] 단계 1: 0°C에서 DMF(7mL) 중의 3-3급-부틸-1H-피라졸(500mL, 4.028mmol)의 용액에 NaH(60%, 193mg, 4.83mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 클로라민(에터 중의 0.3M, 20.13mL, 6.042mmol)을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 반응물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 생성물의 양성자 NMR는 구조 이성질체의 혼합물(3-3급-부틸-1H-피라졸-1-아민 및 5-3급-부틸-1H-피라졸-1-아민)을 나타내었다. 이러한 혼합물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용된다. LC-MS(ESI)  $m/z$  140(M+H) $^+$ .

[1700]

$\text{NH}_2\text{Cl}$ 의 제조: -5°C에서 에터(99mL) 중의  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (2.696g)의 용액에 28%의  $\text{NH}_4\text{OH}$ (4.23mL)을 첨가한 후 클록스(64.8mL)를 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 -5°C에서 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 분리 깔때기로 옮겨 에터 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 1시간 동안 -40°C에서 무수  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 로 건조시키고, 다음 반응에 사용하였다(예상 농도는 0.3M임).

[1701]

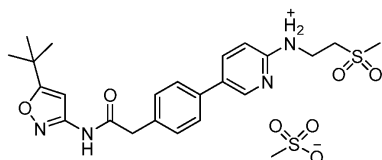
단계 2: DMF(6mL) 중의 2-(4-브로모페닐)아세트산(423mg, 1.79mmol)의 용액에 HATU(752mg, 1.96mmol)를 첨가

하였다. 3-3급-부틸-1H-피라졸-1-아민과 5-3급-부틸-1H-피라졸-1-아민(250mg, 1.79mmol)의 혼합물 및 DIEA(0.626mL, 3.59mmol)을 첨가한 후 상기 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 EtOAc와 헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-브로모페닐)-N-(3-3급-부틸-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드와 2-(4-브로모페닐)-N-(5-3급-부틸-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드(150mg, 25%)의 혼합물을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 336, 338(M+H)<sup>+</sup>.

[1702] 단계 3: 다이옥산(6mL) 중의 이 실시예의 단계2로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-3급-부틸-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드(150mg, 0.44mmol)와 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(97.5mg, 0.444mmol)의 용액에 2M의 수성 NaCO<sub>3</sub>(0.555mL, 1.11mmol)과 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(36.24mg, 0.044mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 완전히 플러싱한 후에 마이크로파 반응기에서 20분 동안 160℃에서 가열하였다. LC-MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 용리제로서 메탄올을 사용하여 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF(10mL)에 용해시키고, 용리제로서 물과 10 내지 75%의 아세토니트릴의 혼합물, 및 정지상으로서 다이페닐 컬럼을 사용해 HPLC로 정제하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-3급-부틸-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드 및 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드를 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 350(M+H)<sup>+</sup>.

[1703] 실시예 92

[1704] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-(2-(메틸설포닐)에틸)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조



[1705]

[1706] 단계 1: 실시예 89의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 2-메톡시에탄아민을 2-(메틸설포닐)에탄아민으로 대체하여 5-브로모-N-(2-(메틸설포닐)에틸)피리딘-2-아민(610mg, 38%)을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 279, 281(M+H)<sup>+</sup>.

[1707] 단계 2: 아세토니트릴 중의 실시예 85의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(225mg, 0.585mmol)와 이 실시예의 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-(메틸설포닐)에틸)피리딘-2-아민(97.5mg, 0.444mmol)의 용액에 2M의 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.731mL, 1.46mmol)과 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(47.7mg, 0.0585mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 완전히 플러싱하고, 마이크로파 반응기에서 20분 동안 160℃에서 2회 가열하였다. LC-MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 용리제로서 메탄올을 사용하여 셀트라이트 플러그를 통하여 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF(10mL)에 용해시키고, 용리제로서 물과 10 내지 75%의 아세토니트릴의 혼합물, 및 정지상으로서 다이페닐 컬럼을 사용하여 HPLC로 정제하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-(메틸설포닐)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(52mg, 20%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.51 - 6.73 (m, 2H), 3.59 - 3.82 (m, 4H), 3.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

[1708]

[1709] LC-MS(ESI) m/z 457(M+H)<sup>+</sup>.

[1710] 단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 92의 단계 2로부터의 N-(5-3

급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-(메틸설폰일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-(2-(메틸설폰일)에틸)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(57.65mg, 92%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.23 (s, 1H), 8.03 - 8.37 (m, 3H), 7.63 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (br s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.64 - 4.00 (m, 5H), 3.08 (s, 4H), 2.31 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  457 (M+H) $^+$ .

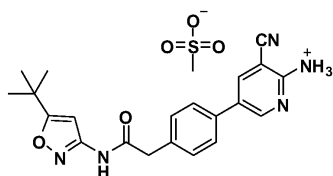
[1711]

실시예 93

[1712]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-시아노피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조

[1713]



[1714]

실시예 85의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 85에 사용된 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민을 2-아미노-5-브로모니코티노니트릴로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-시아노피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(43mg, 18%)를 황백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.21 (s, 1H), 8.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.64 - 4.82 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  376 (M + H) $^+$ .

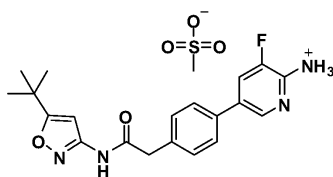
[1716]

실시예 94

[1717]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조

[1718]



[1719]

단계 1: 아세트니트릴(15mL) 중의 3-플루오로피리딘-3-아민(300mg, 2.68mmol)의 혼합물에 N-브로모숙신이미드(238mg, 1.34mmol)를 첨가하였다. 알루미늄 호일을 사용하여 빛을 차단하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 추가 N-브로모숙신이미드(238mg, 1.34mmol)와 아세트니트릴(5mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가 30분 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 EtOAc(50mL)와 물(50mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 분리하고, EtOAc(2×50mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(2×50mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 생성물을 헥산 중의 0 내지 40%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-아민을 백색 고체(350mg, 68%)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름 - $d$ )  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 1.7, 9.8 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  191 및 193 (M+H) $^+$ .

[1721]

단계 2: 마이크로파 반응 바이알에 실시예 85의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(200mg, 0.52mmol), 이 실시예의 단계 1로부터의 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-아민(149mg, 0.78mmol), 2M의 수성 나트륨 카보네이트(0.78mL, 1.56mmol), 1,4-다이옥산(10mL) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(60.1mg, 0.052mmol)을

[1722]

첨가하였다. 바이알을 아르콘으로 퍼지하고, 밀봉하고, 마이크로파 반응기에 30분 동안 170℃에서 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(50mL)와 물(50mL) 사이에 분배하고, 수성층을 분리하고, EtOAc(2×40mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(2×30mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 생성물을 헥산 중의 0 내지 70%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(45mg, 23%)를 황백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI) *m/z* 369(M+H)<sup>+</sup>.

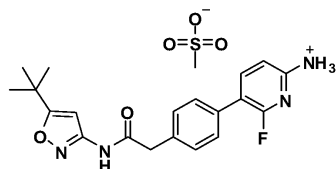
[1723] 단계 3: 에탄올(10mL) 중의 이 실시예의 단계 2로부터의 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(45mg, 0.12mmol)와 메탄설폰산(11.7mg, 0.12mmol)을 2시간 동안 60℃에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 냉동시키고 동결 건조시켜 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(49mg, 86%)를 황백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 - 7.71 (m, 5H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI) *m/z* 369 (M + H)<sup>+</sup>.

[1724]

[1725] 실시예 95

[1726] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조



[1727]

[1728] 단계 1: 실시예 94의 단계 1에서 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 94에 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 6-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민(600mg, 35%)을 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.62 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H). LC-MS (ESI) *m/z* 191 및 193 (M+H)<sup>+</sup>.

[1729]

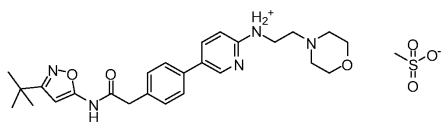
[1730] 단계 2: 실시예 94의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 94에 사용된 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-아민을 실시예 95의 단계 1로부터의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(34mg, 14%)를 황백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.21 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.2, 10.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI) *m/z* 369 (M + H)<sup>+</sup>.

[1731]

[1732] 실시예 96

[1733] 5-(4-(2-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조



[1734]

[1735] 단계 1: t-BuOH(40mL) 중의 5-브로모-2-플루오로피리딘(5.2g, 29.5mmol)과 2-모폴리노에탄아민(3.83g, 29.5mmol)의 혼합물에 p-톨루엔설폰산(112mg, 0.59mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에 90℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 용리하

는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민(4.6g, 55%)을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  287(M+H)<sup>+</sup>.

[1736] 단계 2: 실시예 85의 단계 1에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 85에 사용된 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민을 3-3급-부틸아이속사졸-5-아민으로 대체하여 N-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(821mg, 51%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  385(M+H)<sup>+</sup>.

[1737] 단계 3: 실시예 85의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 85의 단계 2에 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸)-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 96의 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 N-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)-2-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(83.4mg, 9%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  464(M+H)<sup>+</sup>.

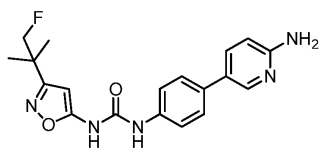
[1738] 단계 4: 실시예 89의 단계3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 89에 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 96의 단계 3으로부터의 N-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)-2-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아미늄 메탄설풀에이트(101.5mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.80 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.86 (br s, 4H), 3.58 - 3.76 (m, 6H), 3.33 (br, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  464 (M + H)<sup>+</sup>.

[1739]

[1740] 실시예 97

[1741] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아의 제조



[1742]

[1743] 단계 1: 실시예 90에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 90에 사용된 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아를 실시예 81로부터의 페닐(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)카바메이트로 대체하여 페닐(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)카바메이트(60mg, 24%)를 제조하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  279(M+H)<sup>+</sup>.

[1744] 단계 2: 실시예 36의 단계 4에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 36에서 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를, 실시예 98의 단계 1로부터의 페닐(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)카바메이트로, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드를 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)우레아(20mg, 25%)를 제조하였다.

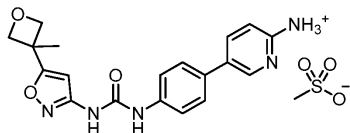
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.16 (s, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 4H), 6.51 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.21 - 6.36 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 1.91 - 2.05 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.80 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 1.52 - 1.73 (m, 2H), 0.88 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  370 (M+H)<sup>+</sup>.

[1745]

[1746] 실시예 98



[1747] 5-(4-(3-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1748]

[1749] 단계 1: MeCN(50mL) 중의 3-메틸옥세탄-3-카복실산(5.3g, 46mmol)의 교반된 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.2g, 60mmol) 및 벤질 브로마이드(5.4mL, 46mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 7시간 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각하고, EtOAc(100mL)와 물(50mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 헥산 중의 0 내지 30%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 벤질 3-메틸옥세탄-3-카복실레이트(3.3g, 35%)를 무색 오일로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d) δ 7.38 (s, 5H), 5.22 (s, 2H), 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H).

[1750]

[1751] 단계 2: THF(10mL) 중의 t-BuOK(2.9g, 25.8mmol)의 교반된 용액에 벤질 3-메틸옥세탄-3-카복실레이트(3.3g, 15.9mmol)/MeCN(1.3mL, 15.9mmol)/THF(10mL)의 혼합물을 아르곤 하에 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 3N의 HCl로 켄칭하여 pH를 2 이하로 만든다. 혼합물을 DCM(2×50mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 헥산 중의 0 내지 75%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-메틸옥세탄-3-일)-3-옥소프로판니트릴(1.38g, 56%)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름 -d) δ 4.92 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.68 (s, 3H).

[1752]

[1753] 단계 3: 실시예 32의 단계 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 32에 사용된 4-플루오로-4-메틸-3-옥소펜탄니트릴을 실시예 98의 단계 2로부터의 3-(3-메틸옥세탄-3-일)-3-옥소프로판니트릴로 대체하여 5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-아민을 제조하였다. LC-MS(ESI) m/z 155(M+H)<sup>+</sup>.

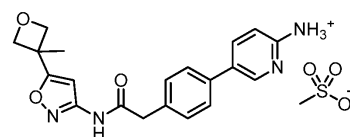
[1754] 단계 4: 실시예 32의 단계 3 내지 4에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 32에서 사용된 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-아민을 실시예 98의 단계 3으로부터의 5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-아민으로 대체하여 5-(4-(3-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(50mg, 22%)를 제조하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.39 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.15 - 8.31 (m, 2H), 7.73 (br s, 2H), 7.54 - 7.66 (m, 4H), 7.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.63 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 366 (M+H)<sup>+</sup>.

[1755]

[1756] 실시예 99

[1757] 5-(4-(2-((5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1758]

[1759] 실시예 83의 단계 1 내지 3에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 실시예 83에 사용된 2-(5-아미노이속사졸-3-일)-2-메틸프로판-1-올을 실시예 98로부터의 5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-아민으로 대체하여 5-(4-(2-((5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(350mg, 56%)를 제조하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.95 (s, 1H), 8.20 - 8.36 (m, 2H), 8.04 (br s, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.49 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.17 - 3.53 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  365 (M+H) $^+$ .

[1760]

[1761]

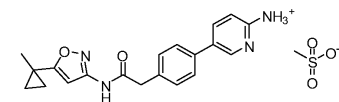
[1762]

실시예 100

5-(4-(2-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조

[1763]

[1764]



단계 1: 건조 THF(100mL) 중의 나트륨 무수물(9.3g, 광유 중 60%의 현탁액, 233mmol)의 교반된 현탁액을 75℃로 가열하였다. 이 현탁액에 메틸 1-메틸사이클로프로판카복실레이트(17g, 149mmol)와 건조 아세트니트릴(9.1g, 233mmol)의 용액을 45분에 걸쳐 적가하였다. 생성 현탁액을 70℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후에 반응 혼합물을 물(400mL)에 붓고, 생성 혼합물을 다이에틸 에터(2×200mL)로 추출하였다. 수성층을 분리하고, 수성 2N의 염산으로 pH 2 이하로 산성화하고, 다이에틸 에터(2×300mL)로 추출하였다. 합친 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-메틸사이클로프로필)-3-옥소프로판니트릴(14g, 54%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1765]

[1766]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름 - $d$ )  $\delta$  3.59 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.33 - 1.38 (m, 2H), 1.29 (s, 1H), 0.85 - 0.94 (m, 1H), 0.70 - 0.80 (m, 1H). LC-MS (ESI)  $m/z$  124 (M + H) $^+$ .

단계 2: 물(50mL)과 에탄올(50mL) 중의 이 실시예의 단계 1로부터의 NaOH(3.58g, 89.4mmol)과 3-(1-메틸사이클로프로필)-3-옥소프로판니트릴(10g, 81.3mmol)의 교반된 용액에 하이드록실아민 설페이트(14.7g, 89.4mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수성 2N의 나트륨 하이드록사이드 용액으로 pH 7.5 이하로 조절한 후 80℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성 잔류물을 물(300mL)과 다이클로로메탄(400mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-아민(8.1g, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1767]

[1768]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름 - $d$ )  $\delta$  4.83 (s, 1H), 4.43 (br s, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.89 - 1.00 (m, 2H), 0.70 - 0.82 (m, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  139 (M + H) $^+$ .

단계 3: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 18에서 사용된 5-(3급-부틸)아이속사졸-3-아민을 실시예 100의 단계 2로부터의 5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-아민으로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(637mg, 41%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  338(M+H) $^+$ .

[1769]

[1770]

단계 4: 실시예 40의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 40의 단계 2에서 사용된 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민을 실시예 100의 단계 3으로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(60mg, 16%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  349(M+H) $^+$ .

단계 5: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 100의 단계 4로부터의 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트를 백색 고체(77.4mg, 100%)로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.80 (s, 1H), 8.23 - 8.43 (m, 2H), 8.11 (br s, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 3H), 7.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.77 - 0.86 (m, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  349 (M + H) $^+$ .

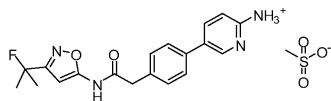
[1771]

실시예 101

[1772]

5-(4-(2-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조

[1773]



[1774]

단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 18에서 사용된 5-(3급-부틸)아이속사졸-3-아민을 실시예 32의 단계 2로부터의 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-아민으로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드(481mg, 15%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  342(M+H) $^+$ .

[1775]

단계 2: 실시예 40의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 40의 단계 2에서 사용된 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민을 실시예 101의 단계 1로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드(40mg, 12%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  355(M+H) $^+$ .

[1776]

단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 101의 단계 2로부터의 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(51.4mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

[1777]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.02 (br s, 1H), 8.23 - 8.54 (m, 2H), 8.08 (br s, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.78 (br s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.57 - 1.87 (m, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$  355 (M + H) $^+$ .

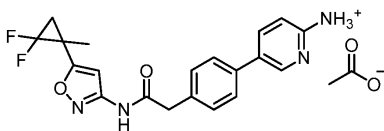
[1778]

실시예 102

[1779]

5-(4-(2-((5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 아세테이트의 제조

[1780]



[1781]

단계 1: 실시예 98의 단계 1 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 98에서 사용된 3-메틸옥세탄-3-카복실산을 2,2-다이플루오로-1-에틸사이클로프로판카복실산으로 대체하여 5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-아민(3.9g, 3 단계를 걸쳐 61%)을 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  175(M+H) $^+$ .

[1782]

단계 2: 실시예 83의 단계 1 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 2-(5-아미노이속사졸-3-일)-2-메틸프로판-1-올을 이 실시예의 단계 1로부터의 5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-아민으로 대체하여 5-(4-(2-((5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 아세테이트(73mg, 28%)를 합성하였다.

[1783]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.14 (ddd, *J* = 5.4, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 6.2, 8.1, 12.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H). LC-MS (ESI) *m/z* 385 (M+H)<sup>+</sup>.

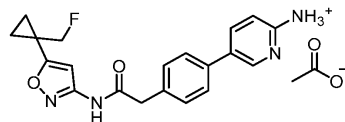
[1784]

실시예 103

[1785]

5-(4-(2-((5-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 아세테이트의 제조

[1786]



[1787]

단계 1: 실시예 80의 단계 1 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 80에서 사용된 메틸 3-하이드록시-2,2-다이에틸프로판오에이트를 에틸 1-(하이드록시메틸)사이클로프로판카복실레이트로 대체하여 1-(3-아미노이속사졸-5-일)사이클로프로필메탄올(860mg, 16%)을 합성하였다.

[1788]

단계 2: 실온에서 피리딘(10mL) 중의 1-(3-아미노이속사졸-5-일)사이클로프로필메탄올(860mg, 5.58mmol)을 2-(4-브로모페닐)아세트 클로라이드(1.56g, 6.70mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 DMAP(50mg, 0.41mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 계속 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 추가로 16시간 동안 40℃에서 가열한 후 실온으로 냉각하고, 물로 2회 마쇄하였다. 오일 잔류물을 EtOAc와 포화 NH<sub>4</sub>Cl 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 헥산 중의 0 내지 90%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드를 수득하였다.

[1789]

또한, 1-(3-(2-(4-브로모페닐)아세트아마이드)아이속사졸-5-일)사이클로프로필메틸-2-(4-브로모페닐)아세테이트(600mg, 1.10mmol)를 이 반응으로부터 분리시켰다.

[1790]

상기로부터의 1-(3-(2-(4-브로모페닐)아세트아마이드)아이속사졸-5-일)사이클로프로필메틸-2-(4-브로모페닐)아세테이트(600mg, 1.10mmol)를 10mL의 MeOH/술(1:1, v/v)에서 취하고, 3N의 NaOH(0.75mL, 2.20mmol)로 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 90%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(400mg의 합쳐진 중량, 20%)를 수득하였다. LC-MS(ESI) *m/z* 351, 353(M+H)<sup>+</sup>.

[1791]

단계 3: 실시예 90에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 90에서 사용된 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)우레아를 실시예 103의 단계 2로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(하이드록시메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(130mg, 32%)를 합성하였다. LC-MS(ESI) *m/z* 353, 355(M+H)<sup>+</sup>.

[1792]

단계 4: 실시예 83의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 실시예 103의 단계 3으로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-((5-(1-(플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 아세테이트(65mg, 44%)를 합성하였다.

[1793]

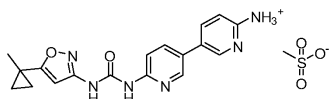
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

8.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.34 (br s, 2H), 2.54 - 2.63 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.50 - 1.75 (m, 1H). LC-MS (ESI) *m/z* 367 (M+H)<sup>+</sup>.

[1794]

[1795] 실시예 104

[1796] 6'-(3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레이도)-3,3'-바이피리딘-6-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1797]

[1798] 단계 1: 실시예 70의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 70의 단계 1에서 사용된 3-3급-부틸아이속사졸-5-아민을 실시예 100의 단계 2로부터의 3-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-5-아민으로 대체하여 페닐 5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트(761mg, 43%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  259(M+H)<sup>+</sup>.

[1799]

단계 2: DMF(5mL) 중의 이 실시예의 단계 1로부터의 페닐 5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트(258mg, 1.0mmol) 및 실시예 40의 단계 2로부터의 N-트라이틸-3,3'-바이피리딘-6,6'-다이아민의 교반된 용액에 트라이에틸 아민(150mg, 1.5mmol)과 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 반응 용액을 50℃에서 3일 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 물(15mL)로 처리하고, 여과하였다. 침전물을 수집하고, 1:3의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-3-(6'-(트라이틸아미노)-3,3'-바이피리딘-6-일)우레아(316mg, 53%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  594(M+H)<sup>+</sup>.

[1800]

단계 3: DCM(10mL) 중의 단계 2로부터의 1-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-3-(6'-(트라이틸아미노)-3,3'-바이피리딘-6-일)우레아(316mg, 0.53mmol)의 교반된 용액에 TFA(3mL) 및 물(0.1mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 용리제로서 10 내지 80%의 물과 아세트니트릴의 혼합물(다이페닐 컬럼)을 사용해 HPLC로 정제하여 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아(117mg, 63%)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  351(M+H)<sup>+</sup>.

[1801]

단계 4: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 104의 단계 3으로부터의 1-(6'-아미노-3,3'-바이피리딘-6-일)-3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아로 대체하여 6'-(3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레이도)-3,3'-바이피리딘-6-아미늄 메탄설페이트(150.6mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

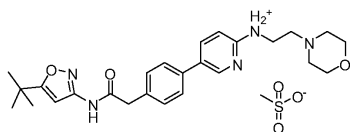
# <sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.37 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.27 - 8.42 (m, 2H), 7.94 - 8.18 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.92 - 1.01 (m, 2H), 0.80 - 0.89 (m, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  351 (M + H)<sup>+</sup>.

[1802]

[1803] 실시예 105

[1804] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1805]

[1806] 단계 1: 실시예 85의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민을 실시예 36의 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(80mg, 17%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  464(M+H)<sup>+</sup>.



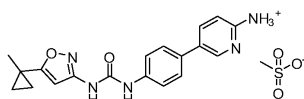
[1807] 단계 2: 실시예 89의 단계3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(97.2mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (br s, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.87 (br s, 4H), 3.69 (br s, 4H), 3.33 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  464 (M + H) $^+$ .

[1808]

[1809] 실시예 106

[1810] 5-(4-(3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1811]

[1812] 단계 1: 실시예 36의 단계 4에 기재된 절차에 따라, 실시예 46에서 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트를 실시예 104의 단계 1로부터의 페닐 5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일카바메이트로 대체하여 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아(60mg, 34%)를 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  350(M+H) $^+$ .

[1813]

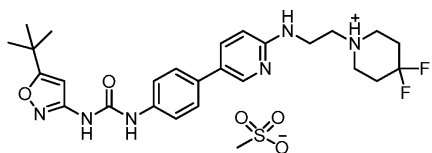
단계 2: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 1로부터의 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레아로 대체하여 5-(4-(3-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(77.3mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.68 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.16 - 8.45 (m, 2H), 8.00 (br s, 2H), 7.50 - 7.78 (m, 4H), 7.07 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.94 (br s, 2H), 0.77 - 0.87 (m, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  350 (M + H) $^+$ .

[1814]

[1815] 실시예 107

[1816] 1-(2-((5-(4-(3-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일)아미노)에틸)-4,4-다이플루오로피리딘-1-ium 메탄설페이트의 제조



[1817]

[1818] 단계 1: 실시예 89의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 2-메톡시에탄아민을 2-(4,4-다이플루오로피리딘-1-일)에탄아민으로 대체하여 5-브로모-N-(2-(4,4-다이플루오로피리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민(1.47g, 76%)을 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  320, 322(M+H) $^+$ .

[1819]

단계 2: 다이옥산(12mL) 중의 이 실시예의 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-(4,4-다이플루오로피리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민(600mg, 1.875mmol)과 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐카바메이트(444mg, 1.875mmol)의 용액에 2M의 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.34mL, 4.68mmol)과 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(108mg, 0.093mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 완전히 플러싱하고, 110℃에서 밤새 오일 욕에 가열하였다. LC-MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 용리제로서 메탄올을



사용하여 셀라이트 플러그를 통하여 여과하였다. 그 후에, 여액을 감압 하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 DCM과 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3급-부틸 4-(6-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐카바메이트(307mg, 38%)를 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  433(M+H)<sup>+</sup>.

[1820] 단계 3: 이 실시예의 단계 2로부터의 3급-부틸 4-(6-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐카바메이트(310mg, 0.717mmol)를 다이옥산(8mL) 중의 4N의 HCl의 용액으로 1시간 동안 교반하였다. 그 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-(4-아미노페닐)-N-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1821] 단계 4: DMF(5mL) 중의 이 실시예의 단계 3으로부터의 5-(4-아미노페닐)-N-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드(200mg, 0.543mmol)의 교반된 용액에 TEA(0.378mL, 2.715mmol), 이어서 페닐 5-3급-부틸아이속사졸-3-일카바메이트(154.8mg, 0.597mmol)(WO 2006/82404 A1(2006/08/10)) 및 DMAP(13.2mg, 0.108mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 다이클로로메탄과 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)페닐)우레아(121mg, 45%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.50 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.58 (m, 4H), 6.43 - 6.63 (m, 3H), 3.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.56 (t, *J*

= 6.2 Hz, 6H), 1.85 - 2.11 (m, 4H), 1.30 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  499 (M+H)<sup>+</sup>.

[1822]

[1823] 단계 5: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 4로부터의 1-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-3-(4-(6-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)아미노)피리딘-3-일)페닐)우레아로 대체하여 1-(2-((5-(4-(3-(5-3급-부틸)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-일)아미노)에틸)-4,4-다이플루오로피페리딘-1-일 메탄설포네이트(124.51mg, 90%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.56 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (dd,

*J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.63 (m, 4H), 7.12 (br s, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H),

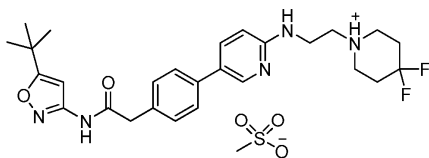
6.51 (s, 1H), 3.65 (br s, 3H), 3.40 (br s, 5H), 2.37 (s, 4H), 2.31 (br s, 3H), 1.30 (s,

9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  499 (M+H)<sup>+</sup>.

[1824]

[1825] 실시예 108

[1826] 1-(2-(5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)-4,4-다이플루오로피페리딘 메탄설포네이트의 제조



[1827]

[1828] 단계 1: 실시예 107의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 107에서 사용된 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐카바메이트를

2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산으로 대체하여 1-(2-(5-(4-(카복시메틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)-4,4-다이플루오로피페리딘 아세테이트를 합성하였다. LC-MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 용리제로서 메탄올을 사용하여 셀라이트 플러그를 통하여 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF(10mL)에 용해시키고, 용리제로서 물과 10 내지 75%의 아세토니트릴의 혼합물 및 정지상으로서 다이페닐 컬럼을 사용해 HPLC로 정제하여 1-(2-(5-(4-(카복시메틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)-4,4-다이플루오로피페리딘 아세테이트(50mg, 18%)를 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  376(M+H)<sup>+</sup>.

[1829] 단계 2: 실시예 91의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 91에서 사용된 2-(4-브로모페닐)아세트산을 이 실시예의 단계 1로부터의 1-(2-(5-(4-(카복시메틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)-4,4-다이플루오로피페

리디늄 아세테이트로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세테이트(20mg, 15%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.49 - 6.63 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 1.85 - 2.09 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI) *m/z* 498 (M+H)<sup>+</sup>.

[1830]

단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 2로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드로 대체하여 1-(2-(5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)-4,4-다이플루오로피페리딘 메탄설포네이트(20.48mg, 87%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.21 (s,

1H), 8.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (br s, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.56 - 3.81 (m, 4H), 3.20 - 3.53 (m, 8H), 2.30 (s, 6H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI) *m/z* 498 (M+H)<sup>+</sup>.

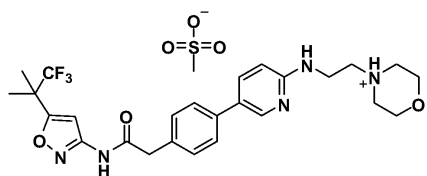
[1832]

실시예 109

[1833]

4-(2-(5-(4-(2-옥소-2-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-움 메탄설포네이트의 제조

[1834]



[1835]

단계 1: 실시예 85의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민을 실시예 35의 단계 1로부터의 5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-아민으로 대체하여 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(0.67g, 45%)을 백색 고체로서 합성하였다.

[1836]

<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.38 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.29 (s, 12H). LC-MS (ESI) *m/z* 439 (M+H)<sup>+</sup>.

[1837]

단계 2: 마이크로파 반응 바이알에 이 실시예의 단계 1로부터의 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(350mg, 0.80mmol), 실시예 96으로부터의 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민(343mg, 1.20mmol), 2M의 수성 나트륨 카보네이트(1.20mL, 2.40mmol), 1,4-다이옥산(10mL), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(92.4mg, 0.08mmol)을 첨가하였다. 바이알에 아르곤으로 퍼지하고, 밀봉하고, 110℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과지를 통하여 여과하여 고체 불순물을 제거한 후 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(50mL)와 물(50mL) 사이에 분배하고, 수성층을 분리하고, EtOAc(2×30mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(2×30mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 생성물을 다이클로로메탄 중의 0 내지 10%의 메탄올로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(180mg, 44%)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

[1838]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.38 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.47 - 6.63 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.54 - 3.64 (m, 4H), 3.34 - 3.48 (m, 3H), 2.37 - 2.47 (m, 4H), 1.53 (s, 6H). LC-MS (ESI) *m/z* 518 (M + H)<sup>+</sup>.

[1839]

[1840]

단계 3: 에탄올(20mL) 중의 이 실시예로부터의 2-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(180mg, 0.35mmol)와 메탄설포산(33.5mg, 0.35mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 냉동하고 동결건조시켜 4-(2-(5-(4-(2-옥소-2-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸)모폴린-4-움 메탄설포네이트(200mg, 94%)를 연갈색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.85 (br s, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.59 - 3.68 (m, 2H), 3.12 - 3.47 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). LC-MS (ESI) *m/z* 518 (M + H)<sup>+</sup>.

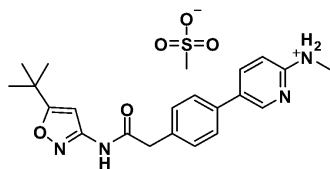
[1841]

[1842]

실시예 110

[1843]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-메틸피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조



[1844]

[1845]

단계 1: 마이크로파 반응 바이알에 실시예 85의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(350mg, 0.91mmol), 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민(256mg, 1.37mmol), 2M의 수성 나트륨 카보네이트(1.37mL, 2.73mmol), 아세토니트릴(10mL), 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로라이드 다이클로로메탄 보조제(74.3mg, 0.09mmol)를 첨가하였다. 바이알을 아르곤으로 퍼지하고, 밀봉하고, 마이크로파 반응기에 150℃에서 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(50mL)와 물(50mL) 사이에 분배하고, 수성층을 분리하고, EtOAc(2×40mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(2×30mL)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 생성물을 헥산 중의 0 내지 70%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(165mg, 50%)를 황백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.20 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI) *m/z* 365 (M + H)<sup>+</sup>.

[1846]

[1847]

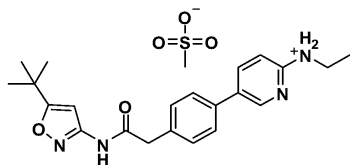
단계 2: 에탄올(20mL) 중의 이 실시예의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(165mg, 0.45mmol)와 메탄설포산(43.6mg, 0.45mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 냉동하고 동결건조시켜 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-메틸피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(185mg, 89%)를 황백색 고체로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.23 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.97 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  365 ( $M + H$ ) $^+$ .

[1848]

[1849] 실시예 111

[1850] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-에틸피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1851]

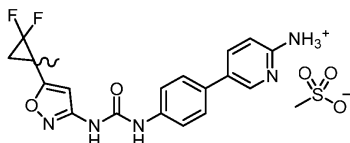
[1852] 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-N-에틸피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사줄-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-N-에틸피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(140mg, 33%)를 황백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.23 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.21 (dd,  $J$  = 1.8, 9.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.19 - 1.26 (m, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  379 ( $M + H$ ) $^+$ .

[1853]

[1854] 실시예 112

[1855] 5-(4-(3-(5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1856]

[1857] 단계 1: 실시예 32의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 32에서 사용된 페닐 카보노클로라이데이트를 실시예 102의 단계 1로부터의 5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사줄-3-아민이 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사줄-5-아민을 4-클로로페닐 카보노클로라이데이트로 대체하여 4-클로로페닐(5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사줄-3-일)카바메이트(115mg, 41%)를 합성하였다.

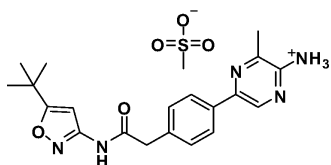
[1858] 단계 2: 실시예 36의 단계 4에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사줄-3-일카바메이트를 이 실시예의 단계 1로부터의 4-클로로페닐(5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사줄-3-일)카바메이트로, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드를 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(3-(5-(2,2-다이플루오로-1-메틸사이클로프로필)아이속사줄-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(68mg, 40%)를 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.44 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.31 (dd,  $J$  = 1.9, 9.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.45 - 7.69 (m, 4H), 7.07 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (ddd,  $J$  = 5.4, 8.2, 13.7 Hz, 1H), 1.70 - 1.93 (m, 1H), 1.52 (s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  386 ( $M+H$ ) $^+$ .

[1859]

[1860] 실시예 113

[1861] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-메틸피라진-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1862]

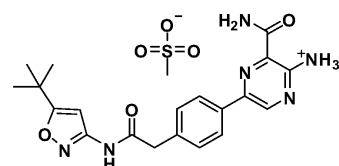
[1863] 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-3-메틸피라진-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-메틸피라진-2-아미늄 메탄설펜에이트(148mg, 49%)를 연황색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.70 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  366 (M + H) $^+$ .

[1864]

[1865] 실시예 114

[1866] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-카바모일피라진-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1867]

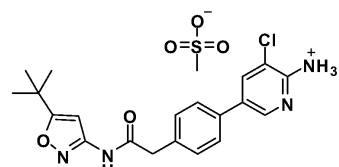
[1868] 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-3-메틸피라진-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-카바모일피라진-2-아미늄 메탄설펜에이트(73mg, 17%)를 갈색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.21 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.10 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (br s, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.70 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  395 (M + H) $^+$ .

[1869]

[1870] 실시예 115

[1871] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-클로로피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1872]

[1873] 단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 3-클로로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-3-클로로피리딘-2-아민(824mg, 51%)을 황백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.55 (br s, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  207, 209 및 211 (M + H) $^+$ .

[1874]

[1875] 단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-3-클로로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-클로로피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(100mg, 27%)를 분홍색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (br s, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  385 ( $M + H$ ) $^+$ .

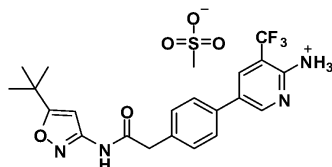
[1876]

실시예 116

[1877]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조

[1878]



[1879]

단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민(766mg, 52%)을 백색 고체로서 합성하였다.

[1880]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.72 (br s, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  241 및 243 ( $M + H$ ) $^+$ .

[1881]

단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(150mg, 27%)를 주황색-분홍색 고체로서 합성하였다.

[1882]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.21 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.47 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  419 ( $M + H$ ) $^+$ .

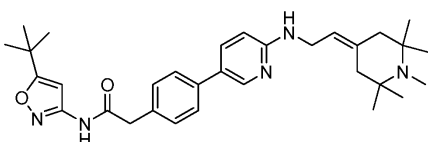
[1883]

실시예 117

[1884]

N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일리텐)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드의 제조

[1885]



[1886]

단계 1: 실시예 89의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 2-메톡시에탄아민을 2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일리텐)에탄아민(문헌[K. R. Dahnke, et. al. US 2008/0306082, 2008])으로 대체하여 5-브로모-N-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일리텐)에틸)피리딘-2-아민(270mg, 75%)을 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  320, 322( $M+H$ ) $^+$ .

[1887]

단계 2: 실시예 107의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 107에서 사용된 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐카바메이트를 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산으로, 5-브로모-N-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민을 이 실시예의 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일리텐)에틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 4-(2-(5-(4-(카복시메틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸리텐)-1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘 아세테이트(70mg, 24%)를 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  408( $M+H$ ) $^+$ .

[1888]

단계 3: 실시예 91의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 91에서 사용된 2-(4-브로모페닐)아세트산을 이 실시예의 단계 2로부터의 4-(2-(5-(4-(카복시메틸)페닐)피리딘-2-일아미노)에틸리텐)-1,2,2,6,6-펜타메

[1889]



틸피페리디늄 아세테이트로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-(1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘-4-일리텐)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(14mg, 16%)를 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.20 (s, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.68 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.48 - 6.61 (m, 2H), 5.36 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.91 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.10 - 2.22 (m, 5H), 2.00 (s, 2H), 1.18 - 1.37 (m, 9H), 1.00 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 12H). LC-MS (ESI)  $m/z$  530 (M+H) $^+$ .

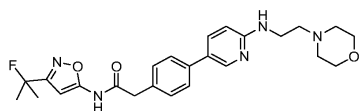
[1890]

실시예 118

[1891]

N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)-2-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드의 제조

[1892]



[1893]

단계 1: 실시예 77의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 77에서 사용된 5-브로모피리미딘-2-아민을 실시예 7의 단계 1로부터의 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 N-(2-모폴리노에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(1.81g, 71%)을 갈색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  334(M+H) $^+$ .

[1894]

단계 2: 실시예 40의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 40에서 사용된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 실시예의 단계 1로부터의 N-(2-모폴리노에틸)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로, 5-브로모-N-트라이틸피리딘-2-아민을 실시예 101의 단계 1로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드로 대체하여 N-(3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-일)-2-(4-(6-(2-모폴리노에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(9.8 mg, 1.8%)를 고체로서 합성하였다.

[1895]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J$  = 2.3 Hz,

1H), 7.68 (dd,  $J$  = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.49 - 6.64 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.54 - 3.65 (m, 4H), 3.40 (br, 4H), 2.42 (m, 4H), 1.57 - 1.73 (m, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$  468 (M + H) $^+$ .

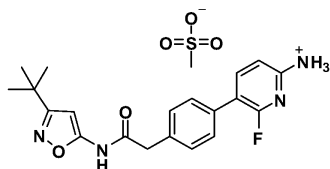
[1896]

실시예 119

[1897]

5-(4-(2-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조

[1898]



[1899]

단계 1: 실시예 85의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민을 3-3급-부틸아이속사졸-5-아민으로 대체하여 N-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(126mg, 12%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  385(M+H) $^+$ .

[1900]

단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 실시예 95로부터의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(3-3급-부틸아이속사졸-5-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(19mg, 36%)를 끈끈한 적색 고체로서 합성하였다.

[1901]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.79 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J = 8.3, 10.7$  Hz, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 6.41 (dd,  $J = 1.8, 8.2$  Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  369 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

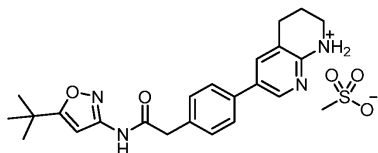
[1902]

실시예 120

[1903]

[1904]

6-(4-(2-((5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-옴 메탄설포네이트의 제조



[1905]

[1906]

실시예 83의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 N-(5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드로, 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 6-아이오도-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘으로 대체하여 6-(4-(2-((5-(3급-부틸)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리딘-1-옴 메탄설포네이트(222mg, 58%)를 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.23 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.11 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.45 (br s, 2H), 2.87 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.74 - 1.98 (m, 2H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  386 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

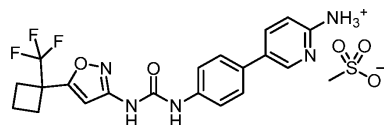
[1907]

실시예 121

[1908]

[1909]

5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조



[1910]

[1911]

단계 1: 실시예 98의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 98에서 사용된 벤질 3-메틸옥세탄-3-카복실레이트를 에틸 1-(트라이플루오로메틸)사이클로부탄카복실레이트로 대체하여 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-아민(1.9g, 90%)을 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  207( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[1912]

단계 2: 실시예 32의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 3-(2-플루오로프로판-2-일)아이속사졸-5-아민을 이 실시예의 단계 1로부터의 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-아민으로, 페닐 카보노클로라이데이트를 4-클로로페닐 카보노클로라이데이트로 대체하여 4-클로로페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)카바메이트(252mg, 72%)를 합성하였다.

[1913]

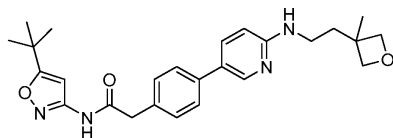
단계 3: 실시예 36의 단계 4에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 36에서 사용된 페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)카바메이트를 이 실시예의 단계 2로부터의 4-클로로페닐 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)카바메이트로, 5-(4-아미노페닐)-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드를 5-(4-아미노페닐)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(3-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)우레이도)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트(135mg, 40%)를 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.56 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J = 2.1, 9.4$  Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.51 - 7.71 (m, 4H), 7.06 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.45 (br s, 1H), 2.53 - 2.68 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.93 - 2.18 (m, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  418 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[1914]

[1915] 실시예 122

[1916] N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-(3-메틸옥세탄-3-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드의 제조



[1917]

[1918] 단계 1: 에탄올(8mL) 중의 3-(브로모메틸)-3-메틸옥세탄(500mg, 3.029mmol)의 교반된 용액에 나트륨 시아나이드(170mg, 3.48mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 용리제로서 다이클로로메탄을 사용하여 셀라이트 플러그를 통하여 여과하였다. 여액을 감압 하에 증발시켜 2-(3-메틸옥세탄-3-일)아세트니트릴(335mg, 99%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 4.39 - 4.60 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 1.49 (s, 3H).

[1919]

[1920] 단계 2: 메탄올(10mL) 중의 7N의 암모니아 중에 2-(3-메틸옥세탄-3-일)아세트니트릴(320mg, 2.88mmol)의 교반된 용액에 10%의 Pd/C(64mg) 및 PtO<sub>2</sub>(64mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 대기 하에 50psi에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켰다. 조질 생성물을 다음 단계에 사용하였다.

[1921] 단계 3: 실시예 89의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 2-메톡시에탄아민을 이 실시예의 단계 2로부터의 2-(3-메틸옥세탄-3-일)에탄아민으로 대체하여 5-브로모-N-(2-(3-메틸옥세탄-3-일)에틸)피리딘-2-아민(83mg, 18%)을 합성하였다. LC-MS(ESI) *m/z* 271, 273(M+H)<sup>+</sup>.

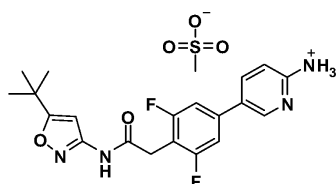
[1922] 단계 4: 실시예 107의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 107에서 사용된 5-브로모-N-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민을 이 실시예의 단계 2로부터의 5-브로모-N-(2-(3-메틸옥세탄-3-일)에틸)피리딘-2-아민으로, 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐카바메이트를 실시예 85의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-(3-메틸옥세탄-3-일)에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드(3.48mg, 8%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.22 (br s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.24 - 3.44 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.85 - 2.03 (m, 1H), 1.51 - 1.75 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.07 (s, 3H). LC-MS (ESI) *m/z* 449 (M+H)<sup>+</sup>.

[1923]

[1924] 실시예 123

[1925] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)-3,5-다이플루오로페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1926]

[1927] 단계 1: 실시예 85의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산을 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)아세트산(문헌[Crowley, Patrick, Jelf, et al. WO 2005/123698; 2005])으로 대체하여 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)-N-(5-3급-

부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(2.9g, 52%)를 황백색 고체로서 합성하였다.

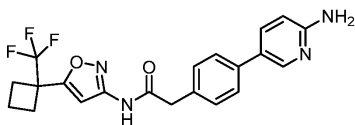
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.34 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  373 및 375 (M+H) $^+$ .

단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 1로부터의 2-(4-브로모-2,6-다이플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)-3,5-다이플루오로페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(100mg, 36%)를 분홍색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.35 (s, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.34 (m, 1H), 7.91 (br s, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  387 (M+H) $^+$ .

실시예 124

2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



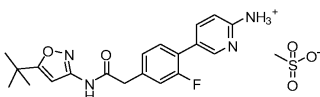
단계 1: 10mL의 DMF 중의 실시예 121의 단계 1로부터의 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-아민(885mg, 4.3mmol)의 교반된 용액에 2-(4-브로모페닐)아세트산(1.11g, 5.2mmol), HATU(2.12g, 5.6mmol), 및 DIEA(1.49mL, 8.6mmol)을 첨가하였다. 그 후에, 생성 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. LC-MS는 생성물의 존재를 나타내었다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 그 후에, 유기층을  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  및  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 35%의 EtOAc로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(175mg, 10%)를 오일로서 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  403,405(M+H) $^+$ .

단계 2: 실시예 83의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 1로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(4.3mg, 2.4%)를 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.11 (br s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 6.69 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 3.77 (br s, 2H), 2.18 - 2.81 (m, 4H), 1.78 - 2.16 (m, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  417 (M+H) $^+$ .

실시예 125

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)-2-플루오로페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 18에서 사용된 2-(4-브로모페닐)아세트산

을 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세트산으로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세트아마이드(1.3g, 50%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  311(M+H)<sup>+</sup>.

[1941] 단계 2: 실시예 71의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 71에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-클로로페닐)프로판아마이드를 이 실시예의 단계 1로부터의 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세트아마이드로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(161mg, 10%)를 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  369(M+H)<sup>+</sup>.

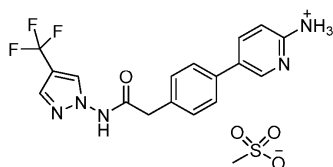
[1942] 단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 2로부터의 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)-2-플루오로페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(203.8mg, 100%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.25 (s, 1H), 8.06 - 8.21 (m, 2H), 7.97 (br s, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.38 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  369 (M + H)<sup>+</sup>.

[1943]

[1944] 실시예 126

[1945] 5-(4-(2-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1946]

[1947] 단계 1: 실시예 91의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 91에서 사용된 3-3급-부틸-1H-피라졸을 4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸로 대체하여 4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-아민을 4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸(1:1 혼합물)과 함께 합성하였다.

[1948] 단계 2: 실시예 91의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 91에서 사용된 5-3급-부틸-1H-피라졸-1-아민과 3-3급-부틸-1H-피라졸-1-아민의 혼합물을 이 실시예의 단계 1로부터의 4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-아민과 4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드(282mg, 24%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.22 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H).

[1949]

[1950] 단계 3: 실시예 107의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 107에서 사용된 5-브로모-N-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸)피리딘-2-아민을 이 실시예의 단계 2로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드로, 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐카바메이트를 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드(145mg, 49%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.20 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 - 7.46 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.66 (s, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  362 (M+H)<sup>+</sup>.

[1951]

[1952] 단계 4: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(3-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 3으로부터의 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(4-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-

옥소-2-(4-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(172mg, 97%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.38 - 14.02 (m, 1H), 12.24 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 - 8.34 (m, 2H), 7.81 - 8.03 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.31 (br s, 3H). LC-MS (ESI) *m/z* 362 (M+H)<sup>+</sup>.

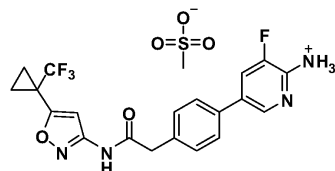
[1953]

[1954]

실시예 127

[1955]

3-플루오로-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1956]

[1957]

단계 1: 실시예 85의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민을 5-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-아민으로, DIEA를 TEA로 각각 대체하여 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(3.7g, 45%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.37 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.51 (br s, 2H), 1.48 (br s, 2H), 1.29 (s, 12H). LC-MS (ESI) *m/z* 437 (M + H)<sup>+</sup>.

[1958]

[1959]

단계 2: 실시예 109의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 109에서 사용된 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 이 실시예의 단계 1로부터의 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, 실시예 94로부터의 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 3-플루오로-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(90mg, 38%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.39 (s, 1H), 8.15 - 8.22 (m, 1H),

8.14 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.48 (br s, 2H). LC-MS (ESI) *m/z* 421 (M + H)<sup>+</sup>.

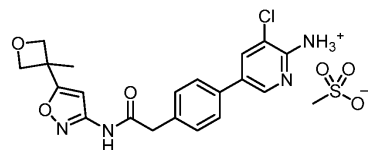
[1960]

[1961]

실시예 128

[1962]

3-클로로-5-(4-(2-((5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1963]

[1964]

단계 1: 실시예 124의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 124에서 사용된 5-(1-(트리플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-아민을 실시예 98의 단계 3으로부터의 5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-아민으로, 2-(4-브로모페닐)아세트산을 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트산으로 대체하여 N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(750mg, 43%)를 합성하였다. LC-MS(ESI) *m/z* 399(M+H)<sup>+</sup>.



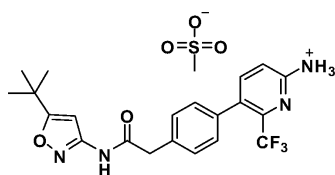
[1965] 단계 2: 실시예 83의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 이 실시예의 단계 1로부터의 N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드로, 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 5-브로모-3-클로로피리딘-2-아민으로 대체하여 3-클로로-5-(4-(2-((5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(80mg, 32%)를 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.93 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 6.88 (br s, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.74 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 4.49 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  399 (M+H) $^+$ .

[1966]

[1967] 실시예 129

[1968] 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1969]

[1970] 단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민(350mg, 47%)을 갈색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름 - $d$ )  $\delta$  7.70 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.74 (br s, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  241 및 243 (M+H) $^+$ .

[1971]

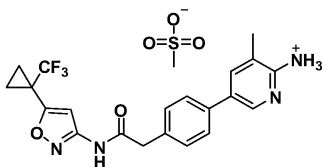
[1972] 단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-((5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(180mg, 45%)를 분홍색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.24 (s, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.18 - 7.25 (m, 2H), 6.71 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  419 (M+H) $^+$ .

[1973]

[1974] 실시예 130

[1975] 3-메틸-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[1976]

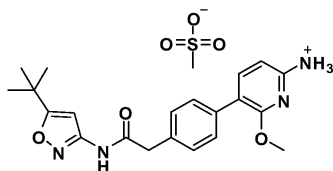
[1977] 실시예 109의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 109에서 사용된 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드를 실시예 127로부터의 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민으로 대체하여 3-메틸-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로

프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(75mg, 26%)를 황백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.65 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 2H), 1.48 (br s, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  417 ( $M + H$ ) $^+$ .

실시예 131

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-메톡시피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 6-메톡시피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-6-메톡시피리딘-2-아민(300mg, 23%)을 황백색 고체로서 합성하였다.

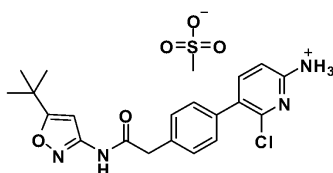
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  7.48 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.99 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  203 및 205 ( $M + H$ ) $^+$ .

단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-6-메톡시피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-메톡시피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(75mg, 20%)를 백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.19 (br s, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 3H), 7.23 - 7.33 (m, 2H), 6.59 - 6.69 (m, 2H), 6.57 (br s, 1H), 6.17 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  381 ( $M + H$ ) $^+$ .

실시예 132

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-클로로피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



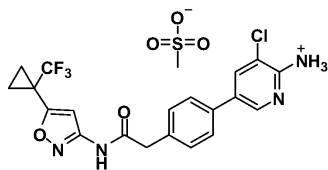
단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 6-클로로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-6-클로로피리딘-2-아민(500mg, 31%)을 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  207, 209 및 211( $M + H$ ) $^+$ .

단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-6-클로로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-6-클로로피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(65mg, 52%)를 황백색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.23 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  385 ( $M + H$ ) $^+$ .

[1992] 실시예 133

[1993] 3-클로로-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[1994]

[1995] 실시예 109의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 109에서 사용된 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드를 실시예 127로부터의 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 실시예 115로부터의 5-브로모-3-클로로피리딘-2-아민으로 대체하여 3-클로로-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(95mg, 37%)를 황백색 고체로서 합성하였다.

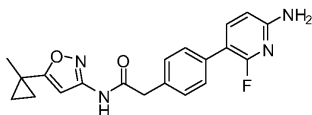
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-

*d*<sub>6</sub>) δ 11.39 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (br s, 2H), 1.48 (br s, 2H). LC-MS (ESI) *m/z* 437 (M + H)<sup>+</sup>.

[1996]

[1997] 실시예 134

[1998] 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



[1999]

[2000] 단계 1: 실시예 85의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 5-3급-부틸아이속사졸을 실시예 100의 단계 2로부터의 5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-아민으로 대체하여 N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 연황색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI) *m/z* 419(M+H)<sup>+</sup>.

[2001] 단계 2: 실시예 85의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 1로부터의 N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드로, 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(12mg, 6%)를 고체로서 합성하였다.

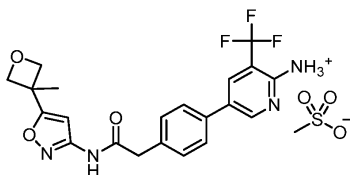
<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.81 (br s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.3, 10.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.50 (m, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 6.36 - 6.54 (m, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.86 - 0.95 (m, 2H), 0.76 - 0.85 (m, 2H). LC-MS (ESI) *m/z* 367 (M + H)<sup>+</sup>.

[2002]

[2003] 실시예 135

[2004] 5-(4-(2-((5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조



[2005]

[2006]

실시예 83의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 실시예 128의 단계 1로부터의 N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드로, 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-((5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(90mg, 34%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.94 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.10 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.29 - 2.43 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.09 - 1.31 (m, 1H).

LC-MS (ESI) *m/z* 433 (M+H)<sup>+</sup>.

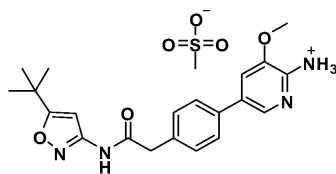
[2007]

[2008]

실시예 136

[2009]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-메톡시피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[2010]

[2011]

단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 3-메톡시피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민(500mg, 31%)을 황갈색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름 -*d*) δ 7.73 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H),

7.02 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H). LC-MS (ESI) *m/z* 203 and 205 (M+H)<sup>+</sup>.

[2012]

[2013]

단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-3-메톡시피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3-메톡시피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(80mg, 32%)를 백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.22 (s, 1H), 7.94

(br s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI) *m/z* 381 (M+H)<sup>+</sup>.

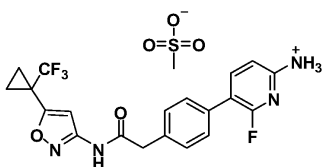
[2014]

[2015]

실시예 137

[2016]

6-플루오로-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



[2017]

[2018]

실시예 109의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 109에서 사용된 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸

-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드를 실시예 127로부터의 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로, 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 실시예 95로부터의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 6-플루오로-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(28mg, 11%)를 끈끈한 갈색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.38 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 8.3, 10.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.41 (dd,  $J$  = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (br s, 2H), 1.48 (br s, 2H).  
LC-MS (ESI)  $m/z$  421 (M + H) $^+$ .

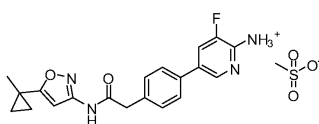
[2019]

실시예 138

[2020]

3-플루오로-5-(4-(2-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조

[2021]



[2022]

단계 1: 실시예 85의 단계 1에 기재된 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 실시예 134의 단계 1로부터의 N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드로, 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(156mg, 45%)를 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  367(M+H) $^+$ .

[2023]

단계 2: 실시예 89의 단계 3에 기재된 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 1로부터의 2-(4-(6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 3-플루오로-5-(4-(2-(5-(1-메틸사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(198mg, 100%)를 고체로서 합성하였다.

[2024]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.79 (s, 1H), 8.17 - 8.27 (m, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 3H), 7.39 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.36 - 6.54 (br, 2H), 5.94 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.86 - 0.95 (m, 2H), 0.77 - 0.86 (m, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  367 (M + H) $^+$ .

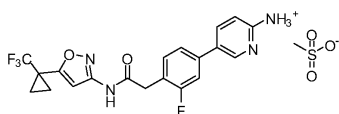
[2025]

실시예 139

[2026]

5-(3-플루오로-4-(2-옥소-2-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조

[2027]



[2028]

단계 1: 실시예 18의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 18에서 사용된 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민을 실시예 33의 단계 1로부터의 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-아민으로, 2-(4-브로모페닐)아세트산을 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)아세트산으로 대체하여 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(410mg, 71%)를 백색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  408(M+H) $^+$ .

[2029]

단계 2: 실시예 40의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 40에서 사용된 5-브로모-N-트라이틸피리딘

[2030]

-2-아민을 이 실시예의 단계 1로부터의 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(112mg, 27%)를 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  421(M+H)<sup>+</sup>.

[2031]

단계 3: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 2로부터의 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)-N-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(3-플루오로-4-(2-옥소-2-(5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설프에이트(139mg, 100%)를 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.84 (br s, 1H), 11.44 (br s, 1H), 8.26 - 8.51 (m, 2H), 8.04 (br s, 2H), 7.37 - 7.71 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.37 - 1.70 (m, 4H). LC-MS (ESI)  $m/z$  421 (M + H)<sup>+</sup>.

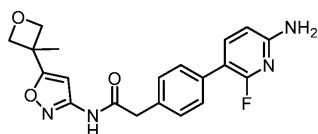
[2032]

[2033]

실시예 140

[2034]

2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조



[2035]

[2036]

실시예 83의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 실시예 128의 단계 1로부터의 N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다iox사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드로, 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(6-아미노-2-플루오로피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(65mg, 35%)를 합성하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.92 (br s, 1H), 7.58 - 7.78 (m, 1H), 7.24 - 7.52 (m, 4H), 6.37 - 6.54 (m, 3H), 6.32 (br s, 1H), 4.74 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.42 - 4.57 (m, 2H), 3.72 (br s, 2H), 1.60 (br s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  383 (M+H)<sup>+</sup>.

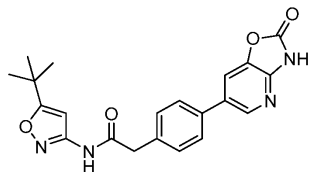
[2037]

[2038]

실시예 141

[2039]

N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3-다이하이드로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일)페닐)아세트아마이드의 제조



[2040]

[2041]

실시예 92의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 92에서 사용된 5-브로모-N-(2-(메틸설프닐)에틸)피리딘-2-아민을 6-브로모옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-2(3H)-온으로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3-다이하이드로옥사졸로[4,5-*b*]피리딘-6-일)페닐)아세트아마이드(2.29mg, 2%)를 합성하였다.



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.51 (br s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.14 - 1.39 (m, 9H).  
LC-MS (ESI)  $m/z$  393 (M+H) $^+$ .

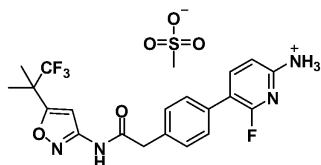
[2042]

실시예 142

[2043]

6-플루오로-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조

[2044]



[2045]

실시예 109의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 109에서 사용된 5-브로모-N-(2-모폴리노에틸)피리딘-2-아민을 실시예 95로부터의 5-브로모-6-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 6-플루오로-5-(4-(2-옥소-2-(5-(1,1,1-트라이플루오로-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-3-일아미노)에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(60mg, 11%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2046]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.38 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 8.4, 10.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (br s, 2H), 6.42 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$  423 (M + H) $^+$ .

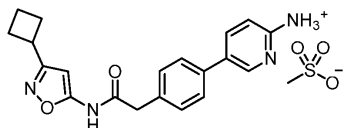
[2047]

실시예 143

[2048]

5-(4-(2-((3-사이클로부틸아이속사졸-5-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조

[2049]



[2050]

단계 1: 실시예 98의 단계 1 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 98에서 사용된 3-메틸옥세탄-3-카복실산을 사이클로부탄카복실산으로 대체하여 3-사이클로부틸아이속사졸-5-아민(267mg, 55%)을 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  139(M+H) $^+$ .

[2051]

단계 2: 실시예 124의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 124에서 사용된 5-(1-(트라이플루오로메틸)사이클로부틸)아이속사졸-3-아민을 이 실시예의 단계 1로부터의 3-사이클로부틸아이속사졸-5-아민으로 대체하여 2-(4-브로모페닐)-N-(3-사이클로부틸아이속사졸-5-일)아세트아마이드(175mg, 27%)를 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  335, 337(M+H) $^+$ .

[2052]

단계 3: 실시예 83의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 2로부터의 2-(4-브로모페닐)-N-(3-사이클로부틸아이속사졸-5-일)아세트아마이드로 대체하여 5-(4-(2-((3-사이클로부틸아이속사졸-5-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트(100mg, 43%)를 합성하였다.

[2053]

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.83 (s, 1H), 8.15 - 8.31 (m, 2H), 7.78 (br s, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.43 - 3.58 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.79 - 2.32 (m, 6H). LC-MS (ESI)  $m/z$  349 (M+H) $^+$ .

[2054]

실시예 144

[2055]

5-(4-(2-((5-(1-메틸사이클로부틸)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설펜에이트의 제조

[2056]

C[C@H]1COC1c2cc(C#N)nn2C(=O)NCC(=O)c3ccc(cc3-c4cc(C)c(C(=O)N)nn4)S(=O)(=O)OCN1C2C(C1)OC2C3=CN(C(=O)NCCc4ccc(cc4)-c5cc(F)nc(N[CH3+])n5)O3

- 171 -

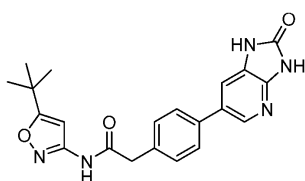
[2070] 실시예 83의 단계 2 내지 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 83에서 사용된 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민을 실시예 128의 단계 1로부터의 N-(5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드로, 2-(4-브로모페닐)-N-(3-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)아이속사졸-5-일)아세트아마이드를 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 3-플루오로-5-(4-(2-((5-(3-메틸옥세탄-3-일)아이속사졸-3-일)아미노)-2-옥소에틸)페닐)피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(130mg, 51%)를 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.95 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=7.7$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.74 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 4.49 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.41 (br s, 2H), 2.39 (br s, 3H), 1.60 (s, 3H). LC-MS (ESI)  $m/z$  383 (M+H) $^+$ .

[2071]

[2072] 실시예 147

[2073] N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)페닐)아세트아마이드의 제조



[2074]

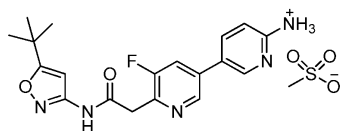
[2075] 실시예 92의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 92에서 사용된 5-브로모-N-(2-(메틸설페닐)에틸)피리딘-2-아민을 6-브로모-1H-이미다조[4,5-b]-온으로 대체하여 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)페닐)아세트아마이드(4.62mg, 5%)를 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.23 (br s, 1H), 8.15 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.31 - 7.49 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  392 (M+H) $^+$ .

[2076]

[2077] 실시예 148

[2078] 6'-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)-5'-플루오로-3,3'-바이피리딘-6-아미늄 메탄설페이트의 제조



[2079]

[2080] 단계 1: 0℃에서 DMF(10mL) 중의 3급-부틸 메틸 말론에이트(898mg, 5.15mmol)의 교반된 용액에 NaH(광유 중 60%, 247.2mg, 6.18mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 실온에서 교반하였다. 그 후에 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 5-브로모-2,3-다이플루오로피리딘(1.0g, 5.15mmol)을 첨가하였다. LC-MS는 생성물을 형성을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc와 물 사시에 분배하고, 유기층을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 1-3급-부틸 3-메틸 2-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-말론에이트를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2081] 단계 2: TFA(10mL)와 DCM(10mL)의 혼합물 중의 이 실시예의 단계 1로부터의 1-3급-부틸 3-메틸 2-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-말론에이트(2.48g, 7.12mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 생성물을 형성을 나타내었다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 5-브로모-3-플루오로-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피리디늄 2,2,2-트라이플루오로아세테이트를 수득하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  248,250(M+H) $^+$ .

[2082] 단계 3: 0℃에서 MeOH(5mL) 중의 5-브로모-3-플루오로-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피리디늄 2,2,2-트라이플루오로아세테이트(300mg, 1.209mmol)의 용액에 수성 1M의 NaOH(2.41mL, 2.41mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을

실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 물에 용해시키고, 1N의 HCl로 산성화하였다. 생성 혼합물을 DCM과 메탄올의 혼합물로 추출하여 2-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)아세트산 (235mg, 82%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 1.5, 9.2 Hz, 1H), 3.81 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  234, 236 (M+H) $^+$ .

[2083]

단계 4: 실시예 91의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 91에서 사용된 3-3급-부틸-1H-피라졸 및 5-3급-부틸-1H-피라졸-1-아민을 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민으로 대체하여 2-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(150mg, 44%)를 합성하였다.

$^1\text{H}$   
NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.30 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.95 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  356, 358 (M+H) $^+$ .

[2085]

단계 5: 실시예 89의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 5-브로모-N-(2-메톡시에틸)피리딘-2-아민을 이 실시예의 단계 4로부터의 2-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 2-(6'-아미노-5-플루오로-3,3'-바이피리딘-6-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드(29mg, 19%)를 합성하였다.

$^1\text{H}$   
NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 1.7, 11.3 Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J$  = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.48 - 6.61 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  370 (M+H) $^+$ .

[2087]

단계 6: 실시예 89의 단계 3에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 89에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(6-(2-메톡시에틸아미노)피리딘-3-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 5로부터의 2-(6'-아미노-5-플루오로-3,3'-바이피리딘-6-일)-N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)아세트아마이드로 대체하여 6'-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)-5'-플루오로-3,3'-바이피리딘-6-아미늄 메탄설펜에이트 (30.86mg, 86%)를 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR  
(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 - 8.51 (m, 2H), 8.10 (dd,  $J$  = 1.5, 10.7 Hz, 3H), 7.08 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.34 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  370 (M+H) $^+$ .

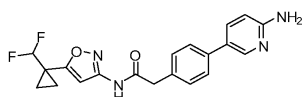
[2089]

실시예 149

[2090]

2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드의 제조

[2091]



[2092]

단계 1: 0°C에서 DCM(20mL) 중의 에틸 1-포름일사이클로프로판카복실레이트(문헌[Sun, D. et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2009, vol. 19, p. 1522-1527])의 용액에 다이에틸아미노플루 트라이플루오라이드(2.5g, 15.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 얼음 조각(30g)으로 조심스럽게 찬침하였다. 수성층을 분리하고, DCM(2×50mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 순차적으로 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1:2 DCM/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에틸 1-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카복실레이트(700mg, 55%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2093]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름 -*d*)  $\delta$  6.21 - 6.77 (m, 1H), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.15 - 1.48 (m, 7H).

[2094]

단계 2: 건조 THF(20mL) 중의 NaH(266mg, 광유 중의 60%의 현탁액, 6.6mmol)의 교반된 현탁액을 75°C로 가열하였다. 이 현탁액에 이 실시예의 단계 1로부터의 에틸 1-(다이플루오로메틸)사이클로프로판카복실레이트(700mg, 4.27mmol)와 건조 아세토니트릴(257mg, 6.6mmol)의 혼합물을 15분에 걸쳐 적가하였다. 생성 현탁액을 2시간 동안 70°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후 반응 혼합물을 물(60mL)에 붓고, 생성 혼합물을 다이에틸 에터(2×30mL)로 추출하였다. 수성층을 분리하고, 수성 2N의 염산으로 pH를 2 이하로 산성화하고, 다이에틸 에터(2×40mL)로 추출하였다. 합친 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)-3-옥소프로판니트릴(430mg, 63%)을 황색 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*)  $\delta$  6.18 - 6.73 (m, 1H), 5.46 - 5.99 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 1.50 - 1.63 (m, 1H), 1.14 - 1.46 (m, 3H).

[2096]

단계 3: 실시예 100의 단계 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 100에서 사용된 3-(1-메틸사이클로프로필)-3-옥소프로판니트릴을 이 실시예의 단계 2로부터의 3-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)-3-옥소프로판니트릴로 대체하여 5-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-아민(200mg, 42%)을 황색 오일로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CHLOROFORM-*d*)  $\delta$  5.69 - 6.23 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 0.91 - 1.51 (m, 4H). LC-MS (ESI)  $m/z$  175 (M + H) $^+$ .

[2098]

단계 4: 실시예 85의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 5-3급-부틸아이속사졸-3-아민을 이 실시예의 단계 3으로부터의 5-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-아민으로 대체하여 N-(5-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(170mg, 35%)를 연황색 고체로서 합성하였다. LC-MS(ESI)  $m/z$  419(M+H) $^+$ .

[2099]

단계 5: 실시예 85의 단계 2에 기재된 절차에 따라, 실시예 85에서 사용된 N-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드를 이 실시예의 단계 4로부터의 N-(5-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드로, 5-브로모-3-메틸피리딘-2-아민을 5-브로모피리딘-2-아민으로 대체하여 2-(4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐)-N-(5-(1-(다이플루오로메틸)사이클로프로필)아이속사졸-3-일)아세트아마이드(18mg, 14%)를 고체로서 합성하였다.

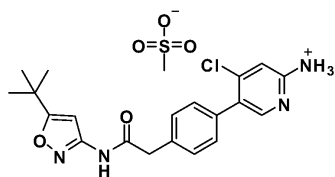
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.92 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 2.4, 8.6$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.91 - 6.17 (m, 2H), 3.71 (s, 4H), 1.11 - 1.36 (m, 4H). LC-MS (ESI)  $m/z$  385 (M + H) $^+$ .

[2101]

실시예 150

[2102]

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-4-클로로피리딘-2-아미늄 메탄설포네이트의 제조



[2104]

단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 4-클로로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-4-클로로피리딘-2-아민(1.97g, 61%)을 담황색 고체로서 합성하였다.

[2105]

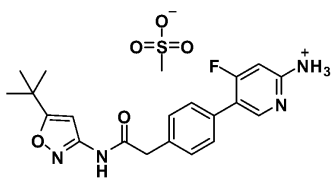
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름 -*d*)  $\delta$  8.19 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.56 (br s, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  207, 209, 및 211 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸 피리딘-2-아민을 5-브로모-4-클로로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-4-클로로피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(89mg, 48%)를 분홍색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 - 7.95 (m, 2H), 7.34 - 7.50 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  385 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

실시예 151

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-4-플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 4-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-아민(317mg, 37%)을 담주황색 고체로서 합성하였다.

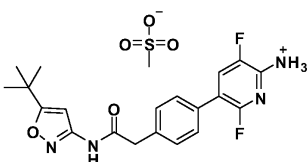
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름 -*d*)  $\delta$  7.90 (br s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.05 - 7.08 (m, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  191 및 193 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸 피리딘-2-아민을 5-브로모-4-플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-4-플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설페이트(47mg, 26%)를 분홍색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.27 (s, 1H), 8.20 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J$  = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.55 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). LC-MS (ESI)  $m/z$  369 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

실시예 152

5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3,6-다이플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설페이트의 제조



단계 1: 실시예 94의 단계 1에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 94에서 사용된 3-플루오로피리딘-2-아민을 3,6-다이플루오로피리딘-2-아민(구드문드손(Gudmundsson), 크리스트잔(Kristjan) 등의 국제 공개 제 2007/87549호; 2007)으로 대체하여 5-브로모-3,6-다이플루오로피리딘-2-아민(550mg, 86%)을 담주황색 고체로서 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 클로로포름 -*d*)  $\delta$  7.45 - 7.53 (m, 1H), 4.74 (br s, 2H). LC-MS (ESI)  $m/z$  209 및 211 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .



[2121] 단계 2: 실시예 110의 단계 1 내지 2에 기재된 유사한 절차에 따라, 실시예 110에서 사용된 5-브로모-N-메틸 피리딘-2-아민을 5-브로모-3,6-다이플루오로피리딘-2-아민으로 대체하여 5-(4-(2-(5-3급-부틸아이속사졸-3-일 아미노)-2-옥소에틸)페닐)-3,6-다이플루오로피리딘-2-아미늄 메탄설퍼네이트(70mg, 37%)를 황백색 고체로서 합성하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.21

(s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.9, 10.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 6.57

[2122] (s, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). LC-MS (ESI) *m/z* 387 (M + H)<sup>+</sup>.

[2123] 실시예 153 - 191

[2124] 하기 추가 실시예를 상기 절차에 기재된 방법과 유사하게 제조하였다. HPLC 체류 시간은, 실온에서 유입 속도가 0.5mL/분에서 작동하는 애질런트 조박스 이클립스 플러스(Agilent Zorbax Eclipse Plus) C18 컬럼, 150 × 2.0mm I.D., 3.5 μm가 장착된 시마즈주(Shimadzu) LCMS-2010 EV로 기록하였다. 완충 시스템은 하기 구배에 따라 용리하는(A) 0.05% 수성 HOAc 및(B) 0.05% HOAc/CH<sub>3</sub>CN이다:

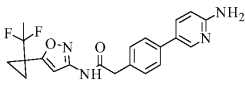
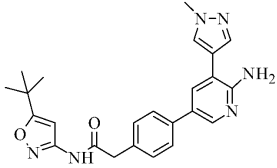
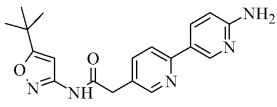
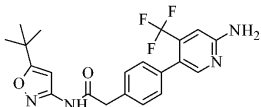
[2125] - 시간 = 0분, 10% B

[2126] - 시간 = 12분, 95% B

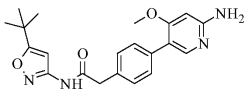
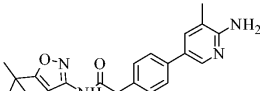
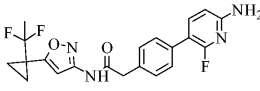
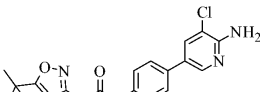
[2127] - 시간 = 14분, 95% B

[2128] - 시간 = 15분, 10% B

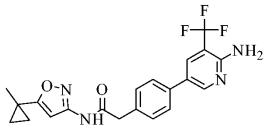
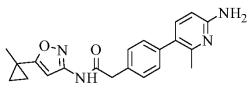
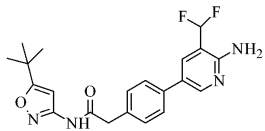
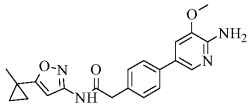
[2129] 표 1

실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
153		4.42	399 (M+H)+
154		4.61	431 (M+H)+
155		3.48	352 (M+H)+
156		7.66	419 (M+H)+

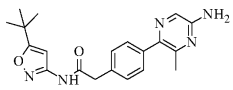
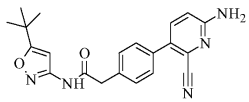
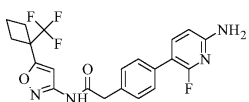
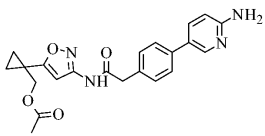
[2130]

실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
157		3.89	381 (M+H) <sup>+</sup>
158		3.78	363 (M+H) <sup>+</sup>
159		7.38	417 (M+H) <sup>+</sup>
160		6.88	383 (M+H) <sup>+</sup>

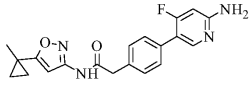
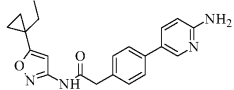
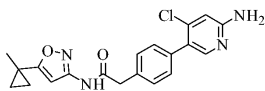
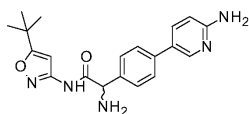
[2131]

실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
161		7.65	417 (M+H)+
162		3.68	363 (M+H)+
163		7.06	401 (M+H)+
164		4.13	379 (M+H)+

[2132]

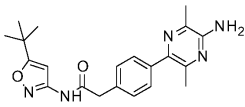
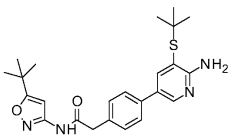
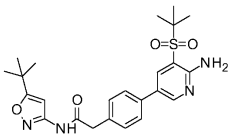
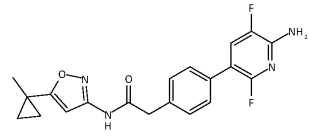
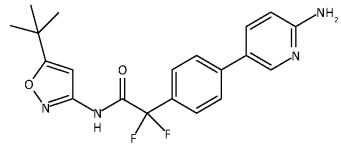
실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
165		6.08	366 (M+H)+
166		7.22	376 (M+H)+
167		8.06	435 (M+H)+
169		3.5	407 (M+H)+

[2133]

실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
170		6.44	367 (M+H)+
171		4.36	363 (M+H)+
172		5.54	383 (M+H)+
173		1.69	366 (M+H)+

[2134]

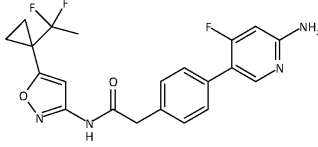
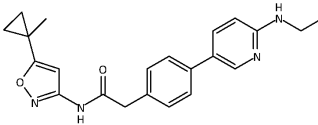
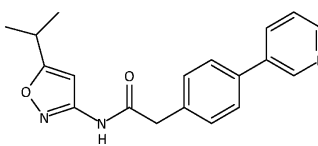
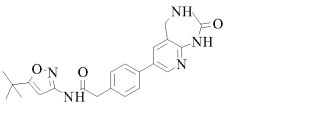
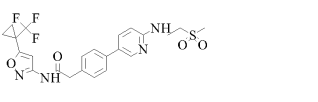


실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
174		6.19	380 (M+H) <sup>+</sup>
175		8.09	439 (M+H) <sup>+</sup>
176		8.07	471 (M+H) <sup>+</sup>
177		7.4	385 (M + H) <sup>+</sup>
178		5.1	387 (M + H) <sup>+</sup>

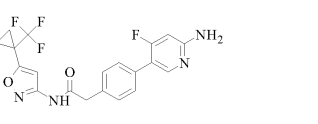
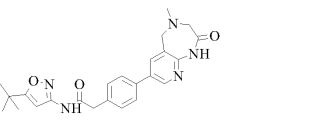
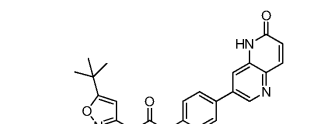
[2135]

실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
179		7.1	455 (M + H) <sup>+</sup>
180		4.9	419 (M + H) <sup>+</sup>
181		5.5	406 (M + H) <sup>+</sup>
182		3.3	367 (M + H) <sup>+</sup>
183		6.8	369 (M + H) <sup>+</sup>

[2136]

실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
184		7.1	417 (M + H) <sup>+</sup>
185		4.9	455 (M + H) <sup>+</sup>
186		3.8	337 (M + H) <sup>+</sup>
187		4.2	420 (M + H) <sup>+</sup>
188		5.6	509 (M + H) <sup>+</sup>

[2137]

실시예	구조	HPLC 체류시간	m/z
189		7.15	421 (M + H) <sup>+</sup>
190		4.8	434 (M + H) <sup>+</sup>
191		5.97	403 (M + H) <sup>+</sup>

[2138]

- [2139] 실시예 192
- [2140] M-NFS-60 세포 증식 어세이
- [2141] 본원에 개시된 화합물을 M-NFS-60 세포 증식 어세이로 시험하여 CSF1R에 대한 세포 유효성을 결정하였다. M-NFS-60은 증식 촉진을 위해 M-CSF 리간드와 CSF1R 수용체가 결합하는 마우스 단구성 세포이다. CSF1R 키나아제 활성화의 억제제는 감소된 성장 및/또는 세포 사멸의 원인이 될 것이다. 이 어세이는, 살아있는 세포 내의 알라마 블루(alar blue) 시약의 환원량을 측정하여 CSF1R 억제제로서 화합물의 유효성을 평가한다.
- [2142] 실험 첫째 날에, M-NFS-60 세포를 20ng/mL의 M-CSF(R&D 시스템)가 첨가된 10%의 FBS로 보충한 RPMI 완전 배지 (오메가 사이언티픽, Omega scientific)에 유지시켰다. 96-웰 TC-처리된 평평한 바닥 플레이트에 웰당 100  $\mu$ L의 부피에서 10,000 세포/웰로 시딩(seeding)하였다. 세포를 5%의 CO<sub>2</sub> 하에 37°C에서 밤새 배양하였다.
- [2143] 실험 둘째 날에, 9가지 상이한 농도를 갖는 화합물을 양성 대조군의 역할을 하는 조절 기준 화합물과 함께 반-로그 간격으로 셀에 첨가하였다. 최종 DMSO 농도를 0.5%, 최종 부피를 200  $\mu$ L로 유지하였다. 5%의 CO<sub>2</sub> 하에 37°C에서 72시간 동안 화합물이 첨가된 세포를 배양하였다.
- [2144] 실험 다섯째 날에, 40  $\mu$ L의 알라마 블루 시약을 각각의 웰에 첨가하고 3시간 동안 배양하였다. 알라마 블루 형광을 소프트맥스 프로(SoftMax Pro) 소프트웨어를 사용하여 560nm(여기) 및 590nm(방출)에서 판독하였다. IC<sub>50</sub> 값을 복사 평균으로서 생성하고, 이 값은 대조군에 비해 50%의 세포 증식을 억제한 시험 화합물의 농도를 나타낸다.
- [2145] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 약 20, 15, 10, 5, 1 또는 0.5  $\mu$ M 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 것을 확인하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 약 1000, 500, 300, 100, 50, 40, 30, 또는 20nM 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 것을 확인하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 약 200nM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 것을 확인하였다.
- [2146] 실시예 193
- [2147] MV4-11 세포 증식 어세이
- [2148] 본원에 개시된 화합물을 MV4-11 세포 증식 어세이로 시험하여 Flt3에 대한 세포 유효성을 결정하였다. MV4-11 세포는 키나아제 성분의 활성을 만드는 Flt3 키나아제의 막근접(juxtamembrane) 도메인 내의 ITD 돌연변이를 가져온다. Flt3 억제제의 존재 하에 MV4-11 세포의 성장 및/또는 생장이 크게 감소된다. 이 어세이는, 살아있는 세포 내의 알라마 블루 시약의 환원량을 측정하여 Flt3 억제제로서 화합물의 유효성을 평가한다.
- [2149] MV4-11 세포를 5%의 CO<sub>2</sub> 하에 37°C에서 10%의 FBS가 포함된 이스코브(Iscove) 배지(셀그로, Celgro)가 들어있는 배양기 내에서 성장시켰다. 세포 밀도는 1e5와 8e5 세포/mL 사이로 유지시켰다.
- [2150] 실험 첫째 날에, 셀을 수확하고, 4°C에서 5분 동안 500g으로 회전시키고, 상등액을 빨아들이고, 세포를 0.5%의 FBS가 포함된 이스코브 배지에서 재현탁시켰다. 세포 밀도를 7.5e5로 유지시켜 세포의 최대 생존 값을 성취하였다. 재현탁된 세포를 5%의 CO<sub>2</sub>에서 37°C에서 밤새 배양하였다.
- [2151] 실험 둘째 날에, 세포를 0.5%의 FBS가 포함된 이스코브 배지를 사용하여 6.4e5로 희석시켰다. 100  $\mu$ L의 세포 현탁액(64,000개의 세포)을 96-웰 TC-처리된 플레이트의 각각의 웰에 분획하였다. 9가지 상이한 농도를 갖는 화합물을 양성 대조군의 역할을 하는 조절 기준 화합물과 함께 반-로그 간격으로 셀에 첨가하였다. 최종 DMSO 농도를 0.5%, 최종 부피를 200  $\mu$ L로 유지하였다. 그 후에, 세포를 37°C에서 5%의 CO<sub>2</sub> 하에 3일 동안 배양하였다.
- [2152] 실험 다섯째 날에, 40  $\mu$ L의 알라마 블루 시약을 각각의 웰에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 배양하였다. 알라마 블루 형광을 소프트맥스 프로 소프트웨어를 사용하여 560nm(여기) 및 590nm(방출)에서 판독하였다. IC<sub>50</sub> 값을 복제 평균으로서 생성하고, 이 값은 음성 대조군에 비해 50%의 세포 증식을 억제한 시험 화합물의 농도를 나타낸다.
- [2153] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 약 20, 15, 10, 5, 1 또는 0.5  $\mu$ M 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 약 1000, 500, 300, 100, 50, 40, 30, 또는

20nM 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 약 200nM 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 표 2 및 3에 제시된 바와 같은 IC<sub>50</sub> 값을 갖는다.

[2154] 실시예 194

[2155] 키나아제의 패널에 대한 화합물의 선택도 및 결합 상수(K<sub>d</sub>)를 결정하기 위한 경쟁 결합 어세이

[2156] 본원에 사용된 경쟁 결합 어세이는 문헌[Fabian et al., *Nature Biotechnology* **2005**, 23, 329-336]에 기재된 바와 같이 발전되고, 증명되고, 수행되었다. 키나아제를 T7 파지에 융합(문헌[Fabian et al. 또는 WO 04/015142]참조)시킴으로써 생성하거나, 다르게는 키나아제가 HEK-293 세포에 발현되고, 순차적으로 PCR 검출을 위하여 DNA에 태깅되었다(문헌[WO 08/005310]참조). 결합 어세이에서, 스트렙타비딘(streptavidin)-코팅된 자기 비드를 바이오틴화된 친화성 리간드로 30분 동안 실온에서 처리하여 친화성 수지를 생성하였다. 리간드된 비드가 과량의 바이오틴을 저해하고, 저해 완충 용액(시블록(피어스), SeaBlock(Pierce), 1% BSA, 0.05% Tween 20, 1mM DTT)로 세척하여 미부착된 리간드를 제거하고, 비-특이적 결합을 감소시켰다. 결합 반응은 1×결합 완충 용액(20%의 시블록, 0.17×PBS, 0.05% Tween 20, 6mM DTT) 중의 키나아제, 리간드된 친화성 비드 및 시험 화합물을 합하여 수행하였다. 시험 화합물을 DMSO 중의 100×스톡으로써 제조하고, 수성 환경 내로 희석하였다. K<sub>ds</sub>를 11.3배 연속 희석을 사용하여 결정하였다. DMSO 또는 대조 화합물을 첨가하여 시험 화합물이 부족한 어세이를 조절하였다. 제 1 스크린 어세이를 최종 부피가 20 내지 40 μL인 폴리프로필렌 384-웰 플레이트에서 수행하지만, K<sub>d</sub> 측정은 최종 부피가 135 μL인 폴리스티렌 96-웰 플레이트에서 수행하였다. 어세이 플레이트를 1시간 동안 실온에서 흔들어주면서 배양해 결합 반응이 평형에 도달하고, 친화성 비드를 세척 완충 용액(1×PBS, 0.05% Tween 20)으로 광범위하게 세척하여 미결합된 단백질을 제거하였다. 그 후에, 비드를 용리 완충 용액(1×PBS, 0.05% Tween 20, 0.5 μM 비-바이오틴화된 친화성 리간드)으로 재현탁시키고, 실온에서 30분 동안 흔들어주면서 배양하였다. 용리액에 키나아제 농도를 정량적 PCR로 측정하였다.

[2157] 선택도 스코어(S10)는 키나아제 패널에 대한 화합물의 선택도를 정량적으로 측정하는 것이다. 화합물에 10 미만의 대조군(DMSO) 퍼센트를 갖는 키나아제의 수를 시험된 별개의 키나아제(돌연변이 변종 제외)의 총 수로 나누어 S10을 계산하였다. 대조군의 퍼센트(POC)는, 대조군 화합물의 신호(POC는 0)에서 시험 화합물의 신호를 뺀 값을, DMSO(POC는 100)의 신호에서 대조군 화합물의 신호를 뺀 값으로 나누어 계산하였다. 본원에 개시된 화합물에서, 별개의 359 또는 386 키나아제 중 어느 하나를 함유한 키나아제 패널 내의 10 μM의 농도를 갖는 화합물을 시험하여 S10 스코어를 획득하였다.

[2158] 하나의 실시양태에서는, 본원에 제공된 화합물이 CSF-1R 키나아제에 대한 약 20 μM 이하의 K<sub>ds</sub>값을 갖는 것이 발견되었다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 CSF-1R 키나아제에 대한 약 10, 5, 3, 1, 0.5, 0.1 또는 0.01 μM 미만의 K<sub>ds</sub>를 갖는 것을 발견하였다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 CSF-1R 키나아제에 대한 약 100, 50, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1nM 미만의 K<sub>ds</sub>를 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 CSF-1R 키나아제에 대한 약 1nM 이하의 K<sub>ds</sub>를 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 표 2 및 3에 제시된 바와 같은 CSF-1R 키나아제에 대한 K<sub>ds</sub>를 갖는다.

[2159] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 FLT3 키나아제에 대한 약 1000, 500, 100, 50, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1nM 미만의 K<sub>ds</sub>를 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 FLT3 키나아제에 대한 약 5, 1 또는 0.5nM 이하의 K<sub>ds</sub>를 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 표 2 및 3에 제시된 바와 같은 FLT3 키나아제에 대한 K<sub>ds</sub>를 갖는다.

[2160] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 KIT 키나아제에 대한 약 1000, 500, 100, 50, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1nM 미만의 K<sub>ds</sub>를 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 KIT 키나아제에 대한 약 5, 1 또는 0.5nM 이하의 K<sub>ds</sub>를 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 표 2 및 3에 제시된 바와 같은 KIT 키나아제에 대한 K<sub>ds</sub>를 갖는다.

[2161] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 약 0.3, 0.2, 0.1, 0.05, 0.01 또는 0.005 미만의 S10 스코어를 갖는 것을 발견하였다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 표 2 및 3에 제시된 바와 같은 S10 스코어를 갖는다.

[2162] 표 2 및 3에서 약어는 하기와 같다.

[2163] FLT3 kd(nM): A는 1nM 이하; B는 1 초과 내지 10nM 이하; C는 10 초과 내지 100nM 이하

[2164] KIT kd(nM): A는 1nM 이하; B는 1 초과 내지 10nM 이하; C는 10 초과 내지 100nM 이하

[2165] CSF-1R Kd(nM): A는 10nM 이하; B는 10 초과 내지 100nM 이하; C는 100 초과 내지 500nM 이하

[2166] ND는 데이터 없음 및 NA는 활성 없음

[2167] FLT3 세포 증식 어세이(MV4-11) IC<sub>50</sub>(nM): A는 1nM 이하; B는 1 초과 내지 10nM 이하; C는 10 초과 내지 100nM 이하; D는 100 초과 500nM 이하; ND는 데이터 없음 및 NA는 활성 없음

[2168] S 스코어 10 μM(359 또는 386 패널): A는 0.1nM 이하; B는 0.1 초과 내지 0.2nM 이하; C는 0.2 초과 내지 0.5nM 이하; 및 ND는 데이터 없음.

[2169] 표 2

실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이: IC <sub>50</sub>		
44	A	B	A	A	B	ND
45	A	A	A	NA	B	ND

[2170]

실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이:IC <sub>50</sub>		
45	A	A	A	B	B	ND
46	B	A	B	C	A	ND
47	B	B	B	C	A	ND
48	B	B	A	-	A	ND
49	A	A	A	A	B	ND
50	B	A	A	A	B	ND
1	A	A	A	A	A	A
2	A	B	A	A	B	ND
51	C	B	C	-	A	ND
3	A	A	A	A	A	ND
52	A	A	A	B	B	ND
53	A	A	A	B	B	ND
54	A	A	A	C	A	ND
55	B	A	A	D	A	ND
4	B	B	A	B	B	ND
5	A	B	A	A	B	ND
56	A	B	A	C	A	ND
6	B	B	B	B	A	ND

[2171]



실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이: IC <sub>50</sub>		
57	A	A	A	C	A	ND
58	A	A	A	B	B	ND
7	A	A	A	B	A	ND
8	B	B	A	NA	A	ND
9	B	B	A	C	A	ND
59	A	A	A	B	B	ND
10	B	B	A	D	A	ND
11	A	B	A	B	A	ND
12	B	B	A	B	A	ND
13	B	B	B	C	B	ND
60	A	B	A	C	B	ND
14	A	A	A	A	B	ND
15	B	B	B	C	B	ND
16	A	A	B	B	B	ND
17	A	A	A	B	A	ND
18	A	B	A	A		A
18	B	B	A	A	A	ND
19	B	B	B	NA	A	ND

[2172]

실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이:IC <sub>50</sub>		
20	A	B	A	B	B	ND
21	A	A	A	B	B	ND
22	A	A	A	A	B	ND
23	A	B	A	C	A	ND
24	A	B	A	B	A	ND
61	A	A	A	C	A	ND
62	B	B	B	D	A	ND
63	A	A	A	C	B	ND
64	A	A	A	C	B	ND
65	A	A	A	C	B	ND
25	A	A	B	D	A	ND
26	A	A	A	D	A	ND
66	B	A	A	D	A	ND
67	B	A	B	C	A	ND
27	A	A	A	C	ND	ND
28	A	A	A	A	ND	ND
29	A	A	A	B	ND	ND
30	B	A	B	C	ND	ND

[2173]

실시예	결합 어레이:			세포 어레이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어레이: FLT3 Kd	결합 어레이: KIT Kd	결합 어레이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어레이:IC <sub>50</sub>		
31	A	A	A	C	ND	ND
32	A	A	A	B	ND	ND
33	A	A	A	A	ND	ND
34	A	A	A	A	ND	ND
35	A	B	A	A	ND	ND
36	A	A	A	B	ND	ND
37	A	A	A	B	ND	ND
38	B	A	A	C	ND	ND
39	A	B	A	B	ND	ND
40	A	A	A	B	ND	ND
41	A	A	A	B	ND	ND
42	B	A	A	C	ND	ND
43	A	A	A	B	ND	ND
68	B	B	A	C	ND	ND
69	B	A	A	C	ND	ND
70	B	B	A	A	ND	ND
71	B	C	B	C	ND	ND
72	A	B	A	A	ND	ND

[2174]

실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이: IC <sub>50</sub>		
73	A	B	A	A	ND	A
73	A	B	A	A	ND	ND
74	A	B	A	A	ND	ND
75	A	B	A	A	ND	ND
76	A	A	A	B	ND	ND
77	A	B	A	B	ND	ND
78	A	B	A	A	ND	ND
78	A	B	A	-	ND	B
79	A	B	A	A	ND	ND
80	A	A	A	B	ND	ND
81	B	B	A	C	ND	ND
82	B	B	B	D	ND	ND
83	A	B	A	C	ND	ND
84	A	B	A	A	ND	ND
85	A	B	A	A	ND	ND
86	A	B	B	C	ND	ND
87	A	B	B	C	ND	ND
88	A	B	B	B	ND	ND

[2175]

실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이: IC <sub>50</sub>		
89	A	B	A	B	ND	ND
90	B	B	B	D	ND	ND
91	A	B	B	B	ND	A
92	A	B	A	B	ND	B
93	B	B	A	A	ND	C
94	B	B	A	A	ND	B
95	A	B	A	A	ND	A
96	A	A	A	B	ND	B
97	B	B	A	B	ND	A
98	B	B	A	C	ND	A
99	A	B	A	B	ND	A
100	A	A	A	B	ND	A
101	A	A	A	B	ND	A
102	A	B	A	A	ND	B
103	A	A	A	A	ND	A
104	A	A	A	C	ND	A
105	A	A	A	B	ND	B
106	A	A	A	B	ND	A

[2176]

실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이: IC <sub>50</sub>		
107	A	B	A	B	ND	A
108	A	B	A	B	ND	A
109	A	B	A	A	ND	B
110	A	B	A	A	ND	B
111	A	A	A	A	ND	A
112	A	B	A	B	ND	A
113	A	B	A	A	ND	B
114	A	A	A	A	ND	C
115	B	B	A	A	ND	B
116	A	B	A	A	ND	B
117	A	B	A	A	ND	B
118	A	A	A	C	ND	A
119	A	B	A	A	ND	A
120	A	B	A	B	ND	B
121	B	B	B	A	ND	A
122	B	C	C	C	ND	A
123	A	B	A	A	ND	B
124	A	B	A	A	ND	B

[2177]

실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이: IC <sub>50</sub>		
125	A	A	A	A	ND	A
126	A	B	B	C	ND	A
127	A	B	A	A	ND	B
128	A	B	A	B	ND	B
129	C	C	NA	D	ND	A
130	A	B	A	A	ND	A
131	B	C	NA	D	ND	A
132	A	B	A	B	ND	A
133	A	B	A	A	ND	B
134	A	A	A	B	ND	A
135	A	B	A	B	ND	B
136	A	B	A	A	ND	B
137	A	B	B	A	ND	A
138	A	A	A	A	ND	B
139	A	B	A	A	ND	B
140	A	B	A	C	ND	A
141	B	B	B	B	ND	B
142	A	B	A	A	ND	A

[2178]



실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이:IC <sub>50</sub>		
143	A	A	A	B	ND	A
144	A	A	A	A	ND	B
145	A	B	A	C	ND	A
146	A	A	A	B	ND	A
147	B	B	A	A	ND	B
148	A	A	A	B	ND	A
149	A	A	A	B	ND	B
150	A	B	A	B	ND	A
151	A	C	A	B	ND	B
152	A	B	A	A	ND	A
153	A	B	A	A	ND	B
154	A	B	B	B	ND	C
155	A	A	C	C	ND	A
156	A	B	B	C	ND	A
157	A	B	B	B	ND	A
158	A	A	A	B	ND	A
159	B	B	A	A	ND	A
160	A	A	A	A	ND	B

[2179]

실시예	결합 어세이:			세포 어세이:	키나아제 특이성: S(10)-359 패널	키나아제 특이성: S(10)-386 패널
	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이: KIT Kd	결합 어세이: CSF-1R Kd	MV4-11 세포 증식 어세이: IC <sub>50</sub>		
161	A	B	A	A	ND	B
162	A	A	A	C	ND	A
163	A	B	A	A	ND	B
164	A	A	A	B	ND	B
165	A	B	B	C	ND	A
166	A	B	B	C	ND	A
167	A	B	A	A	ND	A
169	A	B	A	C	ND	ND
170	A	B	A	B	ND	ND
171	A	B	A	A	ND	ND
172	A	A	A	B	ND	ND
173	B	C	NA	D	ND	ND
174	A	B	C	C	ND	ND
175	B	C	C	C	ND	ND
176	A	B	NA	C	ND	ND

[2180]

[2181]

표 3

실시예	결합 어세이: FLT3 Kd	결합 어세이:KIT Kd	결합 어세이: CSF1R Kd	결합 어세이: MV4-11 세포 증식 어세이: IC <sub>50</sub>
177	A	B	A	A
178	A	B	A	B
179	A	B	C	B
180	C	NA	NA	NA
181	B	C	B	B
182	B	B	B	B
183	A	B	A	A
184	A	B	A	A
185	A	A	A	B
186	A	A	A	A
187	A	B	B	C
188	ND	B	B	A
189	ND	B	A	A
190	B	B	C	C
191	ND	ND	ND	B

[2182]

- [2183] 상기 기재된 실시양태는 단지 예시적이고, 당업자들은 단지 일반적 실험을 사용하여, 특정 화합물, 물질 및 절차의 많은 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물들 모두 첨부된 청구 대상의 범위 내에 들며 첨부된 특허청구범위에 포함된다고 간주된다.
- [2184] 당업자들에게 본 개시내용의 변형이 명백할 것이므로, 청구 주제는 단지 첨부된 특허청구범위에 의해서만 한정되는 것으로 간주된다.