



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0006833
(43) 공개일자 2025년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 213/40 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) C07D 261/16 (2006.01)
C07D 307/85 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/423 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7033402
(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064984
(87) 국제공개번호 WO 2023/192817
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
63/324,619 2022년03월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아이소스테릭스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94070, 산 카를로스, 237 클리프턴 애비뉴
(72) 발명자
라이 루파
미국, 캘리포니아 94070, 산 카를로스, 237 클리프턴 애비뉴, 씨/오 아이소스테릭스, 인코포레이티드
부레스 마크
미국, 캘리포니아 94070, 산 카를로스, 237 클리프턴 애비뉴, 씨/오 아이소스테릭스, 인코포레이티드
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 99 항

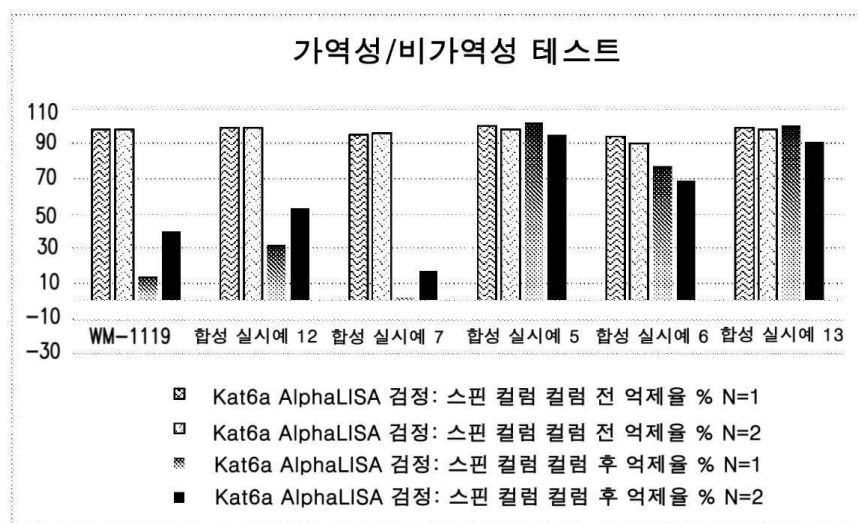
(54) 발명의 명칭 라이신 아세틸 전이효소의 MYST 계열의 억제제

(57) 요약

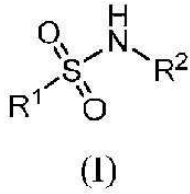
본원에는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법 및 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체가 본원에 설명된다. 화학식 (I)의 화합물은 MYST 계열의 라이신 아세틸전이효소(KAT) 억제제로서 암과 같은 과증식성 질병, 장애 또는 상태의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다. 특히, 화학식

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



(I)의 화합물은 암에서 자주 돌연변이, 과발현, 증폭 및/또는 전위되어 정상적인 발현, 활성 및 기능을 변경하는 효소인 KAT6A 및 KAT6B의 억제에 유용하다. 약제학적 조성물의 제조 또는 암 치료에 있어서 화학식 (I)의 화합물의 용도가 추가로 설명되며, 본원에는 다른 항암제와 조합으로 암을 치료하기 위한 용도도 포함된다.



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07D 213/40 (2013.01)
C07D 233/64 (2013.01)
C07D 261/16 (2022.08)
C07D 307/85 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 413/06 (2013.01)
C07D 413/10 (2013.01)

(30) 우선권주장

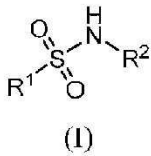
63/324,624	2022년03월28일	미국(US)
63/476,826	2022년12월22일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물:

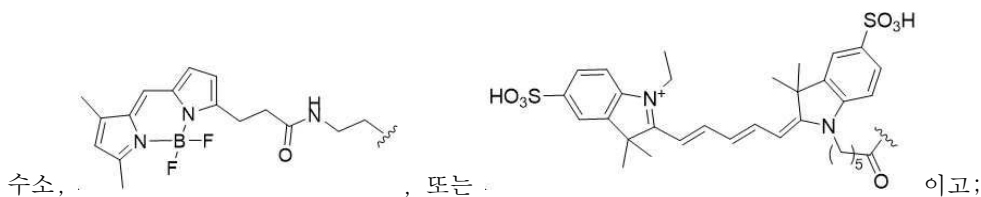


R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 -사이클로알킬; C_3 - C_8 -사이클로알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 -사이클로알킬- C_1 - C_6 알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐- C_1 - C_6 알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 나프틸; 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

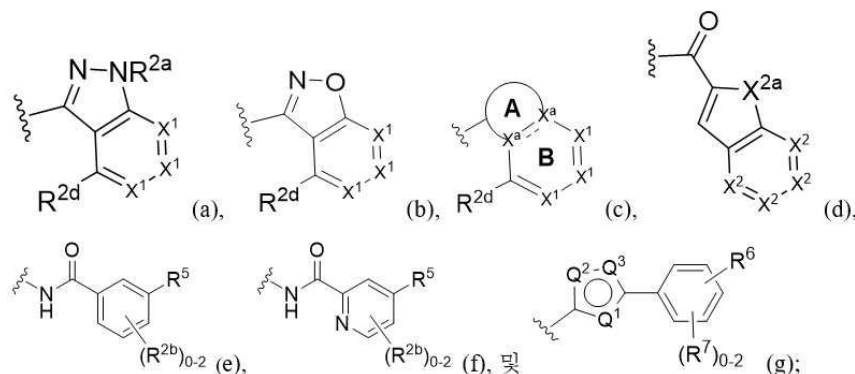
각 R^{1a} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알콕시, 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^{1b} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 하이드록시알킬옥시, -O-알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, -O-알킬렌-C(O)OR^{1b1}, -O-알킬렌-O-알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, -O-알킬렌-C(O)-N $\begin{smallmatrix} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{smallmatrix}$ NR^{1b4}, 시아노, $-(CH_2)_{0-2}C(O)-OR^{1b1}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b1}R^{1b2}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}C(O)R^{1b3}$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

R^{1b1} 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고; R^{1b2} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이며; R^{1b3} 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고; 그리고 R^{1b4} 는



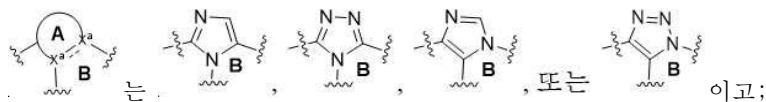
R^2 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:



R^{2a} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

각 R^{2b} 는 독립적으로 수소, 할로, $-(CH_2)_{0-2}OH$, C_1 - C_3 알킬, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이고;

각 R^{2e} 는 독립적으로 수소, $-OH$, 할로, C_1 - C_6 알킬, 할로- C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로- C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이며;



여기서, 고리 (a), (b), 및 (c)의 경우

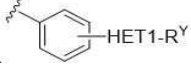
하나의 X^1 은 CR^3 이고 다른 X^1 은 N 및 CR^{2b} 로부터 독립적으로 선택되고;

R^{2d} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시이고;

R^3 은 $-(CH_2)_{0-2}Y$ 또는 $-(CH_2)_{0-2}L-Y$ 이고;

L은 $-L^1-L^2-L^3$ -이고, 여기서 L^1 , L^2 및 L^3 은 각각 독립적으로 결합, $-CRR-$, 0, $S(O)_{0-2}$, $C(O)$ 또는 NR이고, 여기서 각 R은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

Y는 R^Y 로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴이거나; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; Y는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; Y는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 4

원 내지 9원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이거나; Y는  이거나; Y는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}R^Y$ 이거나; 또는 Y는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^Y$ 이며;

R^Y 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)NR^{3b}R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬; $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}(C_1-C_6$ 알킬렌 $)NR^{3b1}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}(C_1-C_6$ 알킬렌 $)NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)(C_1-C_6$ 알킬렌 $)NR^{3b1}C(O)R^{3a}$, 또는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)(C_1-C_6$ 알킬렌 $)NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$ 이고,

R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 은 (i), (ii) 또는 (iii)으로부터 선택되고:

(i) R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 플루오로알콕시로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 C_1 - C_6 알킬로서, 이들 각각은 할로, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 알콕시, 시아노, C_3 - C_8 사이클로알킬 또는 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환됨; C_2 - C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2 - C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2 - C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3 - C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3$ - C_8 사이클로알킬; C_2 - C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로

치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜; 플루오로피리딜; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택됨; 또는

(ii) R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 하나는 그룹 a): 수소; C_1 - C_6 알킬; 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 C_1 - C_6 알킬로서, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{3-8} 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환됨; C_2 - C_6 알케닐; C_3 - C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2 - C_6 알키닐; 스피로사이클로알킬; 피리딜; 피리미디닐; 및 페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택됨; 또는

(iii) R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬임;

R^{3c} 는 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 R^{3d} 는 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{3c} 및 R^{3d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원의 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이고; 그리고 HET1은 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬이고;

여기서, 고리 (d)의 경우,

X^{2a} 는 O 또는 S이고;

하나의 X^2 는 CR^4 이고 다른 X^2 는 N 및 CR^{2b} 로부터 독립적으로 선택되고;

R^4 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^{4b}R^{4a}$,

$-NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$, $-C(O)-HET1-NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬(바람직하게는, 여기서 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬은 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬 고리 내 탄소를 통해 고리 (d)에 부착됨); 또는 $-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$ 이고;

R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 은 (i), (ii) 및 (iii)으로부터 선택되고:

(i) R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 할로로 치환된 알킬; 시아노로 치환된 C_1 - C_6 알킬; C_2 - C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2 - C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2 - C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3 - C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2 - C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜; 플루오로피리딜; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택됨;

(ii) R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 하나는 그룹 a): 수소; 알킬; C_2 - C_6 알케닐; C_3 - C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2 - C_6 알키닐; 스피로사이클로알킬; 피리딜; 피라지닐; 피리미디닐; 및 페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택됨; 또는

(iii) R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬임;

R^{4c} 는 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬이고, 그리고 R^{4d} 는 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{4c} 및 R^{4d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원의 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2원 내지 7원의 고리 구성원은 탄소이며;

HET1은 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬이고; 그리고

HET2는 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 8원, 9원 또는 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭이며;

여기서, 고리 (e) 및 (f)의 경우,

R^5 는 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R^5 는 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R^5 는 $-C(O)N(R^{5b})Z$ 이고; R^5 는 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고; R^5 는 $-(CH_2)_{0-2}O-HET1-Z$ 이고; R^5 는 $-(CH_2)_{0-2}O-Z$ 이고;

Z는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$, $-C(O)R^{5a}$, $-S(O)_2R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-3}-C(O)NR^{5b}R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{5b1}C(O)R^{5a}$, $-NR^{5b}C(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬, $-S(O)_2R^{5a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬, 또는 $-C(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬이고;

R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 은 (i), (ii) 또는 (iii)으로부터 선택되고:

(i) R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1 - C_6 알킬; C_2 - C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2 - C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2 - C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3 - C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2 - C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리디, 플루오로피리디, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고, 그리고 R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택됨;

(ii) R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 중 하나는 그룹 a): 수소; C_1 - C_6 알킬; C_2 - C_6 알케닐; C_3 - C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2 - C_6 알키닐; 스피로사이클로알킬; 피리디; 피라지닐; 피리미디닐; 및 페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택됨; 또는

(iii) R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬임;

각 R^{5c} 는 독립적으로 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬이고 R^{5d} 는 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{5c} 및 R^{5d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 나머지 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이고;

HET1은 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬이고;

여기서, 고리 (g)의 경우,

Q^1 은 CR^{Q1} , Q^2 는 N, 및 Q^3 은 O이거나; 또는 Q^1 은 CR^{Q1} , Q^2 는 O, 및 Q^3 은 N이거나; 또는 Q^1 은 S, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 N이거나; 또는 Q^1 은 N, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 O이거나; 또는 Q^1 은 O, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 N이고; 여기서 R^{Q1} 은 수소, $C(O)C_1-C_6$ 알킬, 또는 Cl임;

R^{6c} 은 Q로 치환되고 R^{2c} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{6c} 은 Q이고;

Q는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{6b}S(O)_2R^{6a}$, $-C(O)R^{6a}$, $-C(O)NR^{6b}R^{6a}$, 또는 $-C(O)R^{6a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 (i), (ii) 또는 (iii)으로부터 선택되고:

(i) R^{6a} 및 R^{6b} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{6c}R^{6d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)$ 사이클로알킬; 알킬닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{6c}R^{6d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜, 플루오로피리딜, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{6a} 및 R^{6b} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨;

(ii) R^{6a} 및 R^{6b} 중 하나는 그룹 a): C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)$ 사이클로알킬; 알킬닐; 스피로사이클로알킬; 피리딜; 피라지닐; 피리미디닐; 및 페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{6a} 및 R^{6b} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨; 또는

(iii) R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 독립적으로 수소, 및 C_1-C_6 알킬임;

R^{6c} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고 R^{6d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{6c} 및 R^{6d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2개 내지 7개 고리 구성원은 탄소이고; 그리고

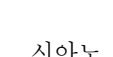
각 R^7 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬임.

청구항 2

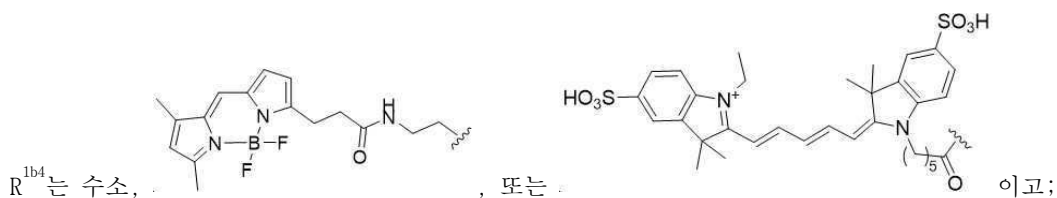
제1항에 있어서,

R^{1a} 는 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 -사이클로알킬; C_3-C_8 -사이클로알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 -사이클로알킬- C_1-C_6 알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐- C_1-C_6 알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 나프틸; 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

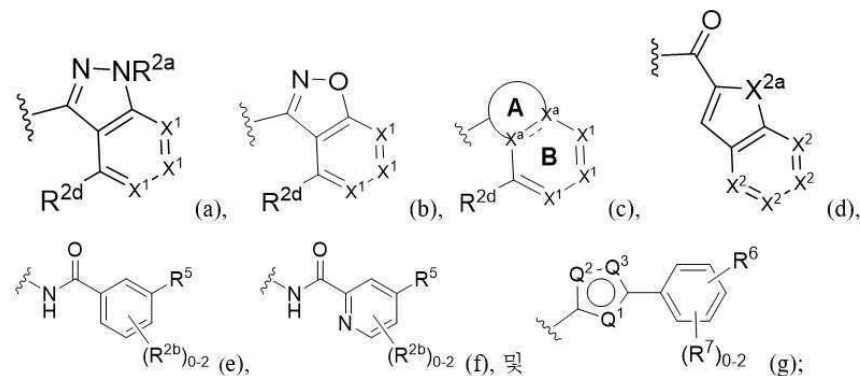
각 R^{1a} 는 수소, 할로, C_1-C_6 알콕시, 및 C_3-C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^{1b} 는 수소, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시알킬옥시, $-O$ -알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, $-O$ -알킬렌- $C(O)OR^{1b1}$, $-O$ -알킬렌- O -알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, $-O$ -알킬렌- $C(O)-N$ - NR^{1b4} , 시아노, $-(CH_2)_{0-2}C(O)-OR^{1b1}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b2}R^{1b3}$, $-(CH_2)_{0-2}NRC(O)R$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, 및 C_3-C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

R^{1b1} 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^{1b2} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고 R^{1b3} 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고



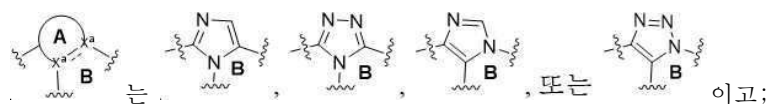
R^2 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:



R^{2a} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

각 R^{2b} 는 독립적으로 수소, 할로, $-(CH_2)_{0-2}OH$, C_1 - C_3 알킬, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이고;

각 R^{2e} 는 독립적으로 수소, 할로, $-OH$, C_1 - C_6 알킬, 할로- C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로- C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이며;



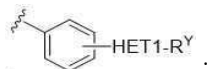
여기서, 고리 (a), (b), 및 (c)의 경우

하나의 X^1 은 CR^3 이고 다른 X^1 은 N 및 CR^{2b} 로부터 독립적으로 선택되고;

R^{2d} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시이고;

R^3 은 $-(CH_2)_{0-2}Y$ 이고;

Y 는 R^Y 로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y 는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y 는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 바이사이클릭 헤테로아릴; Y 는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 9원 바이사이클릭 헤테로아릴; Y 는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 10원 바이사이클릭 헤테로아릴; Y 는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; Y 는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 4원 내지 9원 모노사이클릭 또는

바이사이클릭 헤테로사이클로알킬; Y 는 ; Y 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}R^Y$; 또는 Y 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^Y$ 이며;

R^Y 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)NR^{3b}R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}C(O)R^{3a}$, 또는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$, 또는 $-C(O)R^{3a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; 플루오로알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 이들 각각은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 시아노, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환됨; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{3c}R^{3d}$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{3c}R^{3d}$; $\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$; $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리디닐; 플루오로피리디닐; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고

R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^{3c} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R^{3d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{3c} 및 R^{3d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원의 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이며;

HET1은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

여기서, 고리 (d)의 경우,

X^{2a} 는 O 또는 S이고;

하나의 X^2 는 CR^4 이고 다른 X^2 는 N 및 CR^{2b} 로부터 독립적으로 선택되고;

R^4 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^{4b}R^{4a}$, $-\text{NR}^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-C(O)-\text{HET1}-C(O)R^{4a}$, $-C(O)-\text{HET1}-NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-\text{HET1}-C(O)R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬(바람직하게는, 여기서 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 고리 내 탄소를 통해 고리 (d)에 부착됨); 또는 $-(CH_2)_{0-2}\text{HET2}-C(O)R^{4a}$ 이고;

R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 할로로 치환된 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{4c}R^{4d}$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{4c}R^{4d}$; $\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$; $\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리디닐; 플루오로피리디닐; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고

R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^{4c} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R^{4d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{4c} 및 R^{4d} 는 이들이 부착된 질

소와 함께 3원 내지 8원의 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2원 내지 7원의 고리 구성원은 탄소이며;

HET1은 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고; 그리고

HET2는 1개 또는 2개의 R^{2e}로 선택적으로 치환되는 8원, 9원 또는 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭이며;

여기서, 고리 (e) 및 (f)의 경우,

R⁵는 Z로 치환되고 R^{2e}로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R⁵는 Z로 치환되고 R^{2e}로 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R⁵는 -C(O)N(R^{5b})Z이고; R⁵는 Z로 치환되고 R^{2e}로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고; R⁵는 -(CH₂)₀₋₂O-HET1-Z이고; R⁵는 -(CH₂)₀₋₂O-Z이고;

Z는 -(CH₂)₀₋₃NR^{5b}C(O)R^{5a}, -(CH₂)₀₋₂NR^{5b}S(O)₂R^{5a}, -C(O)R^{5a}, -S(O)₂R^{5a}, -(CH₂)₀₋₃-C(O)NR^{5b}R^{5a}, -(CH₂)₀₋₃NR^{5b}(C₁-C₆알킬렌)NR^{5b1}C(O)R^{5a}, -NR^{5b}C(O)R^{5a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬, -S(O)₂R^{5a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬, 또는 -C(O)R^{5a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고;

R^{5a}, R^{5b} 및 R^{5b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 C₁-C₆알킬; C₂-C₆알케닐; 시아노로 치환된 C₂-C₆알케닐; 할로로 치환된 C₂-C₆알케닐; -CH=CH-CH₂-NR^{5c}R^{5d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; C₃-C₈사이클로알케닐; -C(O)-C₃-C₈사이클로알킬; C₂-C₆알키닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{5c}R^{5d}; CH≡CH-CH₂-OH; CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리디, 플루오로피리디, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고

R^{5a}, R^{5b} 및 R^{5b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C₁-C₆알킬로부터 선택되고;

각 R^{5c}는 독립적으로 수소, 또는 C₁-C₆알킬이고 R^{5d}는 수소, 또는 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R^{5c} 및 R^{5d}는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 나머지 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이고;

HET1은 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고;

여기서, 고리 (g)의 경우,

Q¹은 CR^{Q1}, Q²는 N, 및 Q³은 O이거나; 또는 Q¹은 CR^{Q1}, Q²는 O, 및 Q³은 N이거나; 또는 Q¹은 S, Q²는 N, 및 Q³은 N이거나; 또는 Q¹은 N, Q²는 N, 및 Q³은 O이거나; 또는 Q¹은 O, Q²는 N, 및 Q³은 N이고; 여기서 R^{Q1}은 수소, C(O)C₁-C₆알킬, 또는 Cl이고;

R⁶은 Q로 치환되고 R^{2e}로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R⁶은 Q이고;

Q는 -(CH₂)₀₋₃NR^{6b}C(O)R^{6a}, -(CH₂)₀₋₂NR^{6b}S(O)₂R^{6a}, -C(O)R^{6a}, -C(O)NR^{6b}R^{6a}, 또는 -C(O)R^{6a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고;

R^{6a} 및 R^{6b} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 C₁-C₆알킬; C₂-C₆알케닐; 시아노로 치환된 C₂-C₆알케닐; 할로로 치환된 C₂-C₆알케닐; -CH=CH-CH₂-NR^{6c}R^{6d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; C₃-C₈사이클로알케닐; -C(O)사이클로알킬; 알키닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{6c}R^{6d}; CH≡CH-CH₂-OH; CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리디, 플루오로피리디, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고;

R^{6a} 및 R^{6b} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^{6c} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고 R^{6d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{6c} 및 R^{6d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2개 내지 7개 고리 구성원은 탄소이고; 그리고

각 R^7 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1 은 C_3-C_8 -사이클로알킬알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 -사이클로알킬알킬, 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 4

제2항에 있어서, R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 -사이클로알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 5

제2항에 있어서, R^1 은 C_3-C_8 -사이클로알킬알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 -사이클로알킬알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 6

제2항에 있어서, R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 7

제2항에 있어서, R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐- C_1-C_6 알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 8

제2항에 있어서, R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 나프틸인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 9

제2항에 있어서, R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{1a} 가 독립적으로 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

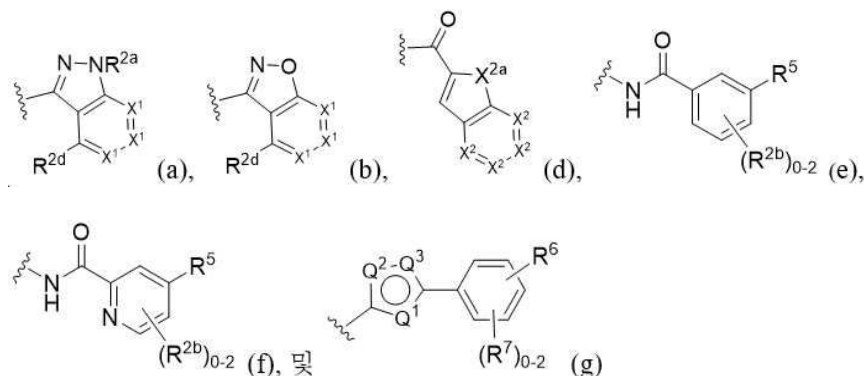
청구항 11

제2항, 제3항, 및 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{1b} 가 수소, 할로 (일부 실시양태에서, 플루오

로), $-C(O)OH$, $-C(O)(OCH_3)$, C_1-C_6 알킬 (일부 실시양태에서, 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 이소프로필), 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

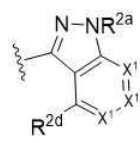
청구항 12

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 다음으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물:



청구항 13

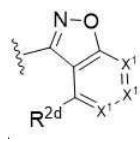
제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



(a)인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 14

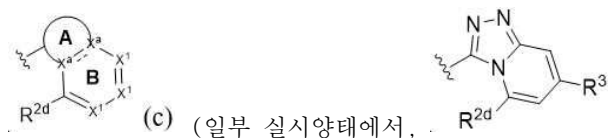
제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



(b)인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 15

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



(c) (일부 실시양태에서,)인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 16

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a} 가 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 17

제2항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2d} 가 C_1-C_3 알콕시 (선택적으로 메톡시)인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 18

제2항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{2b} 가 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 19

제2항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 X^1 이 CR^3 (선택적으로, R^{2d} 에 대해 메타 위치에서)이고, 하나의 X^1 은 N이고, 다른 X^1 은 CR^{2b} (일부 실시양태에서, CH)인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 20

제2항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 X^1 이 CR^3 (선택적으로, R^{2d} 에 대해 메타 위치에서)이고, 다른 X^1 은 CH인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 21

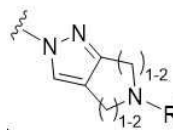
제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 $-(CH_2)-Y$ 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 22

제2항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 $-(CH_2)-L-Y$ 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 23

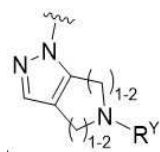
제2항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 R^Y 에 의해 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y가 R^Y 에 의해 치환된 피라졸릴; Y가 R^Y 에 의해 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 Y가



인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 24

제2항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 R^Y 에 의해 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y가 R^Y 에 의해 치환된 피라졸릴; Y가 R^Y 에 의해 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 Y가



인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 25

제2항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{3b} 및 R^{3b1} 이 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 26

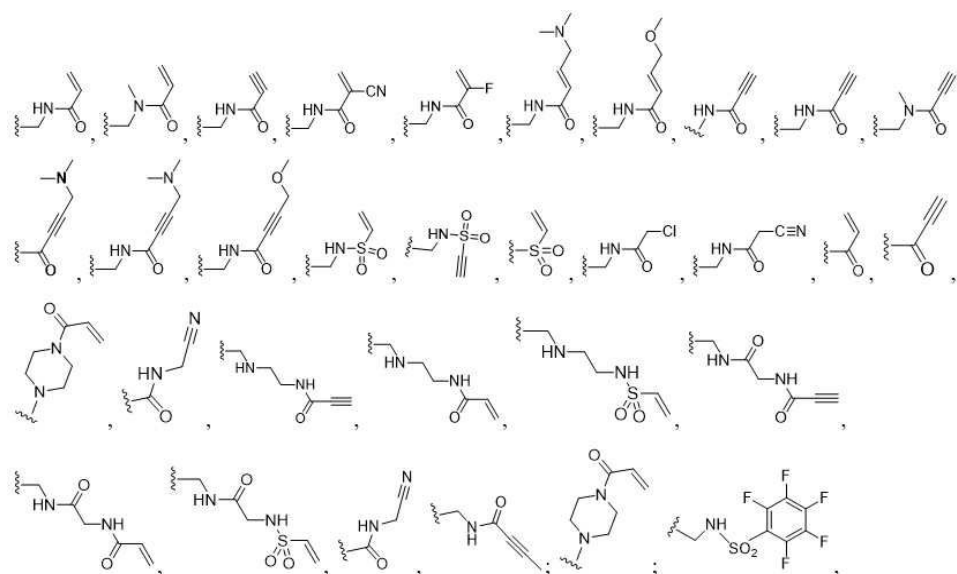
제2항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^Y 가 $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-2}NHS(O)_2R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_1-C_6\text{알킬렌})NHC(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_1-C_6\text{알킬렌})NHS(O)_2R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NHC(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NHS(O)_2R^{3a}$, 또는 $-C(O)R^{3a}$ 에 의해 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택되는 것인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

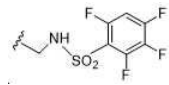
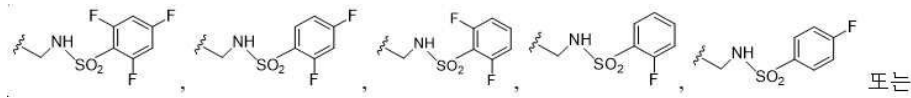
청구항 27

제2항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3a} 가 $-CH_2(\text{할로})$; $-(CH_2)_{1-2}CN$; $-CH_2OCH(CF_3)_2$; $-CH_2O(\text{트리플루오로페닐})$; $-CH_2O(\text{테트라플루오로페닐})$; $-CH_2O(\text{할로}, C_{1-6}\text{알킬}, C_{2-6}\text{알케닐}, C_{1-6}\text{알콕시}, \text{시아노}, C_{3-8}\text{사이클로알킬 또는 } C_{3-8}\text{헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1-3개 치환체에 의해 선택적으로 치환되는, 이속사졸릴})$; $-CH_2O(\text{할로}, C_{1-6}\text{알킬}, C_{2-6}\text{알케닐}, C_{1-6}\text{알콕시}, \text{시아노}, C_{3-8}\text{사이클로알킬 또는 } C_{3-8}\text{헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1-3개 치환체에 의해 선택적으로 치환되는, 피리미디닐})$; $-CH_2O(\text{할로}, C_{1-6}\text{알킬}, C_{2-6}\text{알케닐}, C_{1-6}\text{알콕시}, \text{시아노}, C_{3-8}\text{사이클로알킬 또는 } C_{3-8}\text{헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1-3개 치환체에 의해 선택적으로 치환되는, 피리딜})$; $C_2-C_6\text{알케닐}$; 시아노에 의해 치환되는 $C_2-C_4\text{알케닐}$ (일부 실시양태에서, $-C(CN)(=CH_2)$); 할로에 의해 치환되는 $C_2-C_4\text{알케닐}$ (일부 실시양태에서, 플루오로에 의해 치환되는 $C_2-C_4\text{알케닐}$); $-CH=CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6\text{알킬}$; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; $C_2-C_6\text{알키닐}$; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; 또는 $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6\text{알킬}$ 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 28

제2항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^Y 가





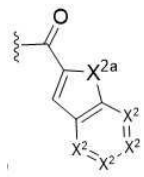
인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 29

제2항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{2e} 가 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 30

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



(c)인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 31

제2항 내지 제12항 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{2b} 가 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 32

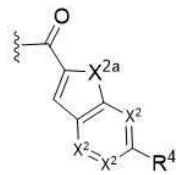
제2항 내지 제12항, 제30항, 및 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 X^2 가 CR^4 이고, 하나의 X^2 가 N이고, 다른 X^2 가 CR^{2b} 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 33

제2항 내지 제12항 및 제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 X^2 가 CR^4 이고, 다른 X^2 가 CH인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 34

제2항 내지 제12항 및 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



(c-1)인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 35

제2항 내지 제12항 및 제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, X^{2a} 가 O인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로

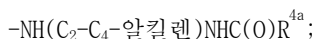
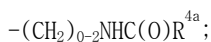
허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 36

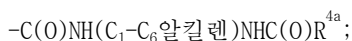
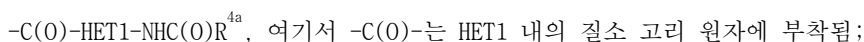
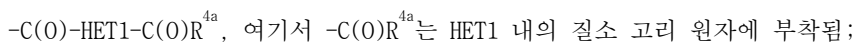
제2항 내지 제12항 및 제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4b} 및 R^{3b} 가 각각 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 37

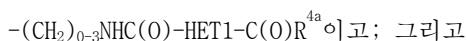
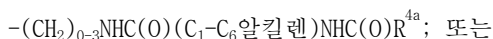
제2항 내지 제12항 및 제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가



C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 내의 질소 고리 원자에 $-C(O)R^{4a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬(바람직하게는, 여기서 상기 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬은 상기 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 고리 내의 탄소를 통해 고리 (d)에 부착됨);



$-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$, 여기서 HET2는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나, 또는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고, 상기 $-C(O)R^{4a}$ 는 HET2 내의 질소 고리 원자를 통해 HET2에 부착됨;



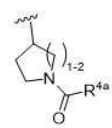
R^{4a} 가 그룹 a)로부터 선택되는 것인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 38

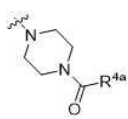
제2항 내지 제12항 및 제30항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 가 CH_2 (할로); $-(CH_2)_{1-2}CN$; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_4 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_4 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; C_2-C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; 또는 $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 39

제2항 내지 제12항 및 제30항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, $HET1-C(O)R^{4a}$ 가

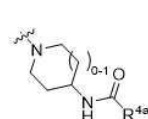


, 또는



이고;

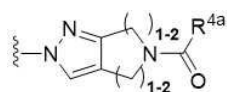
$HET1-NHC(O)R^{4a}$ 가



이고;

그리고

$HET2-C(O)R^{4a}$ 가

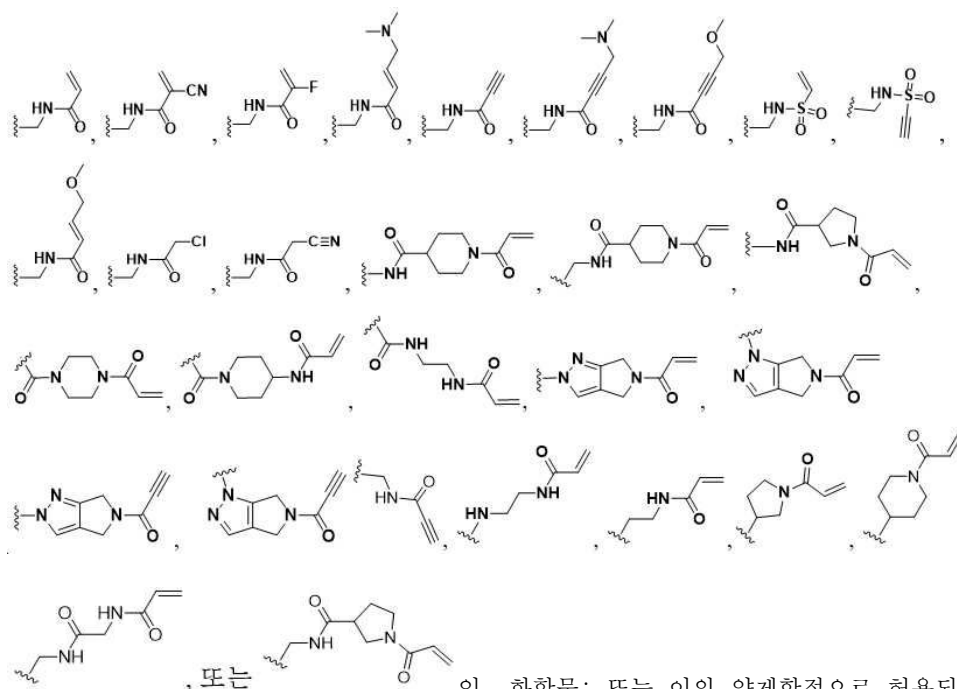


이고; 그리고 R^{4a} 가 그룹 a)로부터 선택되는 것인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되

는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 40

제2항 내지 제12항 및 제30항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가



인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

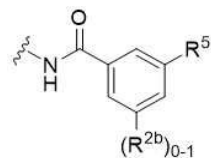
청구항 41

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가

(R^{2b})₀₋₂ (e) 인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 42

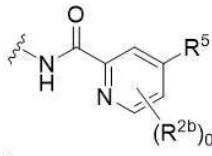
제2항 내지 제12항 및 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



(R^{2n})₀₋₁ (e-1) 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 43

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



(f) 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 44

제2항 내지 제12항 및 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가



(f-1) 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 45

제2항 내지 제12항 및 제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{2b} 가 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_3 알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 46

제2항 내지 제12항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 피리디닐, 피라졸릴, 또는 이미다졸릴이고; 이들 각각은 Z로 치환되고 선택적으로 R^{2e} 로 치환되거나; 또는 R^5 는 $-C(O)N(R^{5b})Z$ 이고, 여기서 R^{5b} 는 그룹 b)로부터 선택되거나; R^5 는 Z로 치환되고 선택적으로 R^{2e} 로 치환되는 헤테로사이클로알킬(일부 실시양태에서, 피롤리디닐)이거나; R^5 는 $-(CH_2)_{0-2}O-HET1-Z$ 이거나; 또는 R^5 는 $-(CH_2)_{0-2}O-Z$ 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 47

제2항 내지 제12항 및 제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a} 가 $-CH_2$ (할로); $-(CH_2)_{1-2}CN$; C_2 - C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2 - C_4 알케닐; 할로로 치환된 C_2 - C_4 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; C_2 - C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; 또는 $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 48

제2항 내지 제12항 및 제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{5b} 가 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

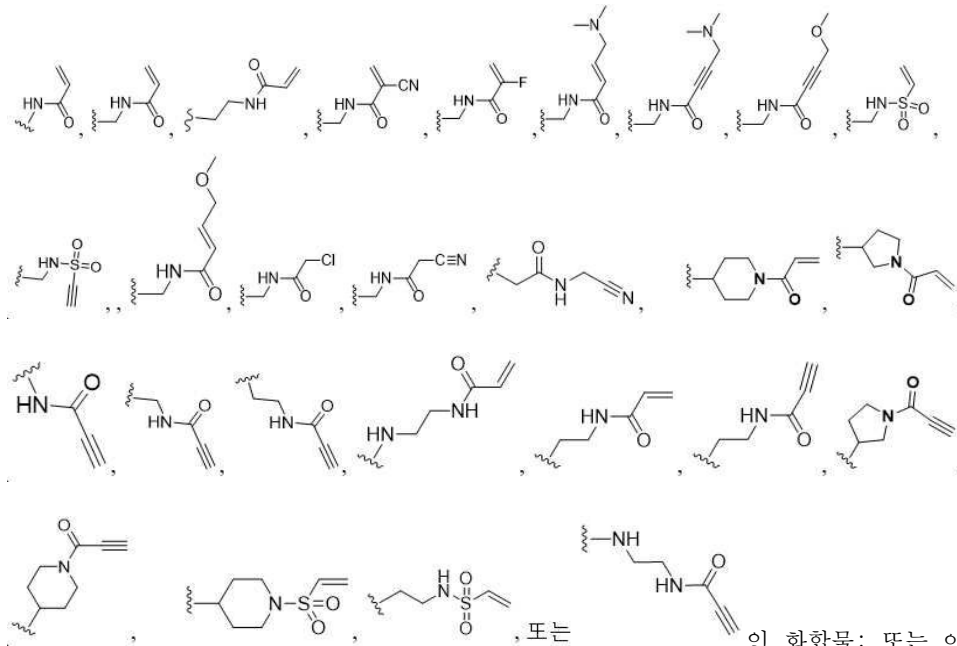
청구항 49

제2항 내지 제12항 및 제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-2}NHS(O)_2R^{5a}$, $-C(O)R^{5a}$, $-C(O)NHR^{5a}$, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_1-C_6\text{알킬렌})NHC(O)R^{5a}$, $-NHC(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬, $-S(O)_2R^{5a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬, 또는 $C(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬이고; 그리고 R^{5a} 는 그룹 a)로부터 선택되는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체

또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 50

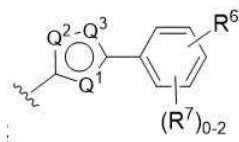
제2항 내지 제12항 및 제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, Z가



인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 51

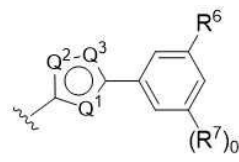
제2항 내지 제12항에 있어서, R²가



인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 52

제2항 내지 제12항 및 제51항에 있어서, R²가



인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 53

제2항 내지 제12항 및 제51항 내지 제52항에 있어서, Q¹이 CR⁰¹이고, Q²가 N이고, Q³이 O인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 54

제2항 내지 제12항 및 제51항 내지 제53항에 있어서, R⁰¹이 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 55

제2항 내지 제12항 및 제51항 내지 제54항에 있어서, R^6 이 Q로 치환되고 선택적으로 R^{2e} 로 치환되는 피라졸릴이거나; 또는 R^6 이 $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{6a}$ 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 56

제2항 내지 제12항 및 제51항 내지 제55항에 있어서, R^{6a} 가 $-CH_2$ (할로); $-(CH_2)_{1-2}CN$; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_4 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_4 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; C_2-C_6 알킬; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; 또는 $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 57

제2항 내지 제12항 및 제51항 내지 제54항에 있어서, R^{6b} 가 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 58

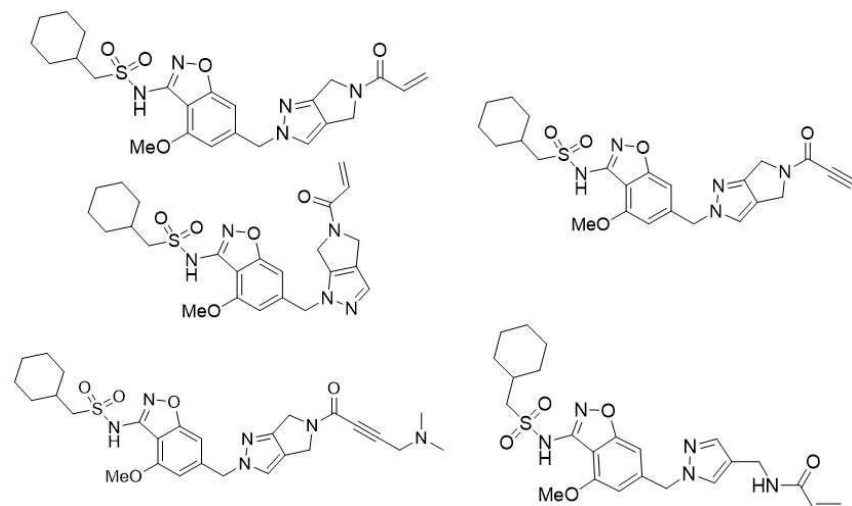
제2항 내지 제12항 및 제51항 내지 제57항에 있어서, 하나의 R^7 이 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

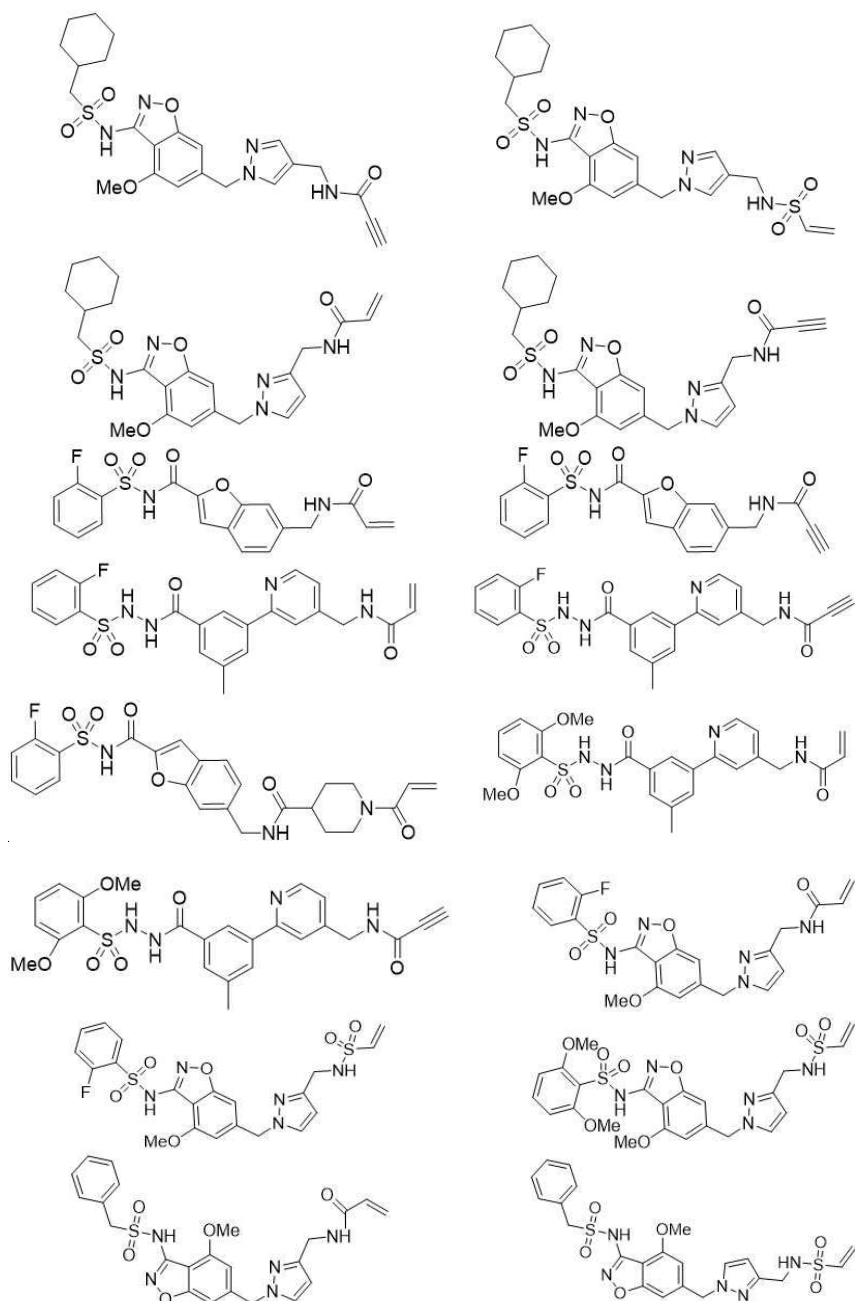
청구항 59

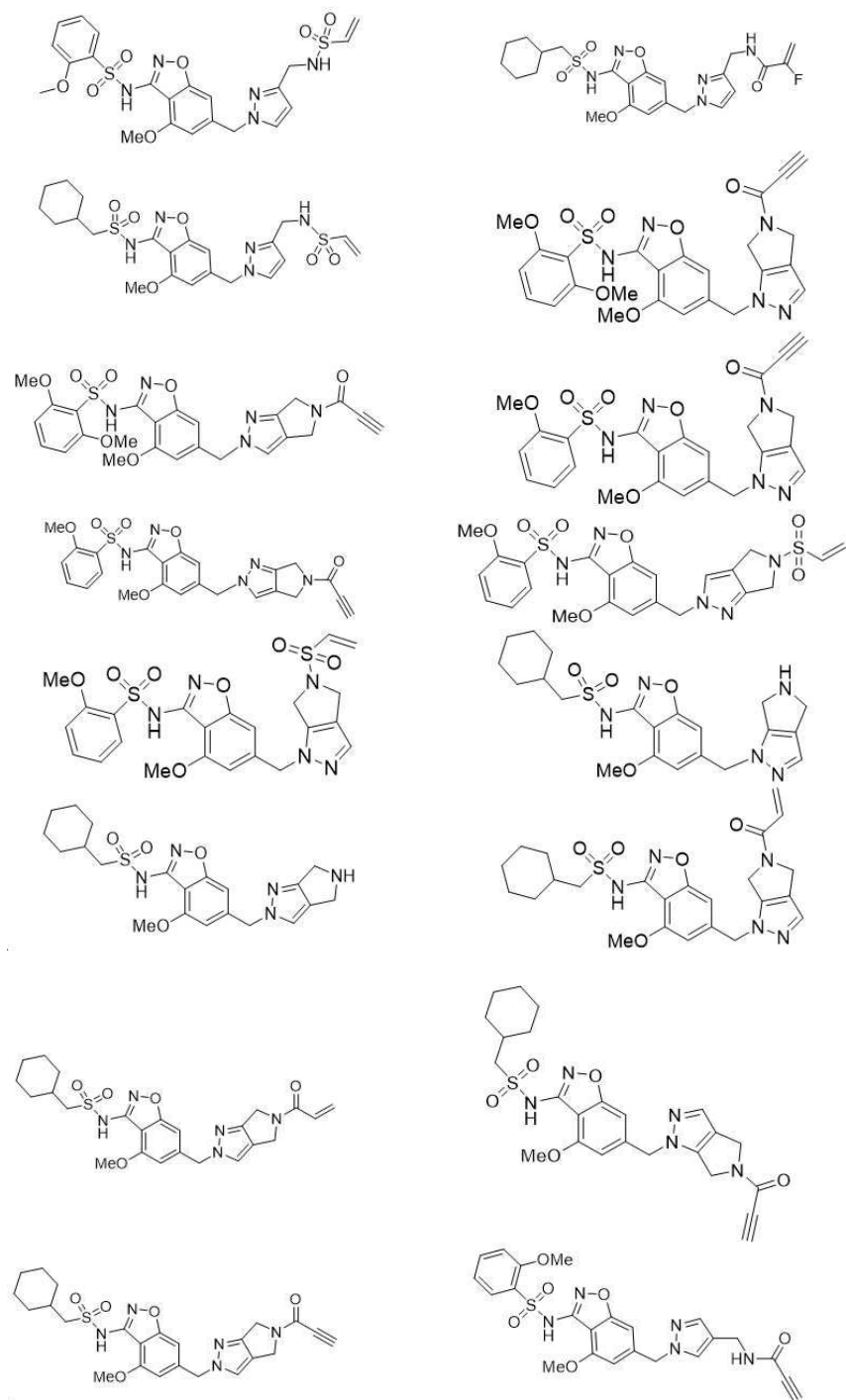
제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^{3c} , R^{3d} , R^{4c} , R^{4d} , R^{5c} , R^{5d} , R^{6c} , 및 R^{6d} 가 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 R^{3c} 및 R^{3d} , R^{4c} 및 R^{4d} , R^{5c} 및 R^{5d} , 및 R^{6c} 및 R^{6d} 의 각 쌍이 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리딘 또는 피페리딘을 형성하는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

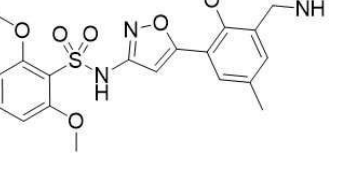
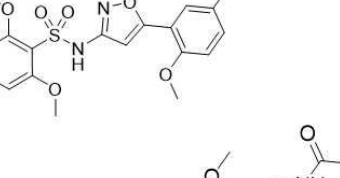
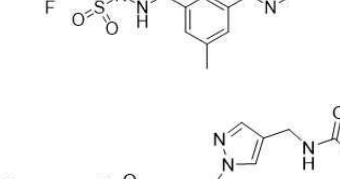
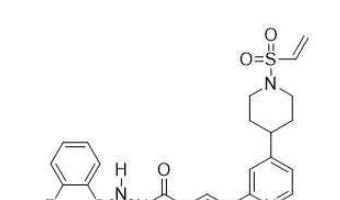
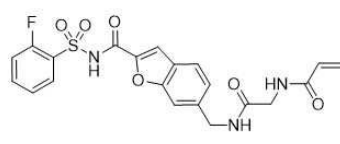
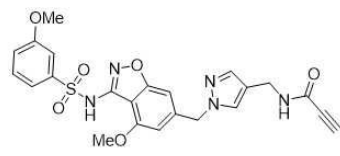
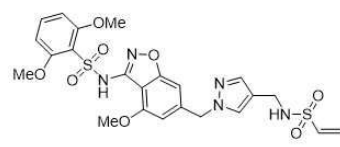
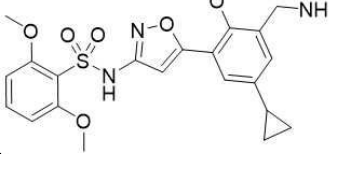
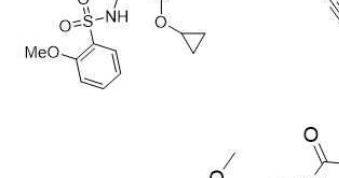
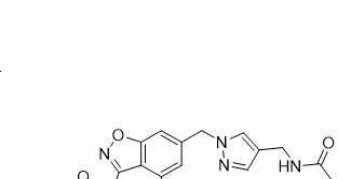
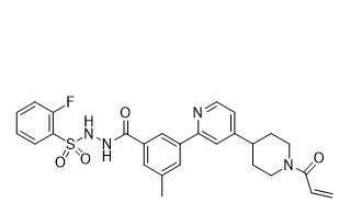
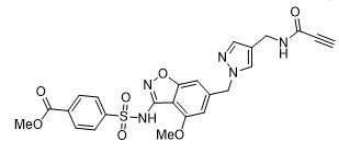
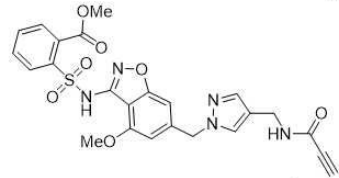
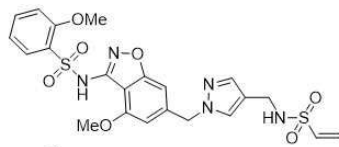
청구항 60

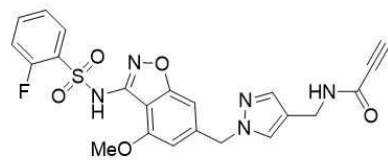
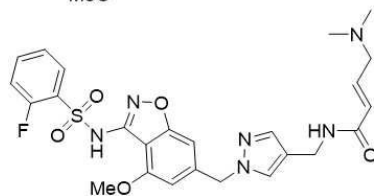
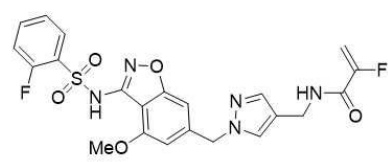
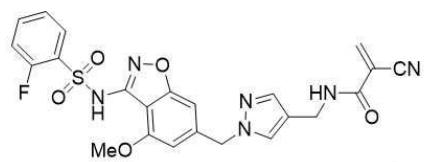
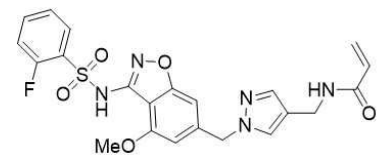
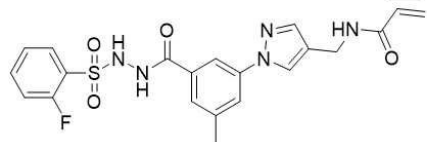
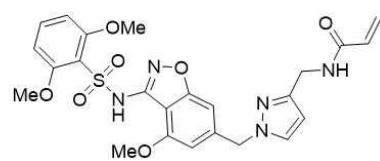
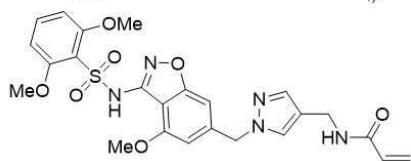
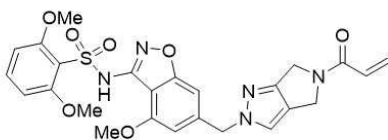
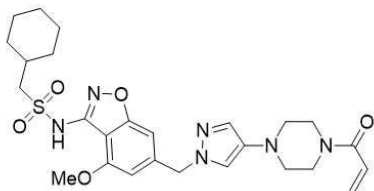
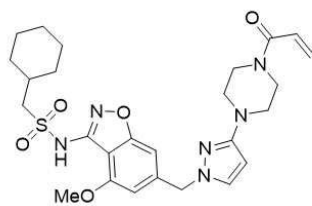
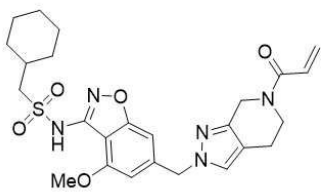
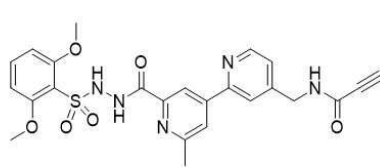
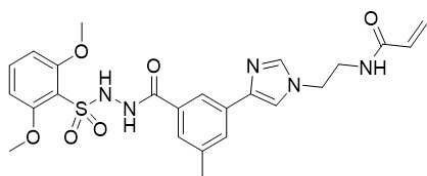
제1항에 있어서, 다음으로부터 선택되는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물:

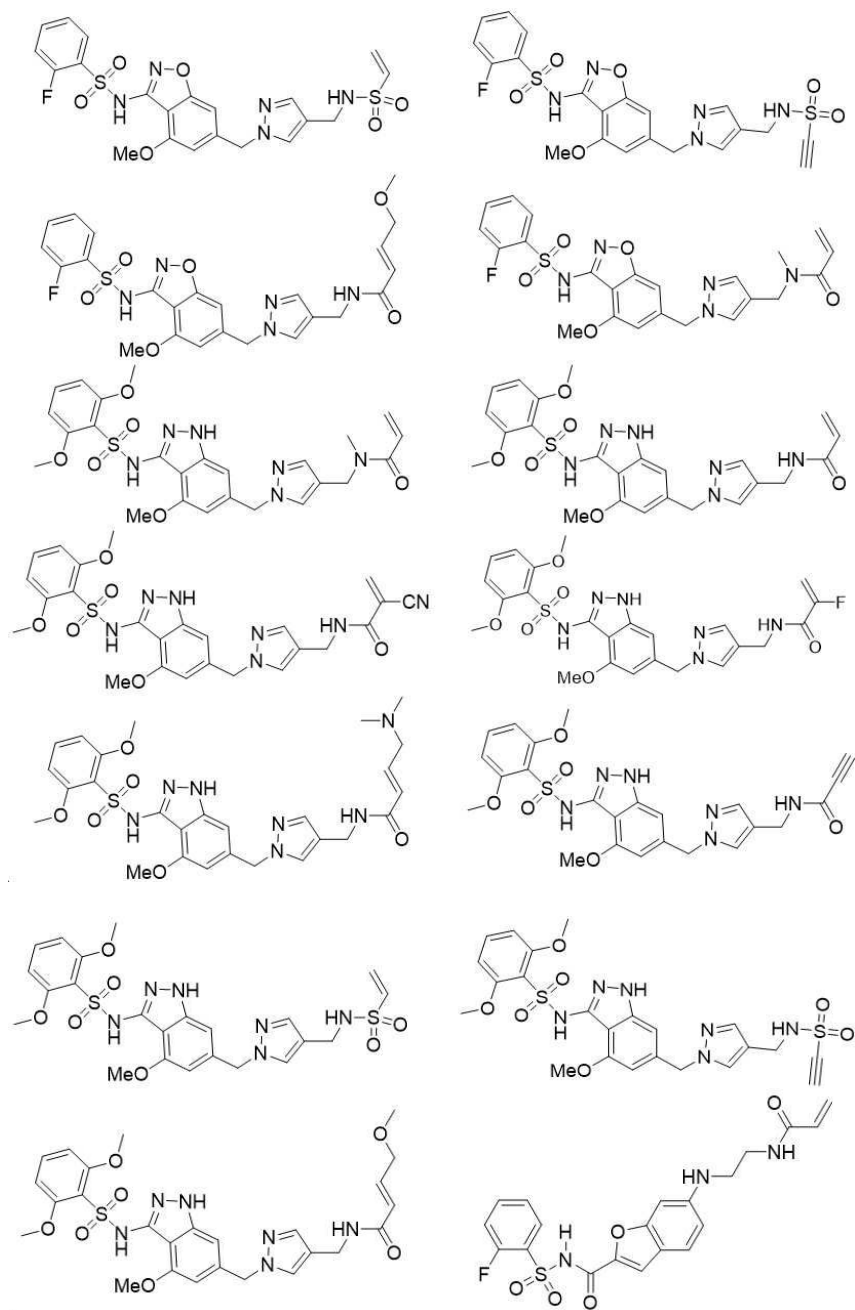


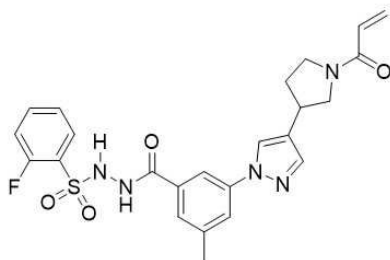
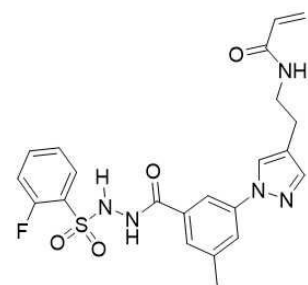
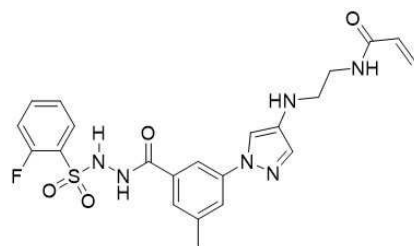
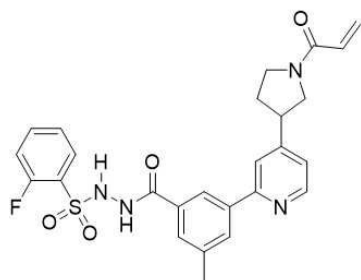
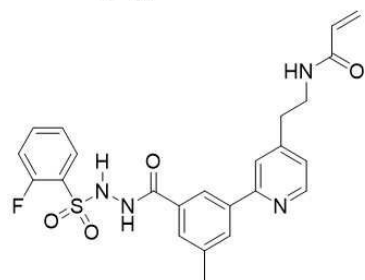
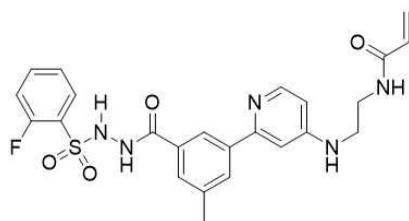
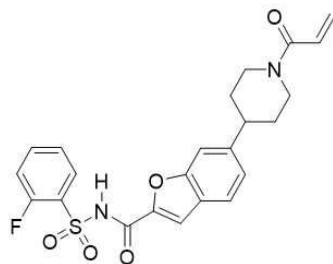
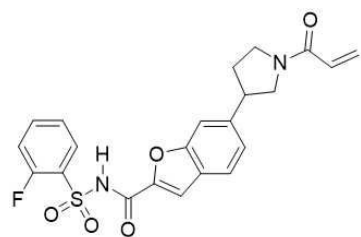
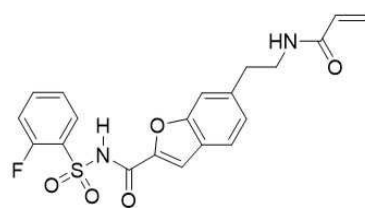


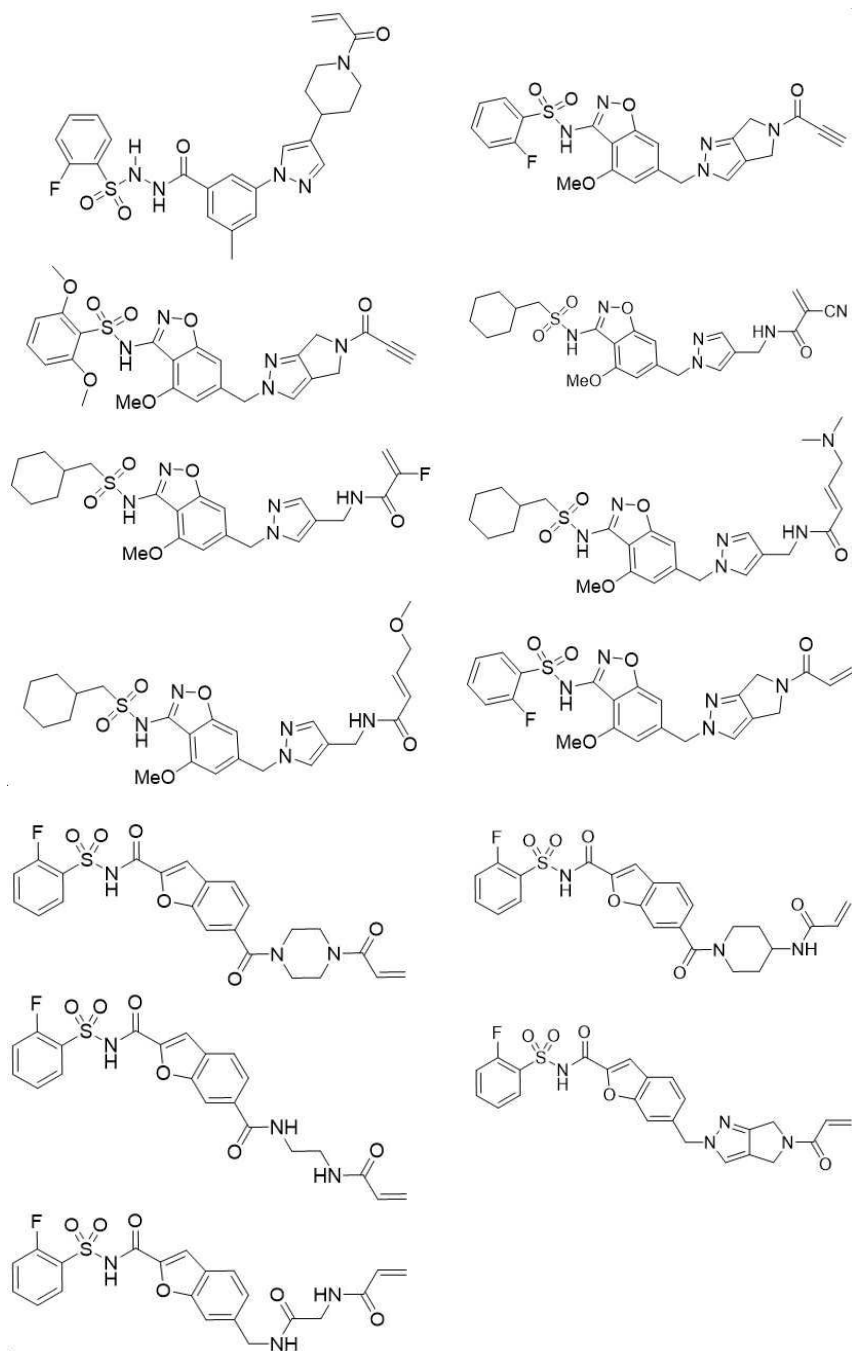


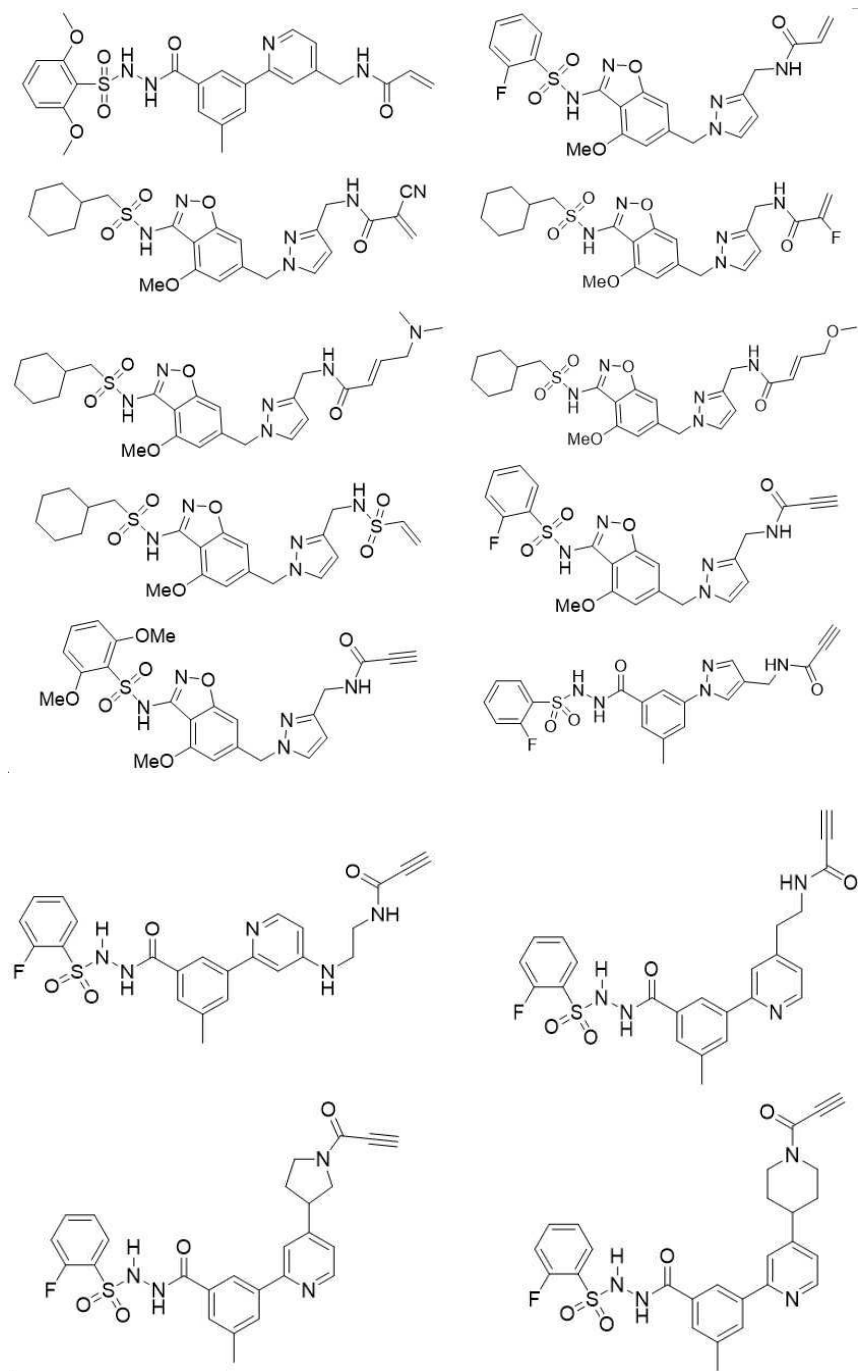


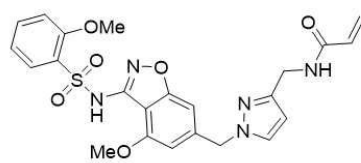
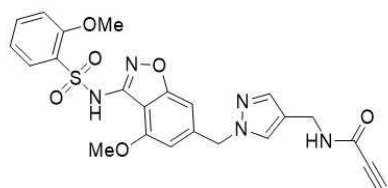
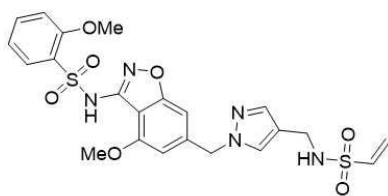
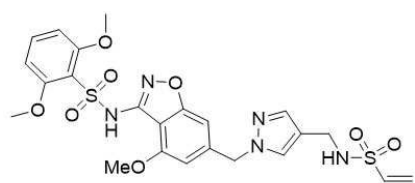
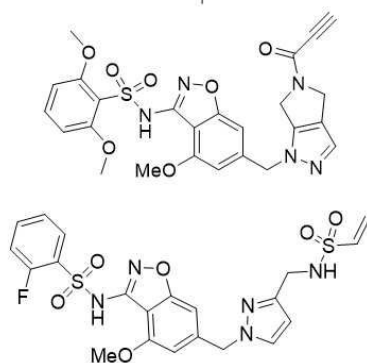
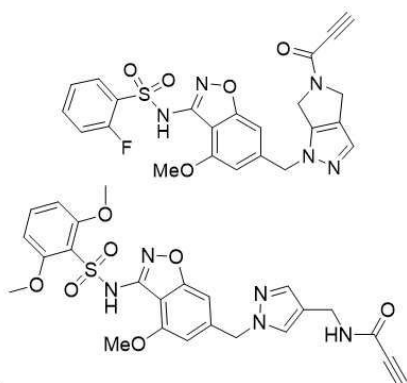
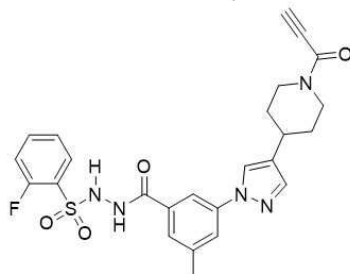
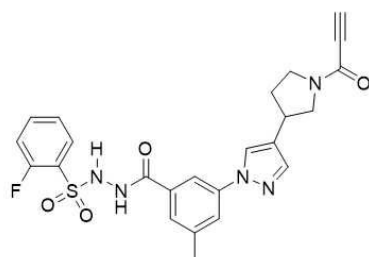
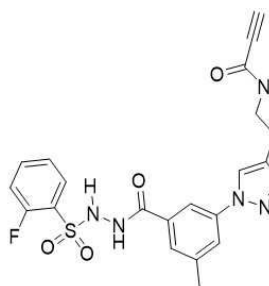
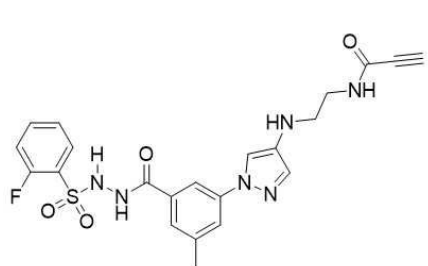


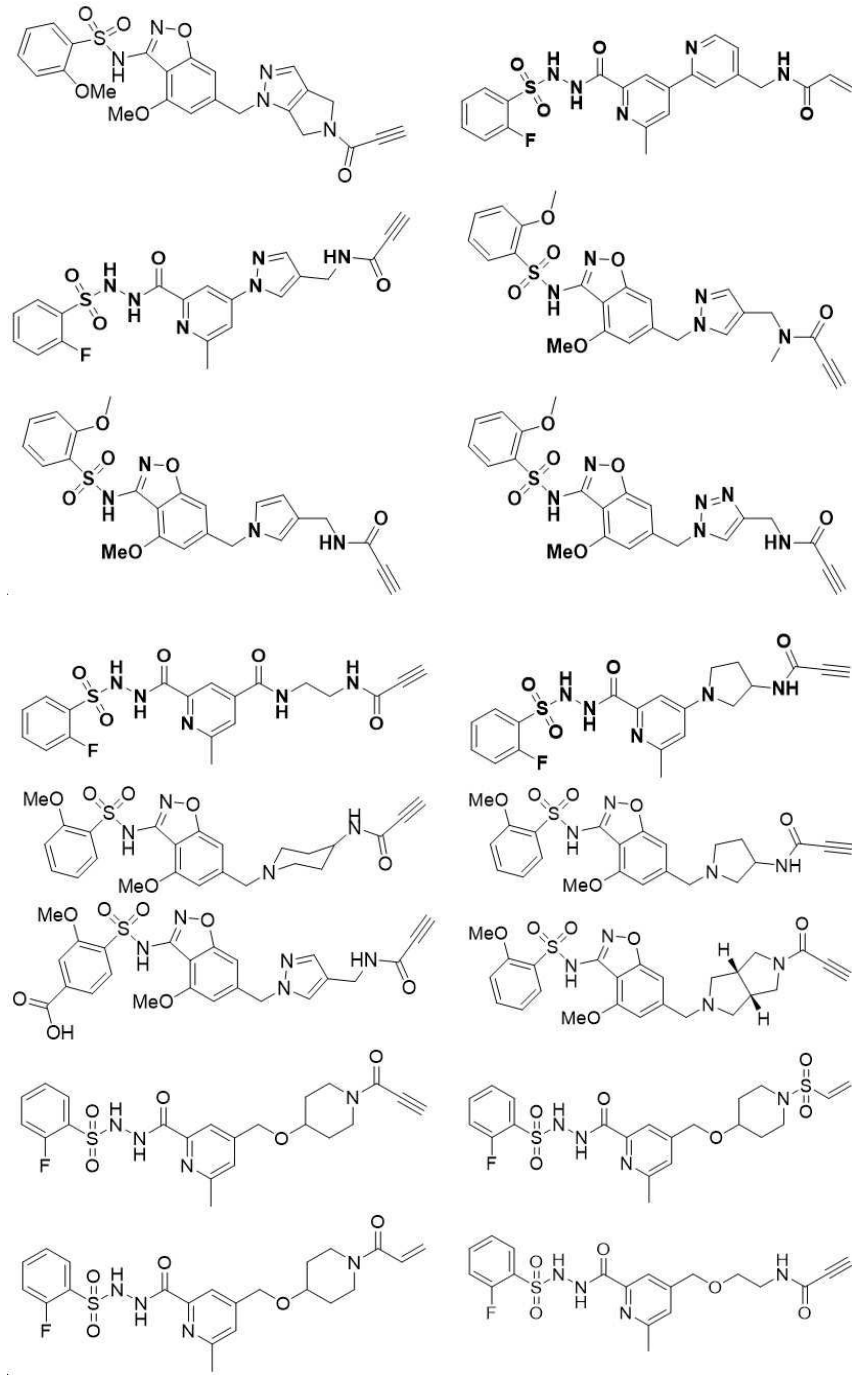


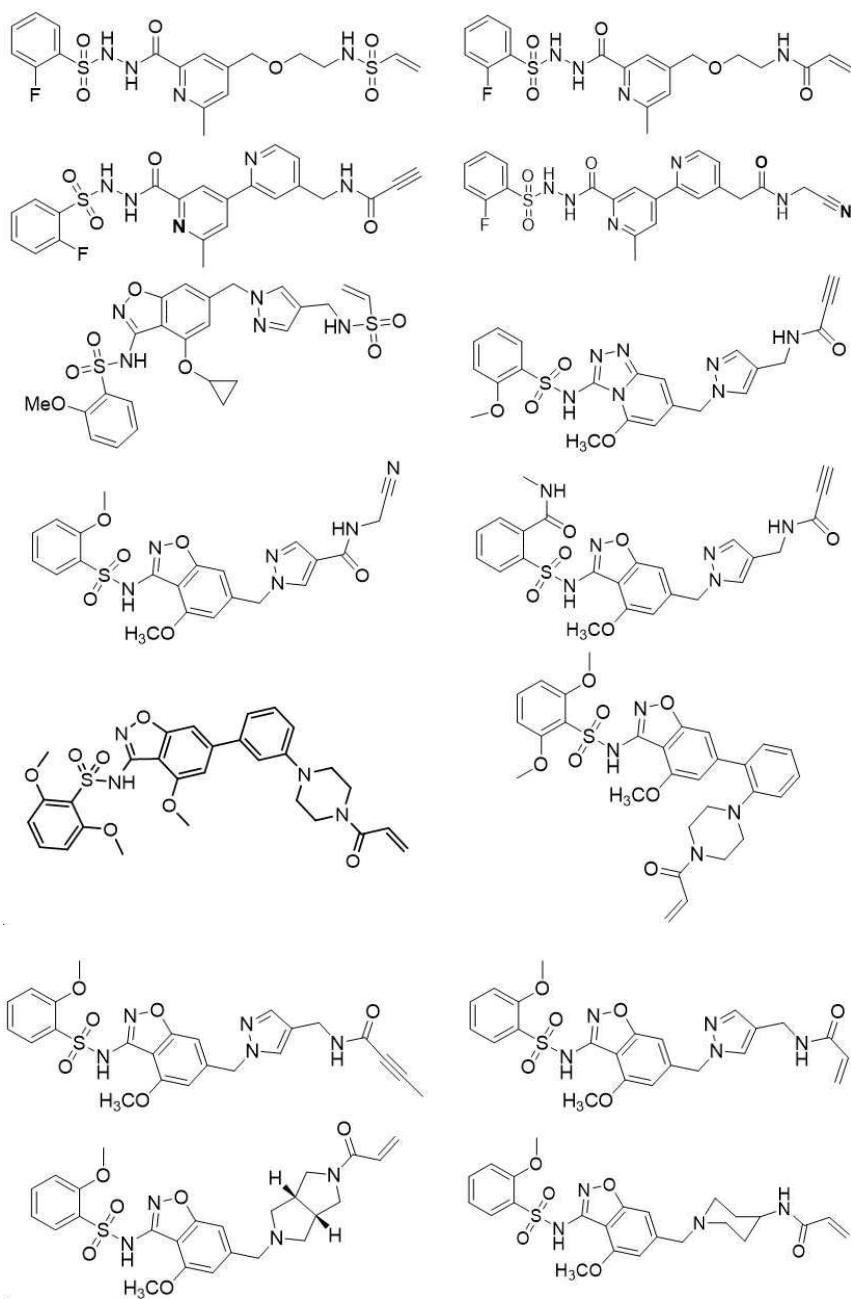


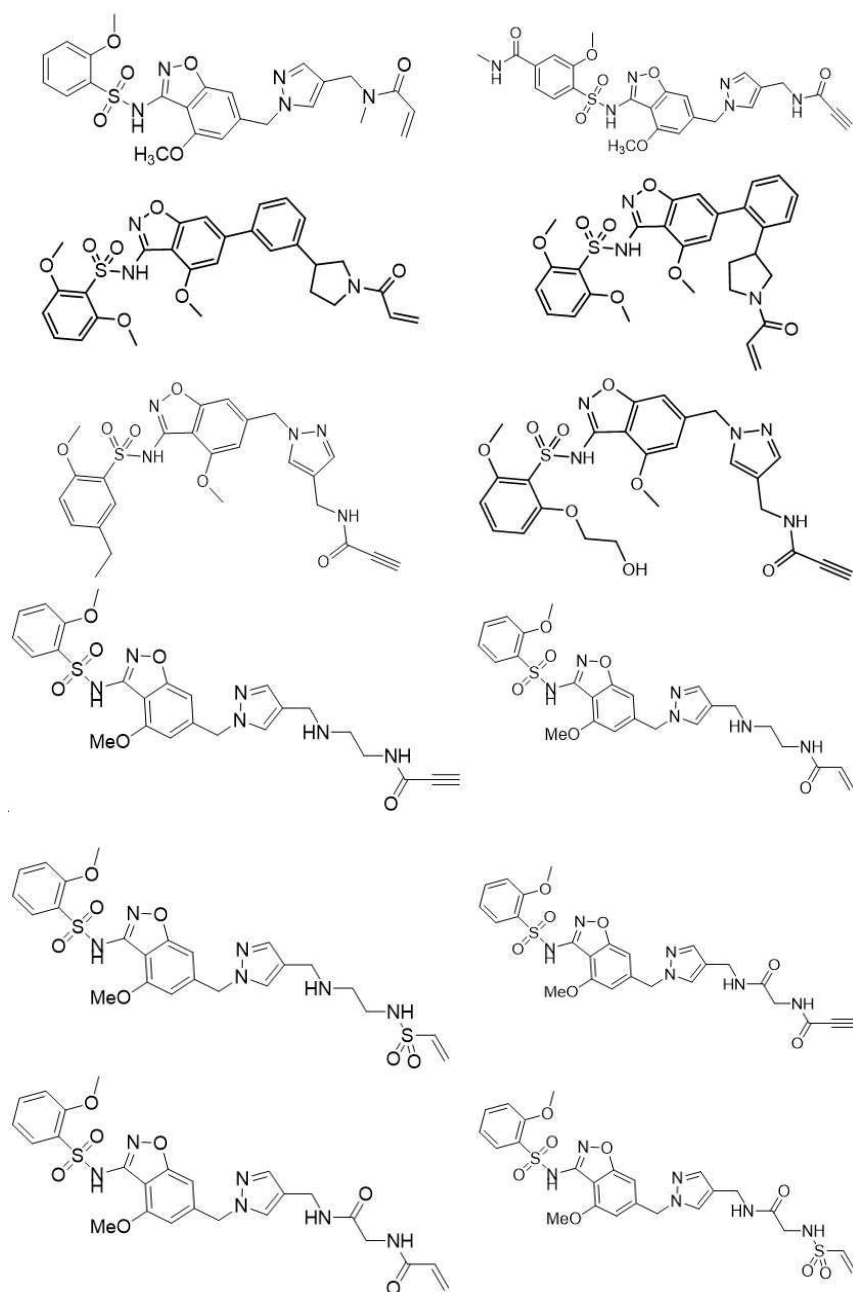


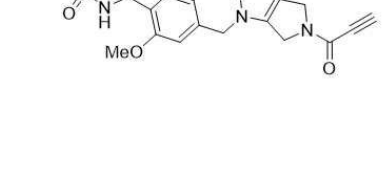
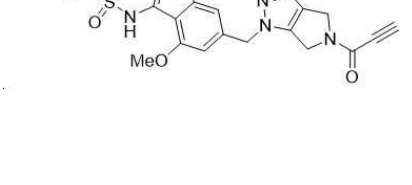
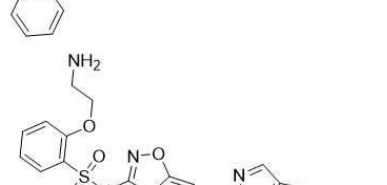
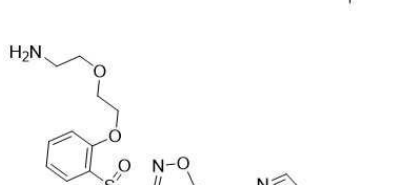
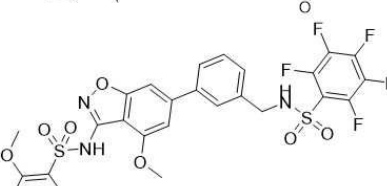
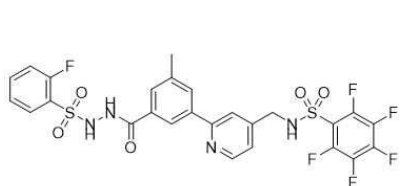
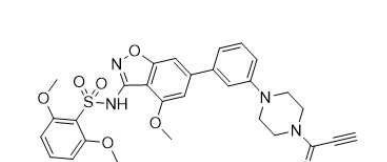
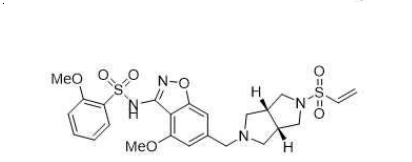
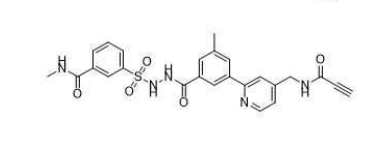
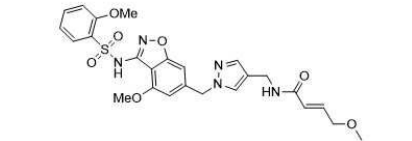
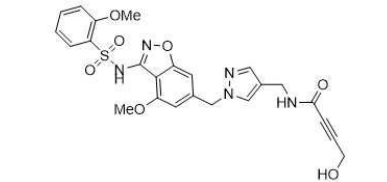
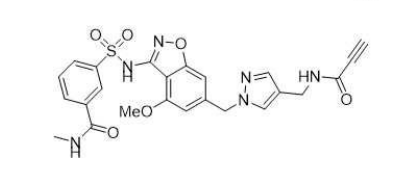
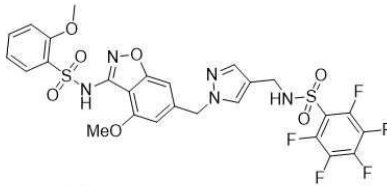
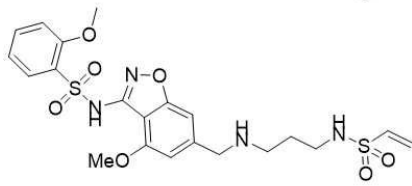
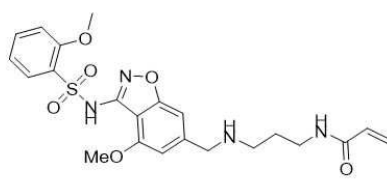
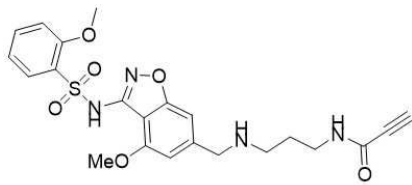


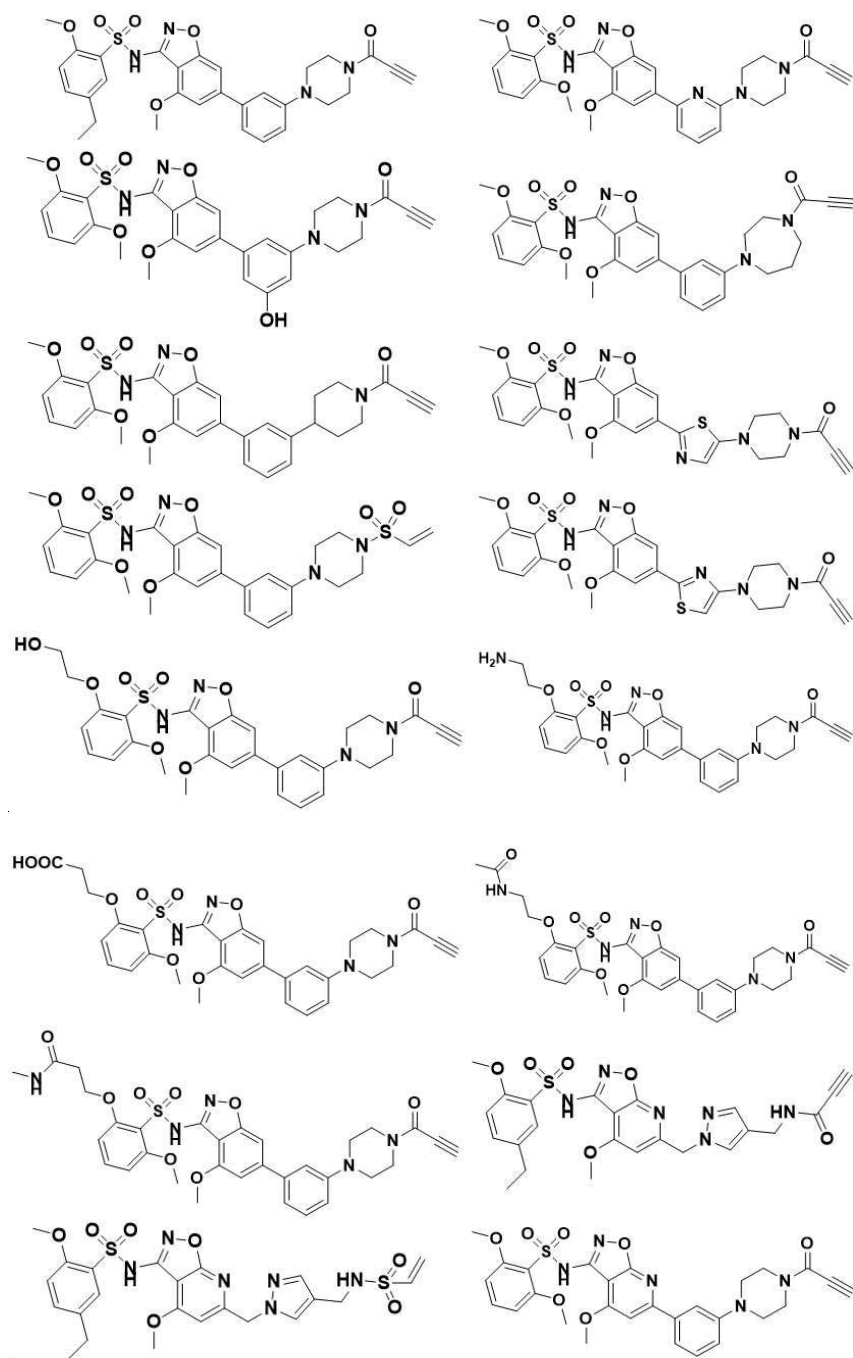


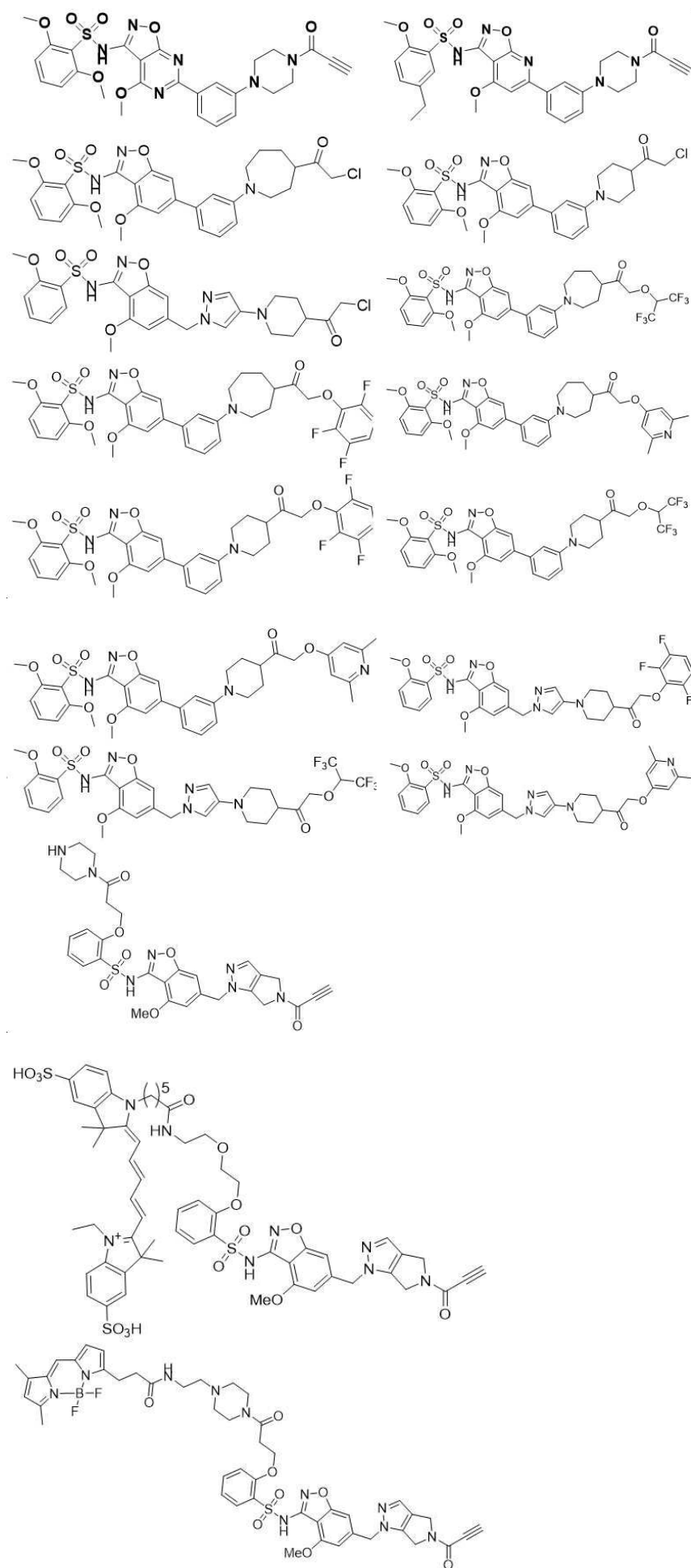












청구항 61

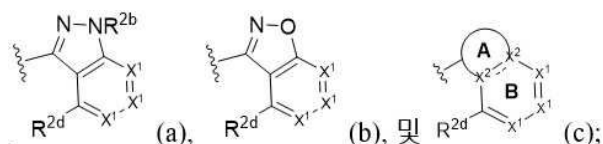
제1항에 있어서,

R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되는 C_3 - C_8 -사이클로알킬; C_3 - C_8 -사이클로알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되는, C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 페닐; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 나프틸; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

각 R^{1a} 가 H, 할로, C_1 - C_6 알콕시, 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^{1b} 가 H, 할로, C_1 - C_6 알콕시, 시아노 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 가 다음으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되며:



여기서, 고리 (a)의 경우,

R^{2b} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 그리고 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;

R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고

각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, -CN, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_3 알킬이고;

여기서, 고리 (b)의 경우,

하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;

R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1, 2, 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환

되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

R^{2c2} 는 C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-CH_2NH_2$, C_1 - C_6 알콕시, $-NH(C_1-C_6$ 알킬),

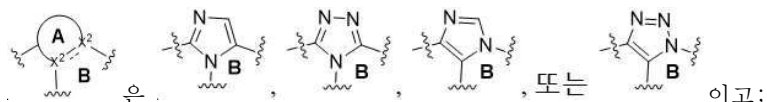
$-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-CH_2NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬 C_1 - C_3 알킬이며;

R^{2c3} 는 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이고; 그리고

각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-CH_2NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬 C_1 - C_3 알킬이며;

여기서, 고리 (c)의 경우,

하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;



R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고

각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-CH_2NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ 알킬), $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-CH_2NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬 C_1 - C_3 알킬이고;

R^{2d} 는 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시이고; 그리고

각 R^{2e} 는 독립적으로 수소, 할로, C_1 - C_3 알킬, 사이클로프로필, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, 또는 $-OCF_3$ 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 62

제61항에 있어서, R^1 은 C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된, C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬, 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 63

제61항에 있어서, R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되는 C_3 - C_8 -사이클로알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 64

제61항에 있어서, R^1 은 C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되는, C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 65

제61항에 있어서, R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 페닐인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 66

제61항에 있어서, R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 나프틸인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 67

제61항에 있어서, R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 68

제61항에 있어서, R^1 이 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 69

제61항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{1a} 가 독립적으로 H인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 70

제61항, 제62항, 및 제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{1b} 가 H, 할로, 및 C_1 - C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 71

제61항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2d} 가 할로, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, 또는 C_3 -사이클로알킬옥시인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 72

제61항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2d} 가 C_1 - C_6 알콕시, 바람직하게는 C_1 - C_3 알콕시, 바람직하게는 메톡시인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 73

제61항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2e} 가 독립적으로 수소, 플루오로, C_1 - C_3 알킬, 사이클로프로필, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, 또는 $-OCF_3$ 인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 74

제61항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 X^1 이 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 이 각각 CR^{2e} , 바람직하게는 각각 CH인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 75

제61항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 X^1 이 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 제2의 X^1 이 N이고, 그리고 제3의 X^1 이 CR^{2e} , 바람직하게는 CH인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 76

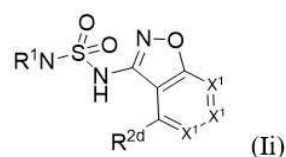
제61항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 하나의 X^1 이 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 이 각각 N인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 77

제61항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, $C(CH_2R^{2c})$ 가 R^{2d} 에 대해 메타 위치에 있는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 78

제61항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 다음 화학식 (Ii)에 따르는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물:

**청구항 79**

제61항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 80

제79항에 있어서, R^{2c} 가 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭, 바람직하게는 비방향족 사이클릭 기에 융합된 5원 헤테로아릴 기(바람직하게는, 피라졸릴)이고, 여기서 R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체

혼합물.

청구항 81

제79항에 있어서, R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴, 바람직하게는 피라졸릴인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 82

제79항에 있어서, R^{2c} 가 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭, 바람직하게는, 비방향족 사이클릭 기에 융합된 5원 헤테로아릴 기(바람직하게는 피라졸릴)이고, 여기서 R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 83

제79항에 있어서, R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는, 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 바람직하게는 피리디닐인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 84

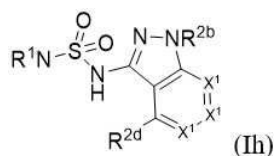
제79항 및 제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2c2} 가 C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-CH_2NH_2$, 또는 $-CH_2NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$ 이고; 여기서 R^{2f} 가 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 85

제79항 및 제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{2c3} 이 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

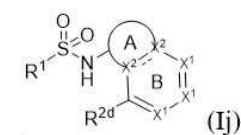
청구항 86

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ih)에 따르는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물:



청구항 87

제61항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (Ij)에 따르는, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물:



청구항 88

제86항 또는 제87항에 있어서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 가 1, 2, 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 89

제86항 또는 제87항에 있어서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 90

제86항 또는 제87항에 있어서, 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 91

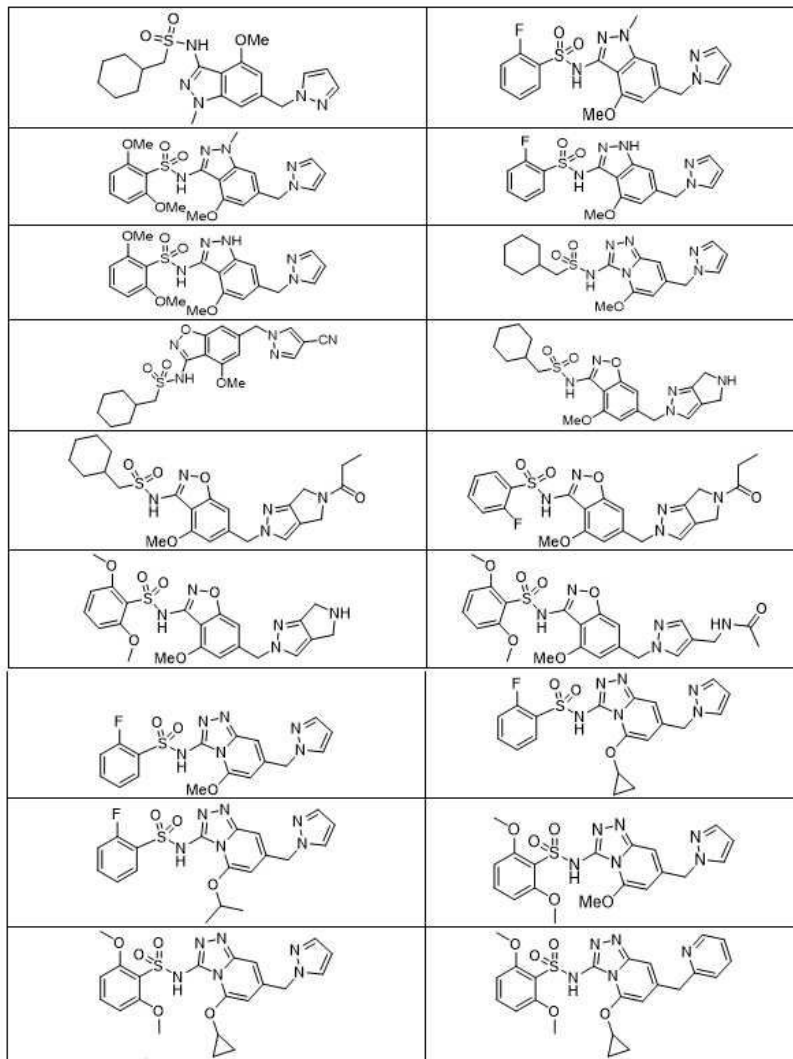
제86항 또는 제87항에 있어서, R^{2c} 가 1, 2, 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

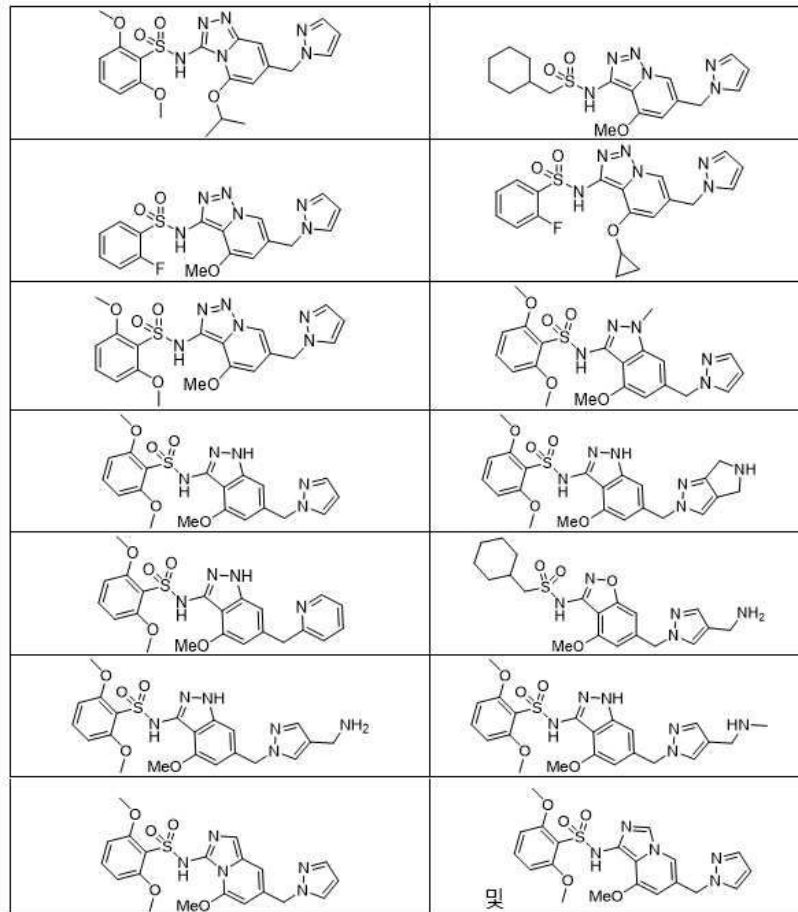
청구항 92

제61항 내지 제80항 및 제86항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 각 R^{2c1} 이 수소이거나; 또는 1개의 R^{2c1} 이 C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-CH_2NH_2$, 및 $-CH_2NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{2f} 가 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이고; 그리고 다른 1개 또는 2개의 R^{2c1} 은 각각 수소이거나; 또는 1개의 R^{2c1} 은 $-CN$ 이고 다른 1개 또는 2개의 R^{2c1} 은 각각 수소인, 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물.

청구항 93

제61항에 있어서, 다음 중에서 선택되는, 화합물; 또는 이의 위치이성질체, 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염:





청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 염; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 95

KAT6A 및 KAT6B를 포함하는, MYST 계열 라이신 아세틸 전이효소를 억제함으로써 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 치료적 유효량의 제94항의 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 상태, 질병 또는 장애가 과증식성 장애 또는 암인, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 비호지킨 림프종, 호지킨병, 전립선암, 폐암, 흑색종, 유방암, 유방관 암종, 결장 및 직장암, 결장암, 편평세포 암종, 위암, 부신피질암, 항문암, 방광암, 혈액암, 뼈암, 뇌종양, 여성 생식계 암, 남성 생식계 암(고환암 및 음경암 포함), 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 소아 횡문근육종, 소아 육종, 자궁내막암, 자궁내막 육종, 식도암, 안암, 담낭암, 위장관암, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 간세포암, 하인두암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 간암, 악성 섬유 조직구종, 악성 흥선종, 중피종, 다발성 골수종, 골수종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경계암, 신경모세포종, 구강암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 부갑상선암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포 신생물, 원발성 CNS 림프종, 직장암, 호흡계, 망막모세포종, 침샘암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 위암, 고환암, 갑상선암, 비뇨기계암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 내분비, 중추신경계(CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수축 종양, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 혈관계, 발덴

스트롬 거대글로불린혈증 및/또는 윌름스 종양 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 98

제96항에 있어서, 상기 암은 ER 양성 유방암을 포함하는 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 췌장암, 난소암 및 혈액암(백혈병 또는 림프종 포함) 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 99

KAT6A 및 KAT6B를 포함하는, MYST 계열 라이신 아세틸 전이효소를 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2022년 3월 28일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/324,619호, 2022년 3월 28일자로 출원된 제63/324,624호, 및 2022년 12월 22일자로 출원된 제63/476,826호에 대한 우선권을 주장한다. 상기 참조된 각 출원의 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본원에는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법 및 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체가 본원에 기술된다. 화학식 (I)의 화합물은 라이신 아세틸 전이효소(KAT)의 MYST 계열의 억제제로서 암과 같은 과증식성 질환, 장애 또는 상태를 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 특히, 화학식 (I)의 화합물은 암에서 자주 돌연변이, 과발현, 증폭 및/또는 전좌되어 이들의 정상적인 발현, 활성 및 기능을 변경시키는 효소인 KAT6A 및 KAT6B의 억제에 유용하다. 약제학적 조성물의 제조에 또는 암을 치료하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도가 추가로 기술되며, 다른 항암제와 조합으로 암을 치료하기 위한 용도도 포함한다.

배경 기술

[0005] 후생유전적 조절은 세포 생리학 및 유전자 발현, 세포 주기 진행, 세포 증식 속도, 및 줄기 세포 유지 및 분화의 제어에 매우 중요한 복잡한 동적 과정이다(Allis 및 Jenuwein, *Nature Reviews Genetics* **2016**, Vol 17, pp. 487-500). 라이신 아세틸 전이효소(KAT) 및 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC)는 후생유전적 조절에서 핵심적인 역할을 한다. KAT는 히스톤 및 비히스톤 단백질을 모두 아세틸화하는 다중 계열의 효소이다. 히스톤은 염색질-DNA 복합체의 핵심 구성요소이며, 이들의 아세틸화 상태는 이들의 기능에 중요하다(Vernarecci, 등, *Epigenetics* **2009**, Vol. 5, pp. 105-111). KAT는 히스톤 단백질에 존재하는 라이신의 엡실론 아미노 기의 아세틸화를 통해 히스톤의 해독후 변형을 촉매한다. 이 아세틸화는 염색질에 개방 배좌(conformation)를 부여하고, 전형적으로 유전자 전사를 촉진한다.

[0006] KAT 효소의 1가지 핵심 계열은 MYST 계열로 알려져 있다. 이 계열은 KAT6A(MOZ 또는 MYST3이라고도 알려짐), KAT6B(MORF 또는 MYST4라고도 알려짐), KAT5(Tip60이라고도 알려짐), KAT7(HBO1 또는 MYST2라고도 알려짐) 및 Kat8(MOF 또는 MYST1이라고도 알려짐)을 포함하는 5개의 구성원으로 이루어진다(Wiesel-Motiuk and Assaraf, *Drug Resistance Updates* **2020**, Vol 53, 100729; Wapenaar and Dekker, *Clinical Epigenetics* **2016**, 8:59, 1(DOI 10.1186/s13148-016-0225-2), "Wapenaar 등, 2016"). KAT의 MYST 계열은 세포 주기의 조절에 특히 중요하다(Carrozza, 등, *Trends in Genetics* **2003**, Vol 19, pp. 321-329).

[0007] KAT6 단백질의 발현에 대한 조절장애는 종양 진행을 지지한다(Trisciuoglio 등, Emerging role of histone acetyltransferase in stem cells and Cancer. *Stem Cells Int.* Volume 2018, Article ID 8908751 (<https://doi.org/10.1155/2018/8908751>). KAT6A의 유전자 증폭, 과발현 또는 돌연변이를 통한 조절장애는 유방암, 폐선암, 난소암, 결장직장 선암, 및 자궁경부를 포함한 여러 암 유형에서 기록되어 있다(Huang 등, *Molecular and Cellular Biology* **2016**, Vol 63, pp. 1900-1907; Zack 등, *Nature Genetics* **2013**, Vol 45, pp. 1134-1140). KAT6A에 대한 유전자(8p11-p12 앰플리콘)를 함유하는 유전자좌는 모든 암 유형을 따라 게놈의 12번

제로 가장 흔히 증폭되는 영역인 것으로 보고되어 있다(Zack, 등, 2013). 급성 골수성 백혈병(AML)에서 KAT6A의 재발성 종양원성 융합체는 악성 상태로의 변형을 유도할 수 있는 것으로 기록되어 있다(Sheikh, 등, *Blood* **2015**, Vol 125, pp. 1910-1921). KAT6A의 전좌 및 CBP, p300, TIF2 및 NCOA3와 같은 파트너와의 융합은 공격적인 AML 형태를 야기하는 것으로 알려져 있다(Sheikh, 등, 2015).

[0008] KAT 계열 효소의 촉매 메커니즘의 핵심 측면은 보조인자 Ac-CoA를 아세틸 공여체로서 사용하는 라이신 잔기의 아세틸화이다. 1가지 가능한 촉매 메커니즘은 아세틸 조효소 A(Ac-CoA)로부터의 아세틸 기를 단계적으로 전달하여 일시적으로 아세틸-효소 중간체를 형성하는 것이다. 이 아세틸 효소 중간체는 이후 기질, 전형적으로 히스톤 상의 라이신으로 전달되는 아세틸 기의 공급원이다(Wapenaar 등, 2016). KAT의 MYST 계열에는 아래 화살표로 표시된 것처럼 촉매 주기의 일부로서 일시적으로 아실화되는 보존적 시스테인이 있다.

[0009] KAT의 MYST 계열의 Ac-CoA 결합 부위 근처의 아미노산 서열 정렬

```
KAT5  ESTEDYNVACILTLPPYQRR
KAT8  ESPDGNVACILTLPPYQRR
KAT7  NSFLNYNVSCILTMPQYMRQ
KAT6A HCQQKYNVSCIMILPQYQRK
KAT6B LCQQKYNVSCIMIMPQHQRQ
```



[0010]

[0011] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 이 보존적 시스테인에 공유 결합할 수 있는 화합물을 제공한다.

[0012] 효소의 활성 부위 또는 그 근처에서 보존적 시스테인과 공유적으로 상호작용하는 효소 억제제는 중요한 치료법적 양식이다. 공유적 및 특이적으로 반응하여 활성 부위 시스테인과 공유적 부가물을 형성하는 치료제는 효능, 아마도 더 낮은 용량, 및 증가된 표적 체결 기간에 있어서 잠재적인 이점을 제공하여 투약 빈도를 감소시킨다.

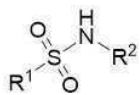
[0013] KAT가 후생유전적 조절에서 하는 역할 외에도 KAT는 비히스톤 단백질도 아세틸화한다(Glozak, 등, 2005; Das and Kundu, 2008). 비히스톤 단백질의 아세틸화 상태에 대한 변형을 통해, KAT는 단백질 기능 및 안정성, 단백질-단백질 및 단백질-DNA 상호작용, 및 효소 활성의 조절을 변조하는 데 관여한다(Glozak 등, *Gene* **2005**, Vol 363, pp. 15-23; Das and Kundu, *IUBMB Life* **2005**, Vol 57, pp. 137-148).

[0014] 본원에는 라이신 아세틸 전이효소의 MYST 계열을 억제할 수 있는 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 본 개시내용에 기술된 화합물은 KAT6A를 포함한 MYST 계열 구성원을 억제한다. 일부 실시양태에서, 억제제는 Ac-CoA 결합 부위에 있는 시스테인 잔기의 공유적 변형을 통해 이루어진다. 본원에 기술된 화합물은 유방암, 폐암, 난소암, 결장암, 전립선암, 자궁/자궁경부암 및 백혈병을 포함한 암의 치료에 유용하다. 화학식 I의 화합물은 단일 작용제로서 사용되거나, 또는 특정 암에 대한 표준 치유 치료와 조합으로 사용될 수 있다.

발명의 내용

[0015] 본원에는 화합물, 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 라이신 아세틸 전이효소의 MYST 계열을 억제하여, 과증식성 장애 및 암을 포함한 상태, 질환 또는 장애를 치료하는 데 화합물 및 조성물을 사용하는 방법이 제공된다.

[0016] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(I)

[0017]

[0018] 여기서,

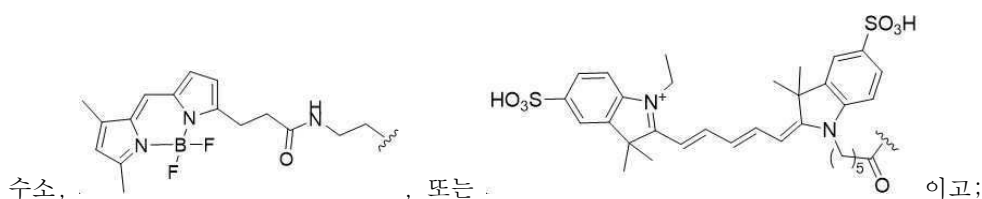
[0019] R¹은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a}로 선택적으로 치환된 C₃-C₈-사이클로알킬; C₃-C₈-사이클로알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a}로 선택적으로 치환된 C₃-C₈-사이클로알킬-C₁-C₆알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b}로 선택적으로 치환된 페닐; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b}로 선택적으로 치환된 페닐-C₁-C₆알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b}로 선택적으로 치환된 나프틸; 또는 1,

2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

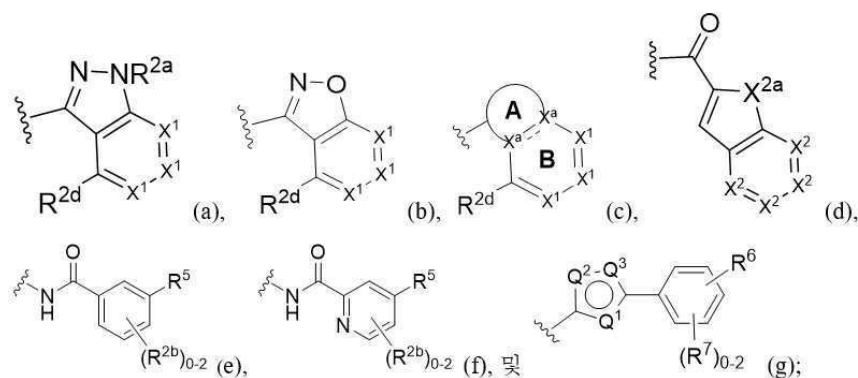
[0020] 각 R^{1a} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알콕시, 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

[0021] 각 R^{1b} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 하이드록시알킬옥시, $-O$ -알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, $-O$ -알킬렌- $C(O)OR^{1b1}$, $-O$ -알킬렌- O -알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, $-O$ -알킬렌- $C(O)-N$ (피페리딘) NR^{1b4} , 시아노, $-(CH_2)_{0-2}C(O)-OR^{1b1}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b1}R^{1b2}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}C(O)R^{1b3}$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

[0022] R^{1b1} 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고; R^{1b2} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이며; R^{1b3} 은 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고; 그리고 R^{1b4} 는



[0023] R^2 는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:

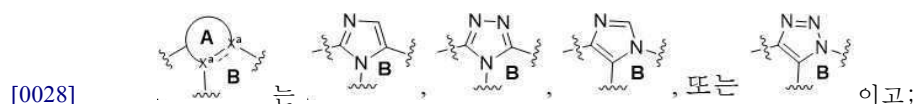


[0024]

[0025] R^{2a} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0026] 각 R^{2b} 는 독립적으로 수소, 할로, $-(CH_2)_{0-2}OH$, C_1 - C_3 알킬, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이고;

[0027] 각 R^{2c} 는 독립적으로 수소, $-OH$, 할로, C_1 - C_6 알킬, 할로- C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로- C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이며;



[0029] 여기서, 고리 (a), (b), 및 (c)의 경우

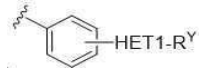
[0030] 하나의 X^1 은 CR^3 이고 다른 X^1 은 N 및 CR^{2b} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0031] R^{2d} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시이고;

[0032] R^3 은 $-(CH_2)_{0-2}Y$ 또는 $-(CH_2)_{0-2}-L-Y$ 이고;

[0033] L은 $-L^1-L^2-L^3-$ 이고, 여기서 L^1 , L^2 및 L^3 은 각각 독립적으로 결합, $-CRR-$, O, $S(O)_{0-2}$, C(O) 또는 NR이고, 여기서 각 R은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[0034] Y는 R^Y 로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴이고; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; Y는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; Y는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 4원 내지 9원

모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; Y는  이거나; Y는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}R^Y$ 이거나; 또는 Y는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^Y$ 이며;

[0035] R^Y 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)NR^{3b}R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬; $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}C(O)R^{3a}$, 또는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$ 이고,

[0036] R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 은 (i), (ii) 또는 (iii)으로부터 선택되고:

[0037] (i) R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; 플루오로알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 이들 각각은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 시아노, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환됨; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리디닐; 플루오로피리디닐; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨; 또는

[0038] (ii) R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 하나는 그룹 a): 수소; C_1-C_6 알킬; 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 이들 각각은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 시아노, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환됨; C_2-C_6 알케닐; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; 스피로사이클로알킬; 피리디닐; 피리미디닐; 및 페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨; 또는

[0039] (iii) R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬임;

[0040] R^{3c} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{3c} 및 R^{3d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원의 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이고; 그리고

[0041] HET1은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

- [0042] 여기서, 고리 (d)의 경우,
- [0043] X^{2a} 는 O 또는 S이고;
- [0044] 하나의 X^2 는 CR^4 이고 다른 X^2 는 N 및 CR^{2b} 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0045] R^4 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^{4b}R^{4a}$,
 $-NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$,
 $-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$, $-C(O)-HET1-NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬(바람직하게는, 여기서 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 고리 내 탄소를 통해 고리 (d)에 부착됨); 또는 $-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$ 이고;
- [0047] R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 은 (i), (ii) 및 (iii)으로부터 선택되고:
- [0048] (i) R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 할로로 치환된 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜; 플루오로피리딜; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨;
- [0049] (ii) R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 하나는 그룹 a): 수소; 알킬; C_2-C_6 알케닐; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; 스피로사이클로알킬; 피리딜; 피라지닐; 피리미디닐; 및 페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨; 또는
- [0050] (iii) R^{4a} , R^{4b} 및 R^{4b1} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬임;
- [0051] R^{4c} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{4d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{4c} 및 R^{4d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원의 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2원 내지 7원의 고리 구성원은 탄소이며;
- [0052] HET1은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고; 그리고
- [0053] HET2는 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 8원, 9원 또는 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고;
- [0054] 여기서, 고리 (e) 및 (f)의 경우,
- [0055] R^5 는 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R^5 는 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R^5 는 $-C(O)N(R^{5b})Z$ 이고; R^5 는 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고; R^5 는 $-(CH_2)_{0-2}O-HET1-Z$ 이고; R^5 는 $-(CH_2)_{0-2}O-Z$ 이고;
- [0056] Z는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{5b}S(O)_2R^{5a}$, $-C(O)R^{5a}$, $-S(O)_2R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR^{5b}R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{5b1}C(O)R^{5a}$, $-NR^{5b}C(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, $-S(O)_2R^{5a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 또는 $-C(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;

- [0057] R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 은 (i), (ii) 또는 (iii)으로부터 선택되고:
- [0058] (i) R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜, 플루오로피리딜, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고, 그리고 R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨;
- [0059] (ii) R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 중 하나는 그룹 a): 수소; C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; 스피로사이클로알킬; 피리딜; 피라지닐; 피리미디닐; 및 페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨; 또는
- [0060] (iii) R^{5a} , R^{5b} 및 R^{5b1} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬임;
- [0061] 각 R^{5c} 는 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고 R^{5d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{5c} 및 R^{5d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 나머지 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이고;
- [0062] HET1은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;
- [0063] 여기서, 고리 (g)의 경우,
- [0064] Q^1 은 CR^{Q1} , Q^2 는 N, 및 Q^3 은 O이거나; 또는 Q^1 은 CR^{Q1} , Q^2 는 O, 및 Q^3 은 N이거나; 또는 Q^1 은 S, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 N이거나; 또는 Q^1 은 N, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 O이거나; 또는 Q^1 은 O, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 N이고; 여기서 R^{Q1} 은 수소, $C(O)C_1-C_6$ 알킬, 또는 Cl이고;
- [0065] R^6 은 Q로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^6 은 Q이고;
- [0066] Q는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{6b}S(O)_2R^{6a}$, $-C(O)R^{6a}$, $-C(O)NR^{6b}R^{6a}$, 또는 $-C(O)R^{6a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;
- [0067] R^{6a} 및 R^{6b} 는 (i), (ii) 또는 (iii)으로부터 선택되고:
- [0068] (i) R^{6a} 및 R^{6b} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{6c}R^{6d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)$ 사이클로알킬; 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{6c}R^{6d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜, 플루오로피리딜, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{6a} 및 R^{6b} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택됨;
- [0069] (ii) R^{6a} 및 R^{6b} 중 하나는 그룹 a): C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)$ 사이클로알킬; 알키닐; 스피로사이클로알킬; 피리딜; 피라지닐; 피리미디닐; 및 페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{6a} 및 R^{6b} 중 나머지는 그

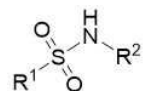
룹 b): 수소, 및 C₁-C₆알킬로부터 선택됨; 또는

(iii) R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 수소, 및 C₁-C₆알킬임;

R^{6c}는 수소, 또는 C₁-C₆알킬이고 R^{6d}는 수소, 또는 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R^{6c} 및 R^{6d}는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2개 내지 7개 고리 구성원은 탄소이고; 그리고

각 R⁷은 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 또는 C₃-C₈사이클로알킬이다.

한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



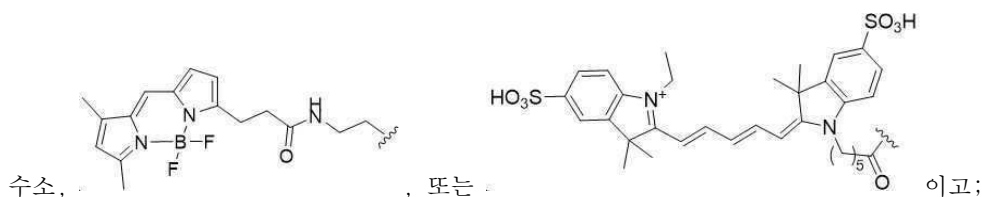
(I)

여기서, R¹은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a}로 선택적으로 치환된 C₃-C₈-사이클로알킬; C₃-C₈-사이클로알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a}로 선택적으로 치환된 C₃-C₈-사이클로알킬-C₁-C₆알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b}로 선택적으로 치환된 페닐; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b}로 선택적으로 치환된 페닐-C₁-C₆알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b}로 선택적으로 치환된 나프틸; 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b}로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b}로 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

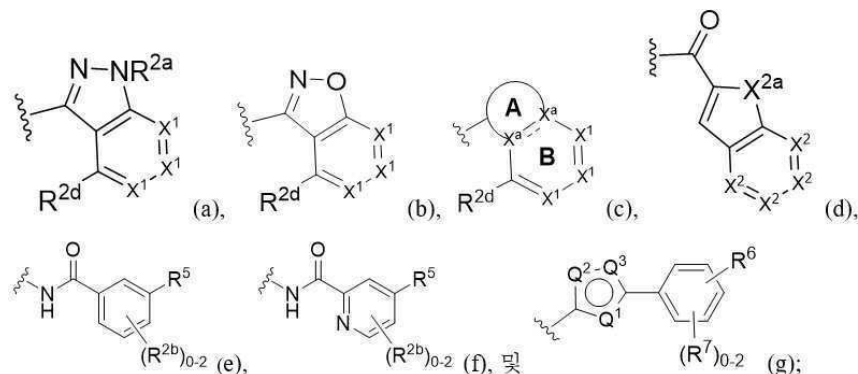
각 R^{1a}는 수소, 할로, C₁-C₆알콕시, 및 C₃-C₈-사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

각 R^{1b}는 수소, 할로, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 하이드록시알킬옥시, -O-알킬렌-NR^{1b1}R^{1b4}, -O-알킬렌-C(O)OR^{1b1}, -O-알킬렌-O-알킬렌-NR^{1b1}R^{1b4}, -O-알킬렌-C(O)-N_(R^{1b4}), 시아노, -(CH₂)₀₋₂C(O)-OR^{1b1}, -(CH₂)₀₋₂C(O)NR^{1b1}R^{1b2}, -(CH₂)₀₋₂NR^{1b1}C(O)R^{1b3}, -(CH₂)₀₋₂OH, 및 C₃-C₈-사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

R^{1b1}은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고; R^{1b2}는 수소 또는 C₁-C₆알킬이고; R^{1b3}은 수소 또는 C₁-C₆알킬이고; 그리고 R^{1b4}는



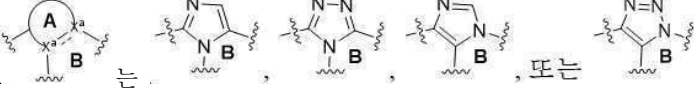
R²는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고:



[0081] R^{2a} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0082] 각 R^{2b} 는 독립적으로 수소, 할로, $-(CH_2)_{0-2}OH$, C_1 - C_3 알킬, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이고;

[0083] 각 R^{2e} 는 독립적으로 수소, $-OH$, 할로, C_1 - C_6 알킬, 할로- C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로- C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이며;

[0084]  이고;

[0085] 여기서, 고리 (a), (b), 및 (c)의 경우

[0086] 하나의 X^1 은 CR^3 이고 다른 X^1 은 N 및 CR^{2b} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0087] R^{2d} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시이고;

[0088] R^3 은 $-(CH_2)_{0-2}Y$ 이고;

[0089] Y는 R^Y 로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 바이사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 9원 바이사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 10원 바이사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 4원 내지 9원 모노사이클릭 또는 바이

사이클릭 헤테로사이클로알킬; Y는  ; Y는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}R^Y$; 또는 Y는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^Y$ 이며;

[0090] R^Y 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)NR^{3b}R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$ 로 치환된 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}C(O)R^{3a}$, 또는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b1}S(O)_2R^{3a}$ 이고;

[0091] R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 플루오로알콕시로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 C_1 - C_6 알킬로서, 이들 각각은 할로, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_1 - C_6 알콕시, 시아노, C_3 - C_8 사이클로알킬 또는 C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환됨; C_2 - C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2 - C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2 - C_6 알케닐; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{3c, 3d}$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬}$; C_3 - C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-\text{C}_3-\text{C}_8\text{사이클로알킬}$; C_2 - C_6 알키닐; $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{3c, 3d}$; $\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$; $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬}$; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜; 플루오로피리딜; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{3a} , R^{3b} 및 R^{3b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되고;

[0092] R^{3c} 는 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬이고, R^{3d} 는 수소, 또는 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{3c} 및 R^{3d} 는 이들이 부착된 질소와 합

계 3원 내지 8원의 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이고; 그리고

[0093] HET1은 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고;

[0094] 여기서, 고리 (d)의 경우,

[0095] X^{2a}는 O 또는 S이고;

[0096] 하나의 X²는 CR⁴이고 다른 X²는 N 및 CR^{2b}로부터 독립적으로 선택되고;

[0097] R⁴는 -(CH₂)₀₋₃NR^{4b}C(O)R^{4a}, -(CH₂)₀₋₂NR^{4b}S(O)₂R^{4a}, -C(O)R^{4a}, -C(O)NR^{4b}R^{4a},

[0098] -NR^{4b}(C₁-C₆알킬렌)NR^{4b1}C(O)R^{4a}, -(CH₂)₀₋₃NR^{4b}C(O)(C₁-C₆알킬렌)NR^{4b1}C(O)R^{4a}, -C(O)NR^{4b}(C₁-C₆알킬렌)NR^{4b1}C(O)R^{4a},
-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}, -C(O)-HET1-NR^{4b}C(O)R^{4a}, -(CH₂)₀₋₃NR^{4b}C(O)-HET1-C(O)R^{4a}, -C(O)R^{4a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬(바람직하게는, 여기서 C₃-C₈헤테로사이클로알킬은 C₃-C₈헤테로사이클로알킬 고리 내 탄소를 통해 고리 (d)에 부착됨); 또는 -(CH₂)₀₋₂HET2-C(O)R^{4a}이고;

[0099] R^{4a}, R^{4b} 및 R^{4b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개 할로로 치환된 알킬; 시아노로 치환된 C₁-C₆알킬; C₂-C₆알케닐; 시아노로 치환된 C₂-C₆알케닐; 할로로 치환된 C₂-C₆알케닐; -CH=CH-CH₂-NR^{4c, 4d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; C₃-C₈사이클로알케닐; -C(O)-C₃-C₈사이클로알킬; C₂-C₆알키닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{4c, 4d}; CH≡CH-CH₂-OH; CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리디닐; 플루오로피리디닐; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고

[0100] R^{4a}, R^{4b} 및 R^{4b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C₁-C₆알킬로부터 선택되고;

[0101] R^{4c}는 수소, 또는 C₁-C₆알킬이고, R^{4d}는 수소, 또는 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R^{4c} 및 R^{4d}는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원의 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2원 내지 7원의 고리 구성원은 탄소이며;

[0102] HET1은 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고; 그리고

[0103] HET2는 1개 또는 2개의 R^{2e}로 선택적으로 치환되는 8원, 9원 또는 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고;

[0104] 여기서, 고리 (e) 및 (f)의 경우,

[0105] R⁵는 Z로 치환되고 R^{2e}로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R⁵는 Z로 치환되고 R^{2e}로 선택적으로 치환된 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R⁵는 -C(O)N(R^{5b})Z이고; R⁵는 Z로 치환되고 R^{2e}로 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고; R⁵는 -(CH₂)₀₋₂O-HET1-Z이고; R⁵는 -(CH₂)₀₋₂O-Z이고;

[0106] Z는 -(CH₂)₀₋₃NR^{5b}C(O)R^{5a}, -(CH₂)₀₋₂NR^{5b}S(O)₂R^{5a}, -C(O)R^{5a}, -S(O)₂R^{5a}, -(CH₂)₀₋₃-C(O)NR^{5b, 5a}, -(CH₂)₀₋₃NR^{5b}(C₁-C₆알킬렌)NR^{5b1}C(O)R^{5a}, -NR^{5b}C(O)R^{5a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬, -S(O)₂R^{5a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬, 또는 -C(O)R^{5a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고;

[0107] R^{5a}, R^{5b} 및 R^{5b1} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 C₁-C₆알킬; C₂-C₆알케닐; 시아노로 치환된 C₂-C₆알케닐; 할로로 치환된 C₂-C₆알케닐; -CH=CH-CH₂-NR^{5c, 5d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; C₃-C₈사이클로알케닐; -C(O)-C₃-C₈사이클로알킬; C₂-C₆알키닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{5c, 5d}; CH≡

CH-CH₂-OH; CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜, 플루오로피리딜, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고

[0108] R^{5a}, R^{5b} 및 R^{5b1} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C₁-C₆알킬로부터 선택되고;

[0109] 각 R^{5c}는 독립적으로 수소, 또는 C₁-C₆알킬이고 R^{5d}는 수소, 또는 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R^{5c} 및 R^{5d}는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 나머지 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이고;

[0110] HET1은 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고;

[0111] 여기서, 고리 (g)의 경우,

[0112] Q¹은 CR^{Q1}, Q²는 N, 및 Q³은 O이거나; 또는 Q¹은 CR^{Q1}, Q²는 O, 및 Q³은 N이거나; 또는 Q¹은 S, Q²는 N, 및 Q³은 N이거나; 또는 Q¹은 N, Q²는 N, 및 Q³은 O이거나; 또는 Q¹은 O, Q²는 N, 및 Q³은 N이고; 여기서 R^{Q1}은 수소, C(O)C₁-C₆알킬, 또는 Cl이고;

[0113] R⁶은 Q로 치환되고 R^{2c}로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R⁶은 Q이고;

[0114] Q는 -(CH₂)₀₋₃NR^{6b}C(O)R^{6a}, -(CH₂)₀₋₂NR^{6b}S(O)₂R^{6a}, -C(O)R^{6a}, -C(O)NR^{6b}R^{6a}, 또는 -C(O)R^{6a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고;

[0115] R^{6a} 및 R^{6b} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 C₁-C₆알킬; C₂-C₆알케닐; 시아노로 치환된 C₂-C₆알케닐; 할로로 치환된 C₂-C₆알케닐; -CH=CH-CH₂-NR^{6c}R^{6d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; C₃-C₈사이클로알케닐; -C(O)사이클로알킬; 알키닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{6c}R^{6d}; CH≡CH-CH₂-OH; CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 클로로피리딜, 플루오로피리딜, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고

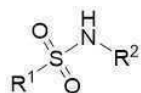
[0116] R^{6a} 및 R^{6b} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C₁-C₆알킬로부터 선택되고;

[0117] R^{6c}는 수소, 또는 C₁-C₆알킬이고 R^{6d}는 수소, 또는 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R^{6c} 및 R^{6d}는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 다른 2개 내지 7개 고리 구성원은 탄소이고; 그리고

[0118] 각 R⁷은 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 또는 C₃-C₈사이클로알킬이다.

[0119] 다른 측면에서, KAT6A 또는 KAT6B에 비가역적으로 및/또는 공유적으로 결합할 수 있는 알케닐 함유 또는 알키닐 함유 친전자성 기를 포함하는 화합물이 제공된다. 또한, 니트릴 및 할로메틸 케톤과 같은 다른 친전자성 기도 포함된다.

[0120] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



[0121] (I)

[0122] 여기서,

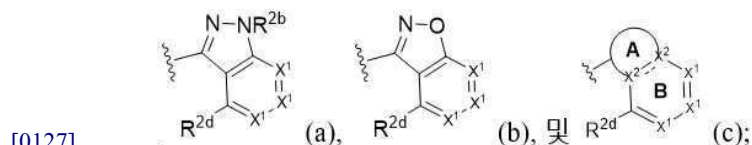
[0123] R¹이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a}로 선택적으로 치환되는 C₃-C₈-사이클로알킬; C₃-C₈-사이클로알킬이 1, 2, 또는 3개의

R^{1a} 로 선택적으로 치환되는, C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 페닐; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 나프틸; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

[0124] 각 R^{1a} 가 H, 할로, C_1 - C_6 알콕시, 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

[0125] 각 R^{1b} 가 H, 할로, C_1 - C_6 알콕시, 시아노 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

[0126] R^2 가 다음으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되며:



[0128] 여기서, 고리 (a)의 경우,

[0129] R^{2b} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0130] 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 그리고 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0131] R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고

[0132] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬 C_1 - C_3 알킬이고;

[0133] 여기서, 고리 (b)의 경우,

[0134] 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0135] R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1, 2, 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

[0136] R^{2c2} 는 수소, C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-CH_2NH_2$, C_1 - C_6 알콕시, $-NH(C_1-C_6알킬)$,

[0137] $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-CH_2NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원

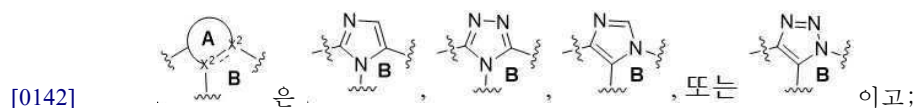
바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이며;

[0138] R^{2c3} 는 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이고; 그리고

[0139] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, -CN, $-CH_2NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-CH_2NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이며;

[0140] 여기서, 고리 (c)의 경우,

[0141] 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;



[0143] R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고

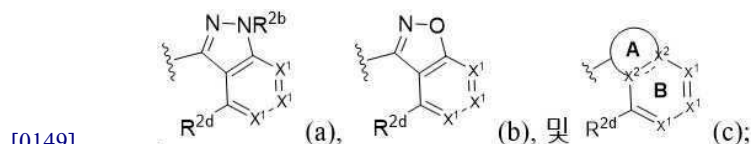
[0144] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, -CN, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-CH_2NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-CH_2NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이고;

[0145] R^{2d} 는 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시이고; 그리고

[0146] 각 R^{2e} 는 독립적으로 수소, 할로, C_1 - C_3 알킬, 사이클로프로필, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, 또는 $-OCF_3$ 이다.

[0147] 다른 측면에서, 본원에는 R^2NH_2 (화학식 A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공되고, 여기서

[0148] R^2 는 다음으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되며:



[0150] 여기서, 고리 (a)의 경우,

[0151] R^{2b} 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0152] 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 그리고 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0153] R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고

[0154] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬 C_1 - C_3 알킬이고;

[0155] 여기서, 고리 (b)의 경우,

[0156] 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0157] R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1, 2, 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

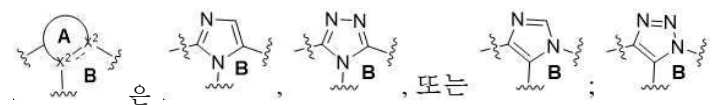
[0158] R^{2c2} 는 C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, C_1 - C_6 알콕시, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬 C_1 - C_3 알킬이며;

[0159] R^{2c3} 는 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이고; 그리고

[0160] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-CN$, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬 C_1 - C_3 알킬이며;

[0161] 여기서, 고리 (c)의 경우,

[0162] 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 N 및 CR^{2e} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0163]  이고;

[0164] R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고

[0165] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이고;

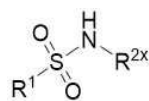
[0166] R^{2d} 는 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시이고; 그리고

[0167] 각 R^{2e} 는 독립적으로 수소, 할로, C_1 - C_3 알킬, 사이클로프로필, CHF_2 , CF_3 , C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, 또는 $-OCF_3$ 이다.

[0168] 다른 측면에서, 본원에는 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 라이신 아세틸 전이효소의 MYST 계열을 억제하여 장애를 치료하는 데 사용하기에 적합한 약제학적 조성물, 단일 단위 투여량 형태 및 키트가 제공되며, 이는 치료적 유효량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)의 일부 또는 임의의 실시양태, 및 특정 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

[0169] 다른 측면에서, 본원에는 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 라이신 아세틸 전이효소의 MYST 계열을 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이는 a) 치료적 유효량의 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)의 일부 또는 임의의 실시양태, 및 특정 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 투여하거나, 또는 b) 본원에 제공된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 및 특정 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0170] 다른 측면에서, 본원에는 화학식 (I)의 화합물, 및 특정 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법이 제공되며, 이는 다음 (I) 또는 이의 염을 처리하여, 화학식 (I)의 화합물 및 특정 화합물; 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 생성하는 단계를 포함한다:



(I),

[0172] 여기서,

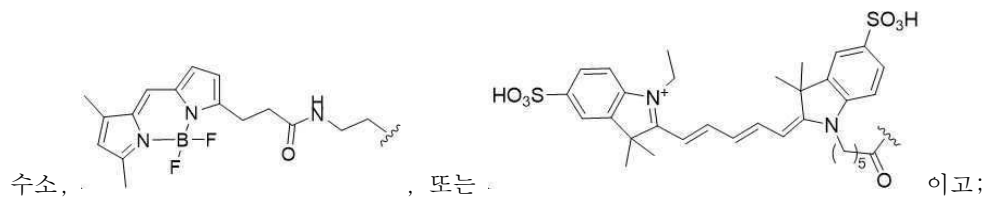
[0173] SR^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 -사이클로알킬; C_3 - C_8 -사이클로알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 -사이클로알킬- C_1 - C_6 알킬; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 나프틸; 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고;

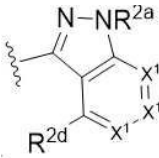
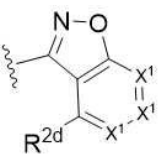
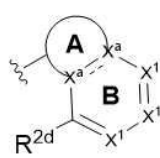
[0174] 각 R^{1a} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알콕시, 및 C_3 - C_8 -사이클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택되고;

[0175] 각 R^{1b} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 하이드록시알킬옥시, $-O$ -알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, $-O$ -알킬렌- $C(O)OR^{1b1}$,

$-O\text{-알킬렌-O-알킬렌-NR}^{1b1}R^{1b4}$, $-O\text{-알킬렌-C(O)-N}\langle\text{NR}^{1b4}\rangle$, 시아노, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{1b1}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b2}R^{1b3}$, $-(CH_2)_{0-2}NRC(O)R$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, 및 $C_3\text{-}C_8\text{-사이클로알킬옥시}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0176] R^{1b1} 은 수소 또는 $C_1\text{-}C_6\text{알킬}$ 이고; R^{1b2} 는 수소 또는 $C_1\text{-}C_6\text{알킬}$ 이며; R^{1b3} 은 수소 또는 $C_1\text{-}C_6\text{알킬}$ 이고; 그리고 R^{1b4} 는

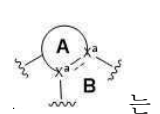
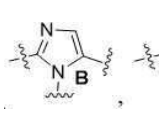
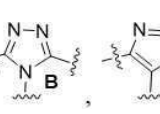
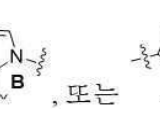


[0177] a) 여기서, R^{2x} 는  (ax),  (bx), 또는  (cx) 이고, 그리고

[0178] R^{2a} 는 수소 또는 $C_1\text{-}C_6\text{알킬}$ 이고;

[0179] 각 R^{2b} 는 독립적으로 수소, 할로, $C_1\text{-}C_3\text{알킬}$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, $C_1\text{-}C_4\text{알콕시}$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 $C_3\text{-}C_8\text{사이클로알킬옥시}$ 이고;

[0180] 각 R^{2c} 는 독립적으로 수소, $-OH$, 할로, $C_1\text{-}C_6\text{알킬}$, 할로- $C_1\text{-}C_6\text{알킬}$, $C_3\text{-}C_8\text{사이클로알킬}$, $C_1\text{-}C_6\text{알콕시}$, 할로- $C_1\text{-}C_6\text{알콕시}$, 또는 $C_3\text{-}C_8\text{사이클로알킬옥시}$ 이며;

[0181]  는 , , 또는  이고;

[0182] 하나의 X^1 은 CR^3 이고 다른 X^1 은 N 및 CR^{2b} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0183] R^{2d} 는 수소, 할로, $C_1\text{-}C_6\text{알킬}$, $C_{1-6}\text{사이클로알킬}$, $C_1\text{-}C_6\text{알콕시}$, 또는 $C_3\text{-}C_8\text{-사이클로알킬옥시}$ 이고;

[0184] R^3 은 $-(CH_2)_{0-2}Y^x$ 또는 $-(CH_2)_{0-2}\text{-L-Y}^x$ 이고;

[0185] L은 $\text{-L}^1\text{-L}^2\text{-L}^3\text{-}$ 이고, 여기서 L^1 , L^2 및 L^3 은 각각 독립적으로 결합, -CRR- , 0, $S(O)_{0-2}$, $C(O)$ 또는 NR이고, 여기서 각 R은 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[0186] Y^x 는 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; Y^x 는 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; Y^x 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; Y^x 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이거나; Y^x 는 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이거나; Y^x 는 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 4원 내지 9원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이거나; 또는



[0187] a) 여기서 Y는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴, 8원 바이사이클릭 헤테로아릴, 9원 바이사이클릭 헤테로아릴, 10원 바이사이클릭 헤테로아릴, 및 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭에 고리 원자로서 포함된 치환 가능한 질소를 갖거나; 또는

[0188] a2) 여기서 Y는 $-(CH_2)_{0-2}-NH_2$, 또는 $-(CH_2)_{0-2}-NH-(C_1-C_6\text{알킬렌})NH_2$ 로 치환되고;

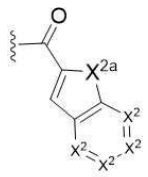
[0189] 여기서, a1) 내의 기는 화학식 $LG-C(O)R^{3a}$ 의 중간체로 처리되거나; 또는

[0190] 여기서, a2) 내의 기는 화학식 $LG-C(O)R^{3a}$, $LG-S(O)_2R^{3a}$; $LG-C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b}C(O)R^{3a}$, $LG-C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$ 의 중간체로 처리되며, 여기서

[0191] LG는 HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제와 같은 시약에 의해 활성화되는 할로 또는 OH와 같은 이탈기이고;

[0192] R^{3a} 및 R^{3b} 중 하나는 그룹 a): 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; 플루오로알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 아릴옥시 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 이들 각각은 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_1-C_6 알콕시, 시아노, C_3-C_8 사이클로알킬 또는 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 추가로 치환될 수 있음; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알킬; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 클로로피리딜; 플루오로피리딜; 클로로피라지닐; 플루오로피라지닐; 클로로피리미디닐; 플루오로피리미디닐; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐, 디플루오로페닐; 및 모노플루오로페닐로부터 선택되고; 그리고 R^{3a} 및 R^{3b} 중 나머지는 그룹 b): 수소, 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0193] R^{3c} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{3c} 및 R^{3d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 나머지 2개 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이며; 또는



[0194] b) 여기서 R^{2x} 는 (dx)이고, 그리고

[0195] 각 R^{2b} 는 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_3 알킬, $-(CH_2)_{0-2}OH$, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1-C_4 알콕시, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬옥시이고;

[0196] 각 R^{2c} 는 독립적으로 수소, 할로, $-OH$, C_1-C_6 알킬, 할로- C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로- C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬옥시이고;

[0197] X^{2a} 는 O 또는 S이고;

[0198] 하나의 X^2 는 CR^{4x} 이고 나머지 X^2 는 독립적으로 N 및 CR^{2b} 로부터 선택되고; 그리고

[0199] b1) R^{4x} 는 $-(CH_2)_{0-2}HET2$; R^{4x} 는 $-C(O)-HET1$; R^{4x} 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-HET1$; 또는 R^{4x} 는 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 HET2는 1개 또는 2개의 R^{2c} 로 선택적으로 치환되는 8원, 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고, 고리 원자로서 포함된 치환 가능한 질소를 가지며, HET1은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고, HET1 내의 고리 원자로서 치환 가능한 질소를 포함하며;

[0200] b2) R^{4x} 는 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$; R^{4x} 는 $-NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NH_2$; R^{4x} 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NH_2$; R^{4x} 는 $-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NH_2$; 또는 R^{4x} 는 $-C(O)-HET1-NH_2$ 이고;

- [0201] 여기서 b1) 내의 기는 화학식 $LG-C(O)R^{4a}$ 의 중간체로 처리되거나; 또는
- [0202] 여기서 b2) 내의 기는 화학식 $LG-C(O)R^{4a}$ 또는 $LG-S(O)_2R^{4a}$ 의 중간체로 처리되고; 그리고
- [0203] 여기서
- [0204] LG는 HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제와 같은 시약에 의해 활성화되는 할로 또는 OH와 같은 이탈기이고;
- [0205] R^{4a} 는 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알킬; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 클로로피리디, 플루오로피리디, 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 또는 모노플루오로페닐이며;
- [0206] R^{4b} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0207] R^{4c} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R^{4d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{4c} 및 R^{4d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 나머지 2 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이며;
-
- [0208] c) 여기서 R^{2x} 는
- [0209] 각 R^{2b} 는 독립적으로 수소, 할로, C_1-C_3 알킬, $-(CH_2)_{0-2}OH$, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1-C_4 알콕시, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬옥시이고;
- [0210] R^{5x} 는 Z^x 로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; R^{5x} 는 Z^x 로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; R^{5x} 는 $-C(O)LG^1$; R^{5x} 는 $-(CH_2)_{0-2}O-HET1$; 또는 R^{5x} 는 $-(CH_2)_{0-2}O-(CH_2)_{0-3}NH_2$ 이고; 여기서 LG^1 은 HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제와 같은 시약에 의해 활성화되는 할로 또는 OH와 같은 이탈기이고;
- [0211] c1) Z^x 는 $-(CH_2)_{0-3}NH_2$; 또는 Z^x 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}(C_1-C_6$ 알킬렌) NH_2 이고;
- [0212] c2) Z^x 는 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고 치환 가능한 질소를 고리 원자로서 포함하고;
- [0213] 여기서, c1) 내의 기는 화학식 $LG^2-C(O)R^{5a}$ 또는 $LG^2-S(O)_2R^{5a}$ 의 중간체로 처리되고;
- [0214] 여기서, c2) 내의 기는 화학식 $LG^2-C(O)R^{5a}$ 의 중간체로 처리되고; 그리고
- [0215] 여기서
- [0216] LG^2 는 HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제와 같은 시약에 의해 활성화되는 할로 또는 OH와 같은 이탈기이고;
- [0217] R^{5a} 는 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3-C_8 사

이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알킬닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 클로로피리디닐; 플루오로피리디닐; 클로로피라지닐, 플루오로피라지닐, 클로로피리미디닐, 플루오로피리미디닐, 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 또는 모노플루오로페닐이고; 그리고

[0218] R^{5b} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0219] 각 R^{5c} 는 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{5d} 는 수소, 또는 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{5c} 및 R^{5d} 는 이들이 부착된 질소와 함께 3원 내지 8원 포화 고리를 형성하고, 여기서 나머지 2 내지 7개의 고리 구성원은 탄소이다.

[0220] 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기술되거나 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 커플링 조건을 사용하여 R^2NH_2 (화학식 A)를 X가 할로, 바람직하게는 클로로인, $R^1S(O)_2X$ 로 처리하는 것을 포함하는, 화학식 (I), (Ih), (Ii) 및 (Ij)의 화합물, 및 특정 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법이 제공된다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 할로는 브로모이다.

도면의 간단한 설명

[0221] 도 1은 본원에 제공된 화합물에 대한 가역성/비가역성 테스트 결과를 보여준다(생물학적 실시예 2 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0222] 정의

[0223] 본원에 제공된 화합물을 지칭할 때, 다음 용어는 달리 명시되지 않는 한 다음과 같은 의미를 갖는다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 관련 기술분야의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원의 용어에 대해 복수의 정의가 있는 경우, 달리 명시되지 않는 한 이 섹션의 정의가 우선한다. 달리 명시되지 않는 한, 용어가 비치환 또는 치환된 것으로 정의되는 경우, 치환체 목록에 있는 기는 비치환된 자체이다. 예를 들어, 치환된 알킬 기는, 예를 들어 사이클로알킬 기로 치환될 수 있으며, 사이클로알킬 기는 달리 명시되지 않는 한 추가로 치환되지 않는다.

[0224] 본원에 있는 값 또는 매개변수에 대한 "약"에 대한 언급은 해당 값 또는 매개변수 자체에 관한 변동을 포함(및 설명)한다. 예를 들어, "약 X"에 관한 설명은 "X"의 설명을 포함한다.

[0225] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은 조성물 또는 투여 형태의 성분의 온도, 용량, 양, 또는 중량 백분율과 관련하여 사용될 때, 특정 용량, 양, 또는 중량 백분율로부터 수득되는 것과 등가의 약리학적 효과를 제공하는 것으로 관련 기술분야의 기술자라면 인식하는 용량, 양, 또는 중량 백분율을 의미한다. 구체적으로, 용어 "약" 및 "대략"은 이러한 정황에서 사용되는 경우, 특정 용량, 양, 또는 중량 백분율의 15% 이내, 10% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내, 또는 0.5% 이내인 용량, 양, 또는 중량 백분율을 고려한다.

[0226] 용어 "a" 또는 "an"은 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한 하나 이상을 의미한다.

[0227] "알킬"은 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기를 의미한다. "저급 알킬" 또는 " C_1-C_6 알킬"은 탄소 원자가 1~6개인 알킬 기를 의미한다. 일부 실시양태에서, 저급 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함한다. " C_0 " 알킬(" C_0-C_6 -알킬"에서와 같이)은 공유 결합이다. " C_6 알킬"은, 예를 들어 n-헥실, 이소헥실 등을 지칭한다.

[0228] "알콕시"는 R이 본원에 정의된 알킬 기인 $-OR$ 기를 의미한다. 일부 실시양태에서, R은 C_1-C_6 알킬이다.

[0229] "알킬옥시알킬"은 본원에 정의된 하나의 알콕시에 의해 치환된, 본원에 정의된 알킬 기를 의미한다. 일부 실시양태에서, 알킬옥시알킬은 $-CH_2OCH_3$ 이다.

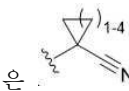
[0230] "알케닐"은 2개 내지 8개의 탄소 원자와 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미하며, 에테닐, 프로펜-1-일, 프로펜-2-일, 1-부트-3-에닐, 1-펜트-3-에닐, 1-헥스-5-에닐 등을 포함한다.

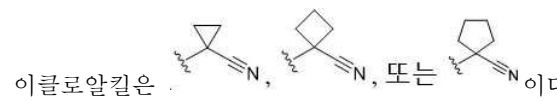
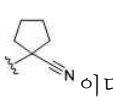
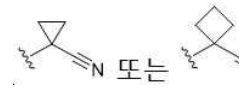
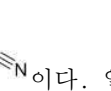
"저급 알케닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 기를 의미한다.

[0231] "알킬닐"은 2개 내지 8개의 탄소 원자와 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미하며, 에틸닐, 프로피닐, 부티닐, 펜틴-2-일 등을 포함한다. "저급 알킬닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬닐기를 의미한다.

[0232] "사이클로알킬"은 3개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 사이클로알킬은 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있지만, 방향족 고리를 함유할 수 없다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 C₃-C₈사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 C₃-C₆사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 융합, 가교 및 스피로 고리 시스템을 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0233] "사이클로알킬알킬"은 본원에 정의된 바와 같이 1개 또는 2개의 사이클로알킬 기(들)로 치환된 알킬 기를 의미한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬알킬은 사이클로프로필메틸, 2-사이클로부틸-에틸 등을 포함한다.

[0234] "시아노로 치환된 스피로사이클로알킬"은 을 의미한다. 일부 실시양태에서, 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬은

이클로알킬은 , 또는 이다. 일부 실시양태에서, 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬은  또는 이다. 일부 실시양태에서, 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬은 이다.

[0235] "사이클로알킬옥시"는 R이 본원에 정의된 바와 같이 사이클로알킬인 -OR 기를 의미한다.

[0236] "사이클로알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하지만 고리가 방향족이 아닌 본원에 정의된 바와 같은 사이클로알킬을 의미한다.

[0237] "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로 원자로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 의미한다. 대표적인 예로는 2,2-디플루오로에틸, 트리플루오로메틸 및 2-클로로-1-플루오로에틸 등을 포함한다.

[0238] "할로알콕시"는 R'이 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬인 -OR' 기를 의미하고, 일부 실시양태에서 할로알콕시는 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시 등이다.

[0239] "헤테로아릴"은 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자는 탄소인, 5-10개 고리 원자의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 1가 방향족 라디칼을 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 부착 지점은 원자가 규칙이 허용하는 한, 헤테로아릴 기의 임의의 고리의 임의의 원자에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴이라는 용어는 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,5-트리아졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티에닐, 푸라닐, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라졸릴 등, 및 이들의 N-산화물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴 고리가 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하는 경우, 이는 본원에서 5원 또는 6원 헤테로아릴이라고도 지칭된다. "헤테로아릴"은 본원에 사용된 바와 같은 "8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴"도 포함한다.

[0240] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 고리 헤테로원자가 -O-, -S(O)_n-(n은 0, 1 또는 2임), -N=, -N(R^y)-(여기서 R^y는, 예를 들어 -C(O)R^{4a} 및 유사 기를 포함하는 헤테로사이클로알킬에 대해 임의의 실시양태에서 제공된 바와 같은 치환체임) 중에서 독립적으로 선택되고, 나머지 고리 원자가 탄소인, 3개 내지 9개 고리 원자의 포화 또는 부분 불포화(방향족은 아님) 1가 모노사이클릭 기 또는 5개 내지 12개 고리 원자의 포화 또는 부분 불포화(방향족은 아님) 1가 융합 바이사이클릭 기를 의미한다. 1개 또는 2개의 고리 탄소 원자는 -C(O)-, -C(S)- 또는 -C(=NH)- 기로 대체될 수 있다. 융합된 바이사이클릭 라디칼은 가교된 고리 시스템 및 스피로사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 기의 부착 지점은 원자가 규칙이 허용하는 한, 라디칼 내의 임의의 고리의 임의의 원자에 위치

할 수 있다. 특히, 부착 지점이 질소 원자에 위치하는 경우 R^y 는 존재하지 않는다. 보다 구체적으로, 헤테로사이클로알킬이라는 용어는 아제티디닐, 피롤리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 2-옥소피페리디닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 피하이드로아제피닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 티아졸리디닐, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로푸릴, 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤릴, (3aR,6aS)-헥사하이드로-1H-5 λ^2 -피롤로[3,4-c]피롤릴, 및 테트라하이드로피라닐, 및 이들의 N-옥사이드를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0241]

본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, "바이사이클릭 헤테로사이클릭"은 하나의 비방향족 고리 및 하나의 방향족 고리를 함유하는 바이사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 바이사이클릭 고리 시스템 내 임의의 고리 원자 중 하나 이상(일부 또는 임의의 실시양태에서 1, 2, 3 또는 4개)은 0, S(O)₀₋₂ 및 N으로 부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자(들)이고, 나머지 고리 원자는 탄소이며, 바이사이클릭 헤테로사이클릭은 8-12개의 고리 원자(일부 실시양태에서 8, 9 또는 10개의 고리 원자)를 함유한다. 용어 "바이사이클릭 헤테로사이클릭"은 완전한 방향족 바이사이클릭 고리를 포함하지 않으며, 즉 벤즈이속사졸, 인다졸 등을 포함하지 않는다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기는 8개의 고리 원자를 갖는다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기는 9개의 고리 원자를 갖는다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리는 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자(들)를 포함한다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리는 산소인 1개 또는 2개의 헤테로원자(들)를 포함한다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리는 질소인 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자(들)를 포함한다(여기서 질소는 본원에 기술된 임의의 측면 또는 실시양태에서 기술된 바와 같이 치환될 수 있음). 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭은 비방향족 고리에 1개의 헤테로원자를 포함하거나, 방향족 고리에 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하거나, 방향족 고리에 2개의 헤테로원자를 포함하거나, 1개는 방향족 고리에 있고 다른 1개는 비방향족 고리에 있는 2개의 헤테로원자를 포함하거나, 또는 방향족 고리에 2개의 헤테로원자 및 비방향족 고리에 1개의 헤테로원자를 포함한다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기는 가교되거나 가교되지 않을 수 있고/거나, 융합되거나 융합되지 않은 바이사이클릭 기일 수 있다. 질소 및 황 원자 중 하나 이상은 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 원자 중 하나 이상은 선택적으로 4차화될 수 있으며, 탄소 원자 중 하나 이상은 선택적으로



로 대체될 수 있다. 바이사이클릭 헤테로사이클릭은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주요 구조에 부착될 수 있으며, 이는 안정한 화합물을 초래한다. 바이사이클릭 헤테로사이클릭은 고리가 헤테로원자를 함유하는지 여부에 상관없이 임의의 방향족 또는 비방향족 고리를 포함하는 임의의 이의 고리를 통해 주요 구조에 부착될 수 있다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭은 비방향족 고리, 바람직하게는 질소 고리 원자를 포함하는 비방향족 고리에 융합된 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴, 예를 들어 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 또는 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리디닐을 포함하고; 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 나머지는 5원 헤테로아릴 부분을 통해 비방향족 고리(바람직하게는 질소 고리 원자를 포함함)에 융합된, 5원 헤테로아릴 기(바람직하게는 피라졸릴), 예를 들어 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1-일, 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일, 또는 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일에 부착된다. 바이사이클릭 헤테로사이클릭이 치환되는 경우, 임의의 고리, 즉 바이사이클릭 헤테로사이클릭에 의해 포함되는 임의의 방향족 또는 비방향족 고리에 치환될 수 있다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 바이사이클릭 헤테로사이클릭은 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 벤조디옥솔릴, 1,3-디하이드로이소벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조테트라하이드로티에닐, 2,2-디옥소-1,3-디하이드로벤조[c]티에닐, 디하이드로푸릴, 디하이드로이소인돌릴, 인돌리닐, 2-옥소-인돌리닐, 이소벤조테트라하이드로푸라닐, 이소벤조테트라하이드로티에닐, 이소인돌리닐, 1-옥소-이소인돌리닐, 1,3-디옥소-이소인돌리닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않고; 이들 각각은 본 명세서 전체에 걸쳐 정의된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0242]

본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, "하이드록시알킬"은 1, 2 또는 3개의 하이드록시 기

로 치환된, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다(단, 하나보다 많은 하이드록시 기가 동일한 탄소에 있지는 않음). 일부 실시양태에서, 하이드록시알킬은 하이드록시 C_{1-6} -알킬이다. 일부 실시양태에서, 하이드록시알킬은 하이드록시에틸이다.

[0243] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, "하이드록시알킬옥시"는 본원에서 정의된 바와 같이 R이 하이드록시알킬인 -OR 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 하이드록시알킬옥시는 하이드록시에틸옥시이다.

[0244] 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 보유하는 염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은 무독성인 것으로 이해한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 본원에 참고로 포함되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985] 또는 본원에 참고로 포함되는 문헌[S. M. Berge, 등, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19] 모두에서 찾아볼 수 있다. 또한, 화합물은 이와 연관된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 염을 가질 수 있는 것으로 이해한다.

[0245] 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산; 뿐만 아니라 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 신남산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포설폰산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 묽콘산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산 등과 같은 유기산에 의해 형성된 것을 포함한다.

[0246] 약제학적으로 허용되는 염기 부가염의 예로는 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등과 같은 금속 이온으로 대체될 때 형성되는 염을 포함한다. 바람직한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 약제학적으로 허용되는 유기 무독성 염기에서 유래된 염으로는 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지의 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 유기 염기의 예로는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 트로메타민, N-메틸글루카민, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 예시적인 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린, 및 카페인이다.

[0247] 조성물과 관련하여 입체이성질체가 "실질적으로 없는" 또는 입체이성질체의 "실질적인 부재 하에"라는 용어는 조성물에 화합물의 지정된 입체이성질체를 중량 기준으로 적어도 85% 또는 90%, 특정 실시양태에서는 중량 기준으로 95%, 98%, 99% 또는 100% 포함하는 조성물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 및 화합물에서, 화합물에는 입체이성질체가 실질적으로 없다.

[0248] 마찬가지로, 조성물과 관련하여 "단리된"이라는 용어는 특정된 화합물을 중량 기준으로 적어도 85, 90%, 95%, 98%, 99% 내지 100% 포함하는 조성물을 지칭하며, 나머지는 다른 화학 종 또는 입체이성질체를 포함한다.

[0249] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.

[0250] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "동위원소 조성"은 주어진 원자에 대해 존재하는 각 동위원소의 양을 지칭하고, "자연적 동위원소 조성"은 주어진 원자에 대한 자연 발생의 동위원소 조성 또는 존재도를 지칭한다. 자연적 동위원소 조성을 함유하는 원자는 또한 본원에서 "비-농축" 원자라고 지칭될 수도 있다. 달리 지정되지 않는 한, 본원에 언급된 화합물의 원자는 해당 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 예를 들어, 달리 명시되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로 구체적으로 지정된 경우, 해당 위치는 이의 자연적 동위원소 조성에 수소가 있는 것으로 이해한다.

[0251] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "동위원소 농축"은 해당 원자의 자연적 동위원소 존재도 대신에 분자 내 주어진 원자의 특정 동위원소 양의 혼입 백분율을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 주어진 위치에서 1%의 중수소 농축은 주어진 샘플 내 분자의 1%가 특정 위치에 중수소를 함유한다는 것을 의미한다.

다. 중수소의 자연 발생의 분포는 약 0.0156%이기 때문에, 농축되지 않은 출발 물질을 사용하여 합성된 화합물 내의 임의의 위치에서의 중수소 농축은 약 0.0156%이다. 본원에 제공된 화합물의 동위원소 농축은 질량 분석법 및 핵 자기 공명 분광법을 포함하여 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정할 수 있다.

- [0252] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "동위원소적으로 농축된"은 해당 원자의 자연적 동위원소 조성과 다른 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소적으로 농축된"은 또한 해당 원자의 자연적 동위원소 조성과 다른 동위원소 조성을 갖는 적어도 하나의 원자를 함유하는 화합물을 지칭할 수도 있다.
- [0253] 본원에 사용된 바와 같이, "알킬", "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬" 기는 선택적으로 수소 원자가 존재하는 하나 이상의 위치에 중수소를 포함하고, 여기서 원자 또는 원자들의 중수소 조성은 자연적 동위원소 조성 과 다르다.
- [0254] 또한, 본원에 사용된 바와 같이, "알킬", "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬" 기는 선택적으로 자연적 동위원소 조성 과 다른 양으로 탄소-13을 포함한다.
- [0255] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "IC₅₀"은 이러한 반응을 측정하는 검정에서 최대 반응의 50% 억제를 달성하는 특정 테스트 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 지칭한다.
- [0256] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호 교환적으로 사용된다. 용어 "대상체" 및 "대상체 들"은 동물, 예를 들어 비-영장류(예: 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트, 및 마우스) 및 영장류(예: 사이노몰구 스 원숭이와 같은 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 포유류와 같은 동물, 및 특정 실시양태에서, 인간을 지 칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 농장 동물(예: 말, 소, 돼지 등) 또는 애완동물(예: 개 또는 고양이)이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0257] 본 발명의 화합물에 관하여 "투여" 및 이의 변형어(일부 실시양태에서는 화합물을 "투여하는")는 치료가 필요한 동물의 시스템에 화합물 또는 화합물의 전구약물을 도입시키는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 전 구약물이 하나 이상의 다른 활성제(일부 실시양태에서는 수술, 방사선 및 화학치료법 등)와 조합으로 제공되는 경우, "투여" 및 이의 변형어는 각각 화합물 또는 이의 전구약물과 다른 작용제의 동시적이고 순차적인 도입을 포함하는 것으로 이해한다.
- [0258] "치료적 유효량"은 환자에게 투여되는 경우, 상태, 질병 또는 장애에 대해 그러한 치료를 수행하기에, 예를 들 어 질병의 증상을 호전시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양이다. "치료적 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 질병 상태 및 이의 심각도, 치료할 환자의 연령 등에 따라 달라질 것이다. 치료적 유효 량은 관련 기술분야의 기술자가 자신의 지식과 본 개시내용을 고려하여 일상적으로 결정할 수 있다.
- [0259] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료제" 및 "치료제들"은 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방 에 사용될 수 있는 임의의 작용제(들)를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "치료제"는 본원에 제공되는 화합 물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료제는 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방에 유용한 것 으로 알려져 있거나, 사용되었거나 또는 현재 사용되고 있는 작용제이다.
- [0260] 본원에 사용된 바와 같이, 질병, 장애 또는 증후군을 "치료하는" 또는 "치료"는 (i) 인간에서 질병, 장애 또는 증후군이 발생하는 것을 예방하는 것, 즉 질병, 장애 또는 증후군에 노출되거나 이에 걸리기 쉬울 수 있지만 질 병, 장애, 또는 증후군의 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않는 동물에서 질병, 장애 또는 증후군의 임상 증상 이 발생하지 않도록 하는 것; (ii) 질병, 장애 또는 증후군을 억제하는 것, 즉 발병을 저지하는 것(안정한 질병); 및 (iii) 질병, 장애 또는 증후군을 완화하는 것, 예를 들어 이의 증상을 완화하거나 감소시키는 것, 및 /또는 질병, 장애 또는 증후군의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 관련 기술분야에 알려진 바와 같이, 전신 전 달 대 국소 전달, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 약물 상호작용 및 상태, 질병 또는 장애 의 심각성에 대한 조정은 필요할 수 있으며, 관련 기술분야의 기술자라면 일상적인 실험을 통해 확인할 수 있을 것이다. 임의의 상태, 질병 또는 장애를 "치료하는" 또는 "치료"는 특정 실시양태에서 대상체에 존재하는 상태, 질병 또는 장애를 호전시키는 것을 지칭한다. 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 의해 식 별이 불가능할 수 있는 적어도 하나의 신체적 매개변수를 호전시키는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, " 치료하는" 또는 "치료"는 상태, 질병 또는 장애를 신체적으로(예: 식별 가능한 증상의 안정화) 또는 생리적으로 (예: 신체적 매개변수의 안정화) 또는 둘 모두에 대해 변조하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하 는" 또는 "치료"는 상태, 질병 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 포함한다.

[0261] 용어 "억제하는" 및 "감소하는" 또는 이들 용어의 임의의 변형은 원하는 결과를 달성하기 위한 임의의 측정 가능한 감소 또는 완전한 억제를 포함한다. 예를 들어, 정상에 비해 활성의 약, 최대 약, 또는 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상, 또는 이 안에서 파생 가능한 임의의 범위의 감소일 수 있다.

[0262] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방제" 및 "예방제들"은 상태, 질병 또는 장애 또는 이들의 하나 이상의 증상을 예방하는 데 사용될 수 있는 임의의 작용제(들)를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "예방제"는 본원에 제공된 화합물을 포함한다. 다른 특정 실시양태에서, 용어 "예방제"는 본원에 제공된 화합물을 지칭하지 않는다. 특정 실시양태에서, 예방제는 상태, 질병 또는 장애의 발병, 발달, 진행 및/또는 심각성을 예방 또는 방해하는 데 유용한 것으로 알려져 있거나, 사용되었거나 현재 사용되고 있는 작용제일 수 있다.

[0263] 본원에 사용된 바와 같이, "예방적 유효량"이라는 문구는 상태, 질병 또는 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 발달, 재발 또는 발병을 예방 또는 감소시키거나, 또는 다른 치료법(예: 다른 예방제)의 예방 효과(들)를 향상시키거나 또는 개선하기에 충분한 치료법(예: 예방제)의 양을 지칭한다.

[0264] 화합물

[0265] 본원에 기술된 실시양태는 언급된 화합물, 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들, 수화물, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 혼합물을 포함한다.

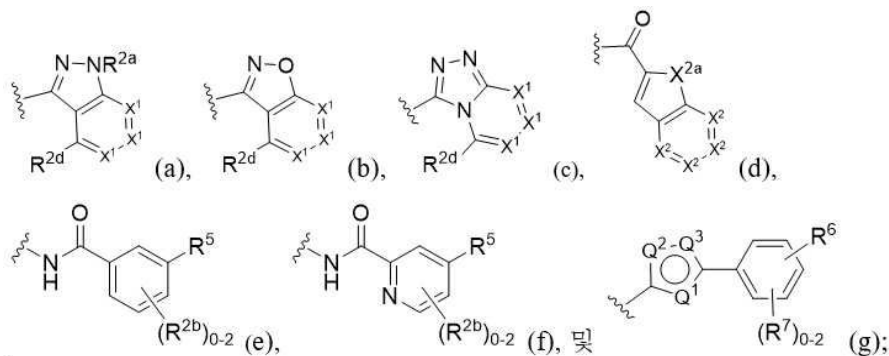
[0266] 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화합물은 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)에 따른다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 약제학적 조성물은 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)에 따른 화합물을 포함한다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 치료 방법은 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0267] 실시양태 A: 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화합물은 다음과 같은 것; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이다:

[0268] R^1 이 C_3 - C_8 -사이클로알킬- C_1 - C_6 알킬이거나; 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0269] 각 R^{1b} 가 수소, 알킬, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_{1-3}알킬)$, 할로 및 C_1 - C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0270] R^2 가 다음으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고:



[0271] (a), (b), (c), (d), (e), (f), 및 (g);

[0272] R^{2a} 는 수소이고;

[0273] 각 R^{2b} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_3 알킬 또는 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 이며;

[0274] 각 R^{2c} 는 수소이고;

[0275] 여기서, 고리 (a) 및 (b)의 경우

- [0276] 하나의 X^1 은 CR^3 이고, 다른 X^1 은 각각 CH이며;
- [0277] R^{2d} 는 C_1-C_3 알콕시이고;
- [0278] R^3 은 $-(CH_2)_{0-2}Y$ 또는 $-(CH_2)_{0-2}L-Y$ 이고;
- [0279] L은 $-L^1-L^2-L^3-$ 이고, 여기서 L^1 , L^2 및 L^3 은 각각 독립적으로 결합, $-CRR-$, O, $S(O)_{0-2}$, $C(O)$ 또는 NR이고, 여기서 각 R은 독립적으로 H 또는 알킬이고;
- [0280] Y는 R^Y 로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y 로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 4원 내지 9원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이며;
- [0281] R^Y 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{3b}C(O)R^{3a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{3b}S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)R^{3a}$, $-S(O)_2R^{3a}$, $-C(O)NR^{3b}R^{3a}$, 또는 $-C(O)R^{3a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;
- [0282] R^{3a} 는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1-C_6 알킬; 플루오로알콕시로 치환된 C_1-C_6 알킬; 아릴옥시 또는 헤테로아릴 옥시로 치환된 C_1-C_6 알킬로서, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, 시아노, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{3-8} 헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있음; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_6 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_6 알케닐; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{3c, 3d}$; $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-C_1-C_6$ 알킬; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; C_2-C_6 알키닐; 또는 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{3c, 3d}$ 이고;
- [0283] R^{3b} 및 R^{3b1} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고
- [0284] R^{3c} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 그리고 R^{3d} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;
- [0285] 여기서, 고리 (d)의 경우,
- [0286] X^{2a} 는 O이고;
- [0287] 하나의 X^2 는 CR^4 이고, 다른 X^2 는 각각 CH이고;
- [0288] R^4 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-\text{NR}^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})\text{NR}^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})\text{NR}^{4b}C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})\text{NR}^{4b}C(O)R^{4a}$, $-C(O)-\text{HET1}-C(O)R^{4a}$, $-C(O)-\text{HET1}-\text{NR}^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-\text{HET1}-C(O)R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬(바람직하게는, 여기서 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 고리 내 탄소를 통해 고리 (d)에 부착됨); 또는 $-(CH_2)_{0-2}\text{HET2}-C(O)R^{4a}$ 이고;
- [0289] R^{4a} 는 C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고;
- [0290] R^{4b} 및 R^{4b1} 는 각각 수소이고;
- [0291] HET1은 적어도 하나의 질소를 포함하는 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고; 그리고
- [0292] HET2는 적어도 하나의 질소 고리 원자를 포함하는 8, 9, 또는 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고, $-C(O)R^{4a}$ 는 HET2 고리 내의 적어도 하나의 질소 고리 원자를 통해 HET2에 부착되어야 하며;
- [0293] 여기서, 고리 (e) 및 (f)의 경우,

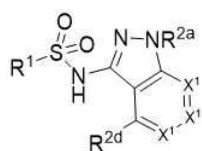
- [0294] R^5 는 Z로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이고, 및; 또는 R^5 는 Z로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이며;
- [0295] Z는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}C(O)R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{5b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{5b1}C(O)R^{5a}$, $-S(O)_2R^{5a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 또는 $C(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고;
- [0296] R^{5a} 는 C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고;
- [0297] R^{5b} 및 R^{5b1} 은 각각 수소이고;
- [0298] 여기서, 고리 (g)의 경우,
- [0299] Q^1 은 CH, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 O이고;
- [0300] R^6 은 Q로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; 또는 R^6 은 Q이고;
- [0301] Q는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{6b}C(O)R^{6a}$ 이고;
- [0302] R^{6a} 는 C_2-C_6 알케닐이고;
- [0303] R^{6b} 는 수소이고; 그리고
- [0304] 각 R^7 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 C_3-C_8 사이클로알킬이다.
- [0305] 실시양태 1. 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 은 C_3-C_8 -사이클로알킬알킬이 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 -사이클로알킬알킬, 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0306] 실시양태 2. 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 은 C_3-C_8 -사이클로알킬알킬이고, 여기서 C_3-C_8 -사이클로알킬알킬은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0307] 실시양태 3. 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환된 C_3-C_8 -사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0308] 실시양태 4. 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 각 R^{1a} 는 독립적으로 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1-3 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0309] 실시양태 5. 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1을 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0310] 실시양태 6: 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐- C_1-C_6 알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0311] 실시양태 7: 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 나프틸이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0312] 실시양태 8: 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0313] 실시양태 9: 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, (여기서 R^1 은 8원 내지 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0314] 실시양태 10: 화학식 (I)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 각 R^{1b} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 하이드록시 C_{1-6} -알킬옥시, $-O$ -알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, $-O$ -알킬렌- O -알킬렌- $NR^{1b1}R^{1b4}$, $-O$ -알킬렌- $C(O)-N$ -(cyclohexyl)- NR^{1b4} , $-(CH_2)_{0-2}C(O)-OR^{1b1}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR^{1b2}R^{1b3}$, 및 $-(CH_2)_{0-2}NR^{1b1}C(O)R^{1b3}$ 으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 및 5 내지 9 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 10의 하위실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기서 각 R^{1b} 는 수소, 할로, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_3 알콕시, 하이드록시 C_{1-4} -알킬옥시, $-C(O)OR^{1b1}$, $-C(O)NHR^{1b3}$, 및 $-NHC(O)R^{1b3}$ 으로부터 독립적으로 선택된다. 실시양태 10의 하위실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기서 각 R^{1b} 은 수소, 플루오로, 에틸, 메톡시, 하이드록시에틸옥시, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, 및 $-C(O)NHCH_3$ 중에서 독립적으로 선택된다. 실시양태 10의 하위실시양태 및 이의 하위실시양태들에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기서 1개 또는 2개의 R^{1b} 가 존재한다. 실시양태 10의 하위실시양태 및 이의 하위실시양태들에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기서 1개의 R^{1b} 가 존재한다. 실시양태 10의 하위실시양태 및 이의 하위실시양태들에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기서 2개의 R^{1b} 가 존재한다.

[0315] 실시양태 11. 화학식 (Ia)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(Ia);

[0316]

[0317] 여기서 R^1 , R^{2a} , R^{2d} , 및 X^1 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 1의 일부 또는 임의의 실시양태에서, R^{2a} 는 수소 또는 메틸이다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ia-1)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



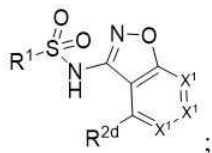
(Ia-1);

[0318]

[0319] 여기서, R^1 , R^{2a} , R^{2d} , R^3 , 및 X^1 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 11의 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ia-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2a} 는 수소 또는 C_1 - C_3 알킬이다. 실시양태 11의 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ia-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2a} 는 수소 또는 메틸이다. 실시양태 11의 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ia-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2a} 는 수소

이다. 실시양태 11의 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ia-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2a} 는 C_1 - C_6 알킬이다. 실시양태 11의 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ia-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2a} 는 C_1 - C_3 알킬이다. 실시양태 11의 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ia) 또는 (Ia-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2a} 는 메틸이다.

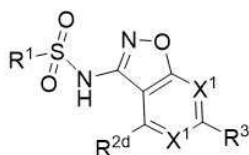
[0320] 실시양태 12. 화학식 (Ib)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(Ib);

[0321]

[0322] 여기서, R^1 , R^{2d} , 및 X^1 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ib-1)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:

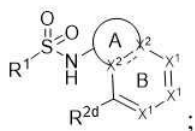


(Ib-1);

[0323]

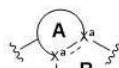
[0324] 여기서, R^1 , R^{2d} , R^3 , 및 X^1 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0325] 실시양태 13. 화학식 (Ic)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:

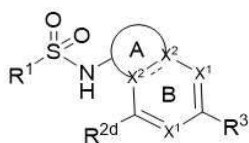


(Ic);

[0326]



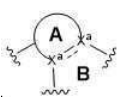
[0327] 여기서, R^1 , R^{2d} , X^1 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ic-1)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:

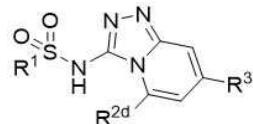


(Ic-1);

[0328]

[0329]

여기서, R^1 , R^{2d} , R^3 , X^1 ,  및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ic-2)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(Ic-2);

[0330]

[0331]

여기서, R^1 , R^{2d} , R^3 , X^1 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0332]

실시양태 14. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2d} 는 수소, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_3 알콕시, 또는 C_3 - C_6 -사이클로알킬옥시이고, 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물은 R^{2d} 가 할로, 메틸, 메톡시, 이소프로폭시, 또는 사이클로프로필옥시인 것이다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물은 R^{2d} 가 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_3 알콕시, 또는 메톡시인 것이다.

[0333]

실시양태 15. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{2b} 는 수소이고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 14 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 R^{2b} 는 할로, C_1 - C_3 알킬, $-(CH_2)_0-2OH$, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬옥시이고, 다른 R^{2b} 는 각각 수소이고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 14 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0334]

실시양태 16: 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 관하여 메타 위치에서), 하나의 X^1 은 N이고, 그리고 다른 X^1 은 CR^{2b} 이거나; 또는 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 관하여 메타 위치에서)이고 다른 X^1 은 CR^{2b} (선택적으로 CH)이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 15 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0335]

실시양태 16a. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 관하여 메타 위치에서), 하나의 X^1 은 N이고, 그리고 다른 X^1 은 CR^{2b} 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 15 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 관하여 메타 위치에서), 하나의 X^1 은 N이고, 그리고 다른 X^1 은 CH이다.

[0336]

실시양태 16b. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 관하여 메타 위치에서)이고, 그리고 다른 X^1 은 CR^{2b} 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 15 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 관하여 메타 위치에서)이

고, 그리고 다른 X^1 은 CH이다.

[0337] 실시양태 17. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^3 는 $-(CH_2)-Y$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 16b 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

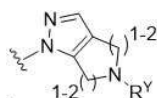
[0338] 실시양태 17a. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^3 는 $-(CH_2)-L-Y$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 16b 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0339] 실시양태 17b. 화학식 (Ib) 또는 (Ib-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^3 은 $-(CH_2)-L-Y$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 16b 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0340] 실시양태 17c. 화학식 (Ib) 또는 (Ib-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^3 은 $-(CH_2)-L-Y$ 이고; L은 $-L^1-L^2-$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 16b 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

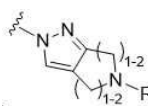
[0341] 실시양태 17d. 화학식 (Ib) 또는 (Ib-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^3 은 $-(CH_2)-L-Y$ 이고; L은 $-CH_2-O-$ 또는 $-O-CH_2-$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 16b 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0342] 실시양태 18. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y 로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴(일부 실시양태에서, 피라졸릴)이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y 로 치환되고 1개, 2개, 또는 3개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭

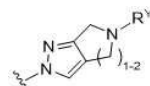


(일부 실시양태에서, R^Y 는 $-C(O)R^{3a}$ 이고, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택됨)이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실

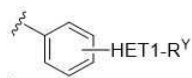
시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c}로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원의 바이사이클



릭 헤테로사이클릭(일부 실시양태에서, (여기서, R^Y는 -C(O)R^{3a}이고, 여기서 R^{3a}는 그룹 a)로부터 선택됨)이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c}로 선택적으로 치환되는 8원 또는



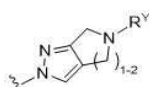
9원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭(일부 실시양태에서, (여기서, R^Y는 -C(O)R^{3a}이고, 여기서 R^{3a}는 그룹 a)로부터 선택됨)이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c}로 선택적으로 치환되는 4원 내지 9원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는



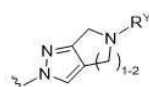
이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0343]

실시양태 18a. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된 피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8원 또는 9원



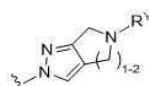
바이사이클릭 헤테로사이클릭; Y는 이고 R^Y는 -S(O)₂R^{3a} 또는 -C(O)R^{3a}, 여기서 R^{3a}는 그룹 a)로부터 선택됨; 또는 Y는 R^Y로 치환된 4-9원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된 피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8



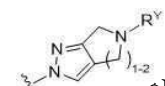
원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; Y는 이고 R^Y는 -C(O)R^{3a}, 여기서 R^{3a}는 그룹 a)로부터 선택됨; 또는 Y는 R^Y로 치환된 4-9원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0344]

실시양태 18b. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된 피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8원 또는 9원



바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 Y는 이고 R^Y는 -S(O)₂R^{3a} 또는 -C(O)R^{3a}, 여기서 R^{3a}는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된

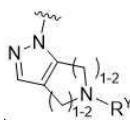


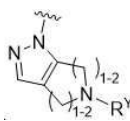
피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 Y는 이고 R^Y는

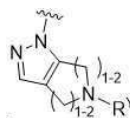
$-C(O)R^{3a}$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

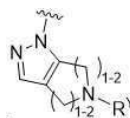
[0345]

실시양태 18c. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된 피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8원 또는 9원



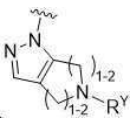
바이사이클릭 헤테로사이클릭; Y는  이고 R^Y는 $-S(O)_2R^{3a}$ 또는 $-C(O)R^{3a}$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택됨; 또는 Y는 R^Y로 치환된 4-9원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된 피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8

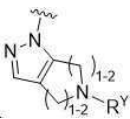


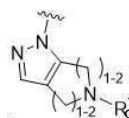
원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; Y는  이고 R^Y는 $-C(O)R^{3a}$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택됨; 또는 Y는 R^Y로 치환된 4-9원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

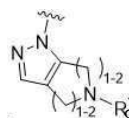
[0346]

실시양태 18d. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된 피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8원 또는 9원



바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 Y는  이고 R^Y는 $-S(O)_2R^{3a}$ 또는 $-C(O)R^{3a}$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택되는 것이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치



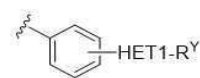
환된 피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 Y는  이고 R^Y는 $-C(O)R^{3a}$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

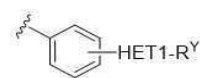
[0347]

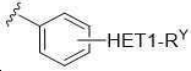
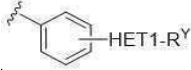
실시양태 18e. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된 피라졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8원 또는 9원



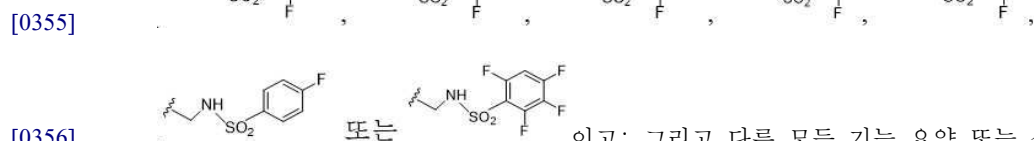
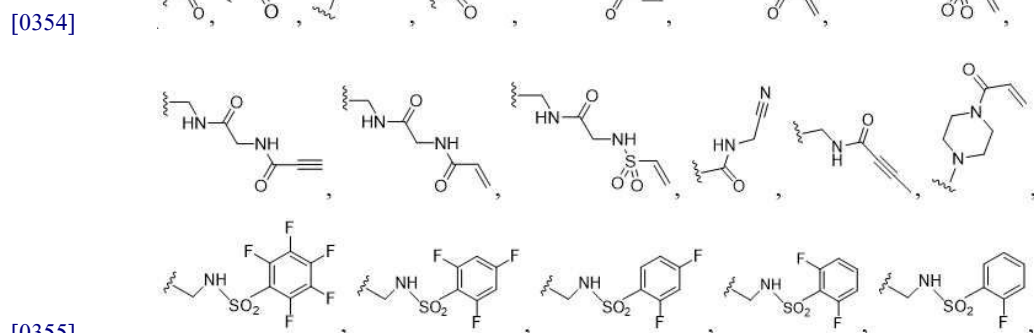
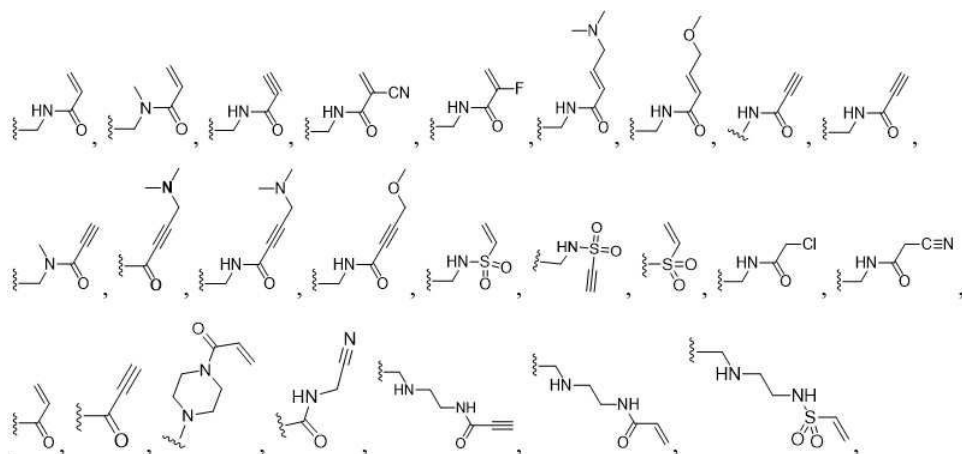
바이사이클릭 헤테로사이클릭; Y는  이고 R^Y는 $-S(O)_2R^{3a}$ 또는 $-C(O)R^{3a}$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는 R^Y로 치환된 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; Y는 R^Y로 치환된 피라



졸릴; Y는 R^Y로 치환된 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 Y는  이고 R^Y는 $-C(O)R^{3a}$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

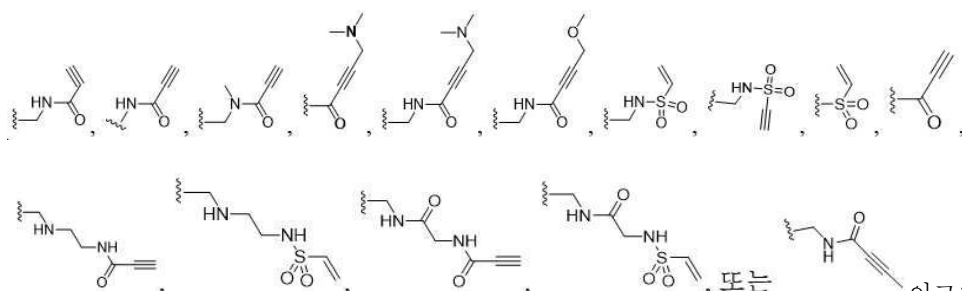
- [0348] 실시양태 18f. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는  이고 R^Y는 -S(O)₂R^{3a} 또는 -C(O)R^{3a}, 여기서 R^{3a}는 그룹 a)로부터 선택되며; HET1은 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 Y는  이고 R^Y는 -S(O)₂R^{3a} 또는 -C(O)R^{3a}, 여기서 R^{3a}는 그룹 a)로부터 선택되며; HET1은 고리에 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0349] 실시양태 19. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{3b} 및 R^{3b1}은 각각 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 18a 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0350] 실시양태 20. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^Y는 -(CH₂)₀₋₃NHC(O)R^{3a}, -(CH₂)₀₋₂NHS(O)₂R^{3a}, -C(O)R^{3a}, -S(O)₂R^{3a}, -(CH₂)₀₋₃NR^{3b}(C₁-C₆알킬렌)NR^{3b1}C(O)R^{3a}, -(CH₂)₀₋₃NR^{3b}(C₁-C₆알킬렌)NR^{3b1}S(O)₂R^{3a}, -(CH₂)₀₋₃NR^{3b}C(O)(C₁-C₆알킬렌)NR^{3b1}C(O)R^{3a}, -(CH₂)₀₋₃NR^{3b}C(O)(C₁-C₆알킬렌)NR^{3b1}S(O)₂R^{3a}, 또는 -C(O)R^{3a}로 치환된 C₃-C₈헤테로사이클로알킬이고; 여기서 R^{3a}는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 19 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0351] 실시양태 21. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{3a}는 -CH₂(할로); -(CH₂)₁₋₂CN; -CH₂OCH(CF₃)₂; -CH₂O(트리플루오로페닐); -CH₂O(테트라플루오로페닐); -CH₂O(이속사졸릴, 이는 선택적으로 할로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, 시아노, C₃₋₈사이클로알킬 또는 C₃₋₈헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 치환됨); -CH₂O(피리미디닐, 이는 선택적으로 할로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, 시아노, C₃₋₈사이클로알킬 또는 C₃₋₈헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 치환됨); -CH₂O(피리딜, 이는 선택적으로 할로, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알콕시, 시아노, C₃₋₈사이클로알킬 또는 C₃₋₈헤테로사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 치환체로 치환됨); C₂-C₆알케닐; 시아노로 치환된 C₂-C₄알케닐(일부 실시양태에서, -C(CN)(=CH₂)); 할로로 치환된 C₂-C₄알케닐(일부 실시양태에서, 플루오로로 치환된 C₂-C₄알케닐); -CH=CH-CH₂-NR^{3c, 3d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 트리플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; C₂-C₆알킬닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{3c, 3d}; 또는 -CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.
- [0352] 실시양태 21a. 화학식 (Ib) 또는 (Ib-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{3a}는 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환되는 C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 C₂-C₆알케닐(일부 실시양태에서, -C(CN)(=CH₂)); 할로로 치환된 C₂-C₆알케닐(일부 실시양태에서, 플루오로로 치환된 C₂-C₄알케닐); -CH=CH-CH₂-NR^{3c, 3d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; C₃-C₈사이클로알케닐; -C(O)-C₃-C₈사이클로알킬; C₂-C₆알킬닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{3c, 3d}; CH≡CH-CH₂-OH; -CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 또는 모노플루오로페닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0353] 실시양태 22. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^V 는 다음과 같고:



[0356] 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 19 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0357] 실시양태 22a. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^V 는 다음과 같고:

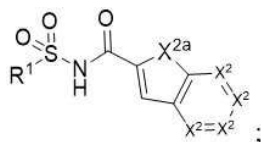


[0359] 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 19 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0360] 실시양태 23. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 R^{2b} 는 플루오로, C_1 - C_3 알킬, $-(CH_2)_{0-2}OH$, 사이클로프로필, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, 또는 $-OCF_3$ 이고, 다른 것은 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 22 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), 또는 (Ic-2)의 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{2c} 는 수소 또는 $-OH$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 22 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

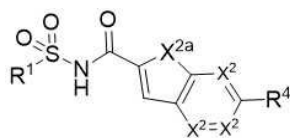
[0361] 실시양태 24. 화학식 (Id)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또

는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(Id);

여기서, R^1 , X^{2a} , X^2 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Id-1)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(Id-1);

여기서, R^1 , X^{2a} , R^4 , 및 X^2 , 및 다른 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

실시양태 25. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{2b} 는 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 24 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 R^{2b} 는 할로, C_1 - C_3 알킬, $-(CH_2)_0-2OH$, 사이클로프로필, 시아노, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1 - C_4 알콕시, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 또는 C_3 - C_8 사이클로알킬 옥시이고, 다른 R^{2b} 는 각각 수소이며, 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 9 및 24 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

실시양태 26: 일부 또는 임의의 실시양태에서, 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 대해 메타 위치에서)이고, 하나의 X^1 은 N이고, 그리고 다른 X^1 은 CR^{2b} 이거나; 또는 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 대해 메타 위치에서)이고 다른 X^1 은 CR^{2b} (선택적으로 CH)이며, 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 24 및 25 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 대해 메타 위치에서)이고, 하나의 X^1 은 N이고, 그리고 다른 X^1 은 CR^{2b} 이며, 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 24 및 25 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 대해 메타 위치에서)이고, 하나의 X^1 은 CR^3 (선택적으로 R^{2d} 에 대해 메타 위치에서)이고 다른 X^1 은 CR^{2b} (선택적으로 CH)이며, 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 24 및 25 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

실시양태 26. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 하나의 X^2 는 CR^4 이고 다른 X^2 는 CR^{2b} 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 24 및 25 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 하나의 X^2 는 CR^4 이고, 다른 X^2 는 CH이다.

실시양태 27. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 X^{2a} 는 O이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 24 내지 26 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 X^{2a} 는 S이고; 그리고

다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 24 내지 26 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0370] 실시양태 28. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^{4b} 및 R^{4b1} 은 각각 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 24 내지 27 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0371] 실시양태 29. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^4 는 $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{4b}S(O)_2R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$, $-C(O)NR^{4b}R^{4a}$,

[0372] $-NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$,

[0373] $-C(O)NR^{4b}(C_1-C_6\text{알킬렌})NR^{4b1}C(O)R^{4a}$, $-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$, $-C(O)-HET1-NR^{4b}C(O)R^{4a}$, $-(CH_2)_{0-3}NR^{4b}C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$, $-C(O)R^{4a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 (바람직하게는, 여기서 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 고리 내의 탄소를 통해 고리 (d)에 부착됨); 또는 $-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$ 이고; 여기서 R^{4a} 는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 24 내지 28 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0374] 실시양태 29a. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^4 는

[0375] $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^{4a}$;

[0376] $-NH(C_2-C_4\text{-알킬렌})NHC(O)R^{4a}$;

[0377] C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 내의 질소 고리 원자에 $-C(O)R^{4a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 (바람직하게는, 여기서 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬은 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬 고리 내의 탄소를 통해 고리 (d)에 부착됨);

[0378] $-C(O)-HET1-C(O)R^{4a}$, 여기서 $-C(O)R^{4a}$ 는 HET1 내의 질소 고리 원자에 부착됨;

[0379] $-C(O)-HET1-NHC(O)R^{4a}$, 여기서 $-C(O)-$ 는 HET1 내의 질소 고리 원자에 부착됨;

[0380] $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬렌})NHC(O)R^{4a}$;

[0381] $-(CH_2)_{0-2}HET2-C(O)R^{4a}$, 여기서 HET2는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고, $-C(O)R^{4a}$ 는 HET2 내의 질소 고리 원자를 통해 HET2에 부착됨;

[0382] $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)(C_1-C_6\text{알킬렌})NHC(O)R^{4a}$; 또는

[0383] $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)-HET1-C(O)R^{4a}$ 이고;

[0384] 여기서 R^{4a} 는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 24 내지 28 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0385] 실시양태 30. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^{4a} 는 $-CH_2(\text{할로})$; $-(CH_2)_{1-2}CN$; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_4 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_4 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_2-C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; 또는 $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 24 내지 29a 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된

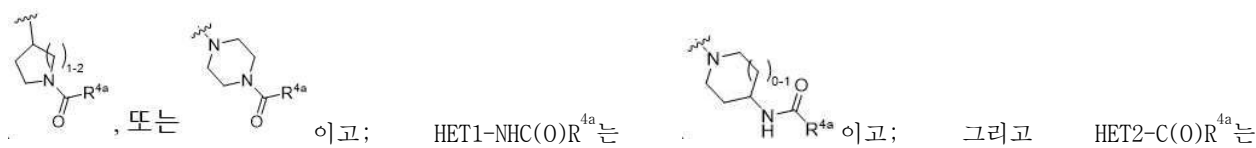
바와 같다.

[0386]

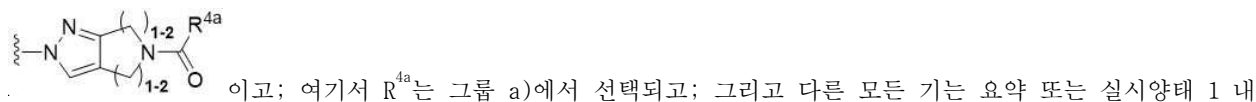
실시양태 30a. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^{4a} 는 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 할로로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_1 - C_6 알킬; 시아노로 치환된 C_2 - C_6 알케닐 (일부 실시양태에서, $-C(CN)(=CH_2)$); 할로로 치환된 C_2 - C_6 알케닐 (일부 실시양태에서, 플루오로로 치환된 C_2 - C_4 알케닐); $-CH=CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_3 - C_8 사이클로알케닐; $-C(O)-C_3-C_8$ 사이클로알킬; C_2-C_6 알키닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{4c}R^{4d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 또는 모노플루오로페닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 24 내지 29a 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0387]

실시양태 31. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 $HET1-C(O)R^{4a}$ 는



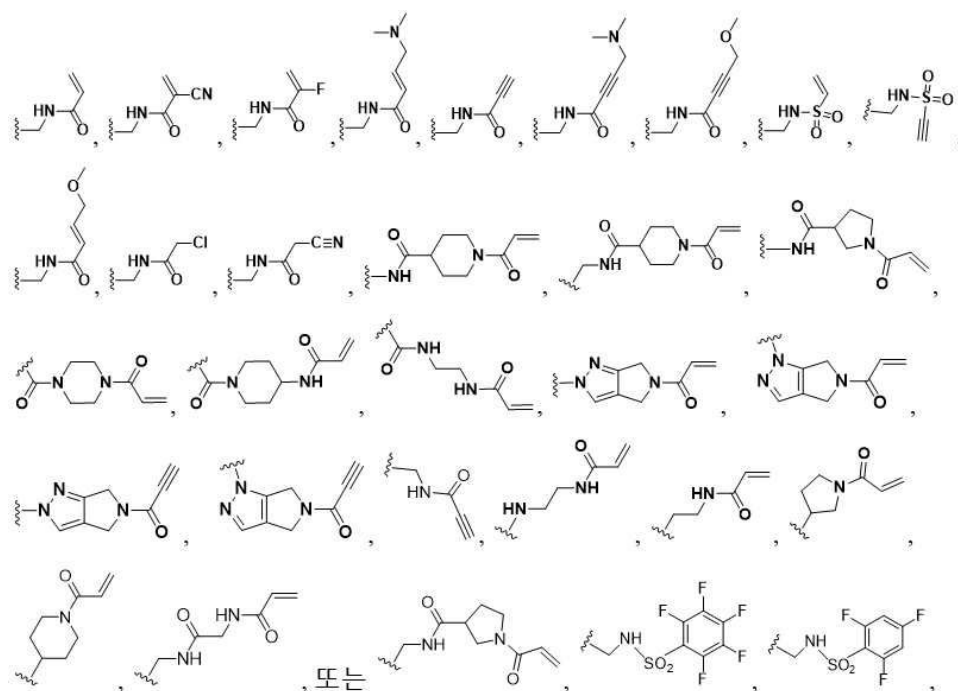
이고; $HET1-NHC(O)R^{4a}$ 는



이고; 여기서 R^{4a} 는 그룹 a)에서 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 24 내지 30 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0388]

실시양태 32. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^4 는

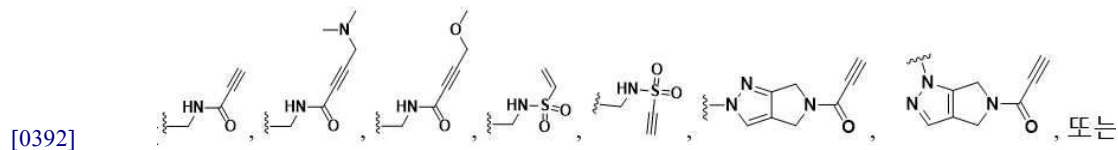


[0389]

이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 24 내지 28 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

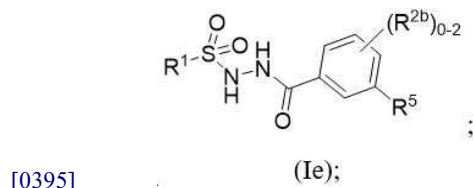
[0390]

[0391] 실시양태 32a. 화학식 (I), (Id), 또는 (Id-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^4 는

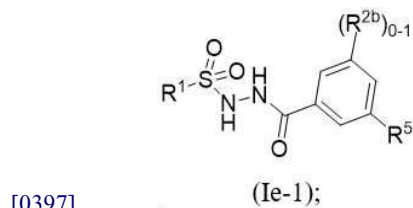


[0393] 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 24 내지 28 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0394] 실시양태 33. 화학식 (Ie)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:

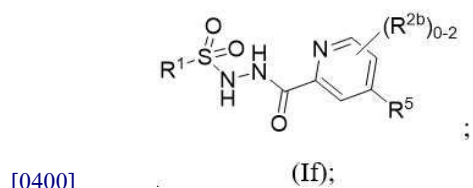


[0396] 여기서, R^1 , R^{2b} , R^5 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ie-1)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



[0398] 여기서, R^1 , R^{2b} , R^5 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0399] 실시양태 34. 화학식 (If)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



[0401] 여기서, R^1 , R^{2b} , R^5 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (If-1)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(If-1);

[0402]

[0403]

여기서, R^1 , R^{2b} , R^5 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0404]

실시양태 35. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 각 R^{2b} 는 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_3 알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 34 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 각 R^{2b} 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0405]

실시양태 36. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^5 는 피리디닐, 피라졸릴, 또는 이미다졸릴이고; 이들 각각은 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 34 및 35 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0406]

실시양태 36a. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^5 는 $-C(O)N(R^{5b})Z$ 이고, 여기서 R^{5b} 는 그룹 b)에서 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 34 및 35 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 36a의 하위 실시양태에서, 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 각 R^5 는 $-C(O)NHZ$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 34 및 35 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0407]

실시양태 36b. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^5 는 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클로알킬 (일부 실시양태에서, 피롤리디닐)이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 34 및 35 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0408]

실시양태 36c. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^5 는 $-(CH_2)_{0-2}O-$ HET1-Z이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 34 및 35 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0409]

실시양태 36d. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^5 는 $-(CH_2)_{0-2}O-Z$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 34 및 35 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0410]

실시양태 37. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^{5a} 는 $-CH_2$ (할로); $-(CH_2)_{1-2}CN$; C_2 - C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2 - C_4 알케닐; 할로로 치환된 C_2 - C_4 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; C_2 - C_6 알킬; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{5c}R^{5d}$; $CH\equiv CH-CH_2-OH$; $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬; 펜타플루오로페닐; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; 디플루오로페닐; 또는 모노플루오로페닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 34 내지 36 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

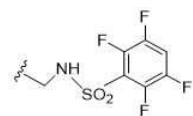
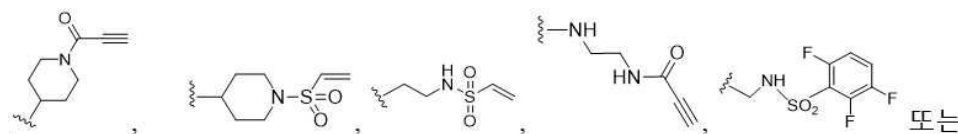
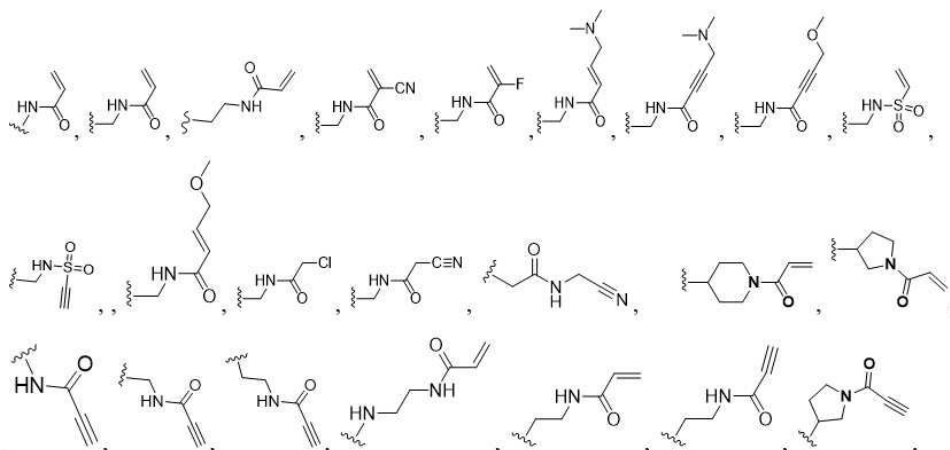
[0411]

실시양태 38. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 각 R^5 및 R^{5b} 는 각 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 34 내지 37 중 어느 하나를 포함하는

본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

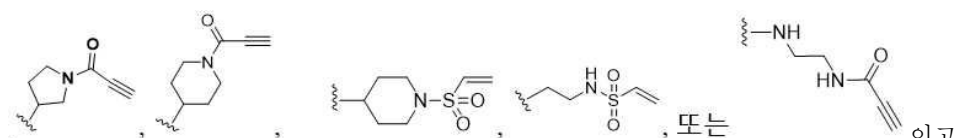
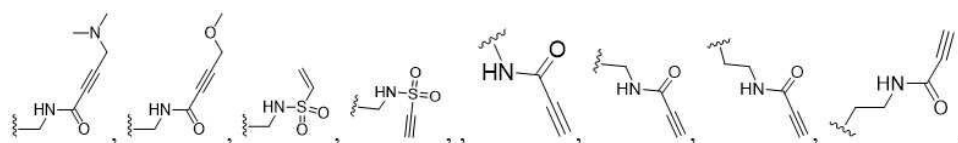
[0412] 실시양태 39. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 Z는 $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-2}NHS(O)_2R^{5a}$, $-C(O)R^{5a}$, $-S(O)_2R^{5a}$, $-(CH_2)_{0-3}-C(O)NHR^{5a}$, $-(CH_2)_{0-3}NH(C_1-C_6\text{알킬렌})NHC(O)R^{5a}$, $-NHC(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, $-S(O)_2R^{5a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 또는 $-C(O)R^{5a}$ 로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 R^{5a} 는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 34 내지 38 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0413] 실시양태 40. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 Z는



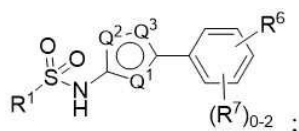
이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 34 내지 36 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0417] 실시양태 40. 화학식 (I), (Ie), (If), (Ie-1), 또는 (If-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 Z는



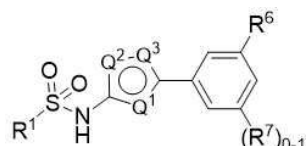
이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10, 및 34 내지 36 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0420] 실시양태 41. 화학식 (Ig)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(Ig);

여기서, R^1 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , R^6 , R^7 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 화학식 (Ig-1)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이들의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(Ig-1);

여기서, R^1 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , R^6 , R^7 , 및 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

실시양태 42. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 Q^1 은 CR^{01} , Q^2 는 O, 및 Q^3 은 N이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 41 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 Q^1 은 S, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 N이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 41 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 Q^1 은 N, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 O이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 41 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 Q^1 은 O, Q^2 는 N, 및 Q^3 은 N이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 41 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 Q^1 은 CR^{01} (선택적으로 여기서 R^{01} 은 수소임), Q^2 는 N, 및 Q^3 은 O이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 41 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, R^{01} 은 수소, $C(O)CH_3$, 또는 Cl이다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, R^{01} 은 수소이다.

실시양태 43. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^6 은 Q로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환되는 피라졸릴; 또는 R^6 은 $-(CH_2)_{0-3}NHC(O)R^{6a}$ 이고; 여기서 R^{6a} 는 그룹 a)로부터 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 42 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

실시양태 44. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^{6a} 는 $-CH_2$ (할로); $-(CH_2)_{1-2}CN$; C_2-C_6 알케닐; 시아노로 치환된 C_2-C_4 알케닐; 할로로 치환된 C_2-C_4 알케닐; $-CH=CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; $-CH=CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; C_2-C_6 알킬닐; $-CH\equiv CH-CH_2-NR^{3c}R^{3d}$; 또는 $-CH\equiv CH-CH_2-O-C_1-C_6$ 알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 43 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

실시양태 44a. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^{6a} 는 독립적으로 선택되는 1개 또

는 2개의 할로로 치환된 C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 C₂-C₆알케닐 (일부 실시양태에서, -C(CN)(=CH₂)); 할로로 치환된 C₂-C₆알케닐 (일부 실시양태에서, 플루오로로 치환된 C₂-C₄알케닐); -CH=CH-CH₂-NR^{6c}R^{6d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; C₃-C₈사이클로알케닐; -C(O)-C₃-C₈사이클로알킬; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; C₂-C₆알키닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{6c}R^{6d}; CH≡CH-CH₂-OH; -CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 시아노로 치환된 스피로사이클로알킬이고;; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 43 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

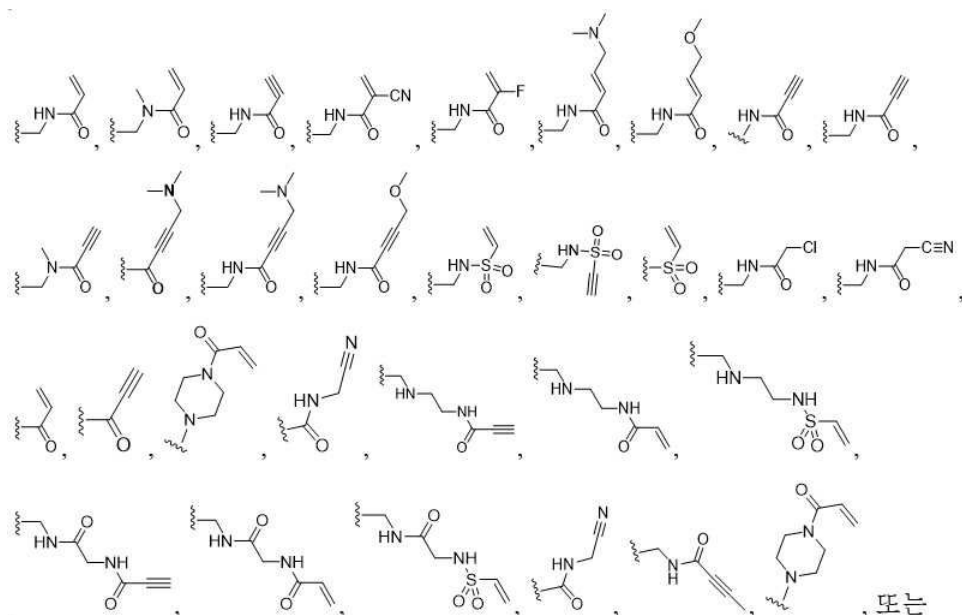
[0429] 실시양태 45. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^{6b}는 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 42 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0430] 실시양태 46. 화학식 (I), (Ig), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 하나의 R⁷은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 또는 C₃-C₈사이클로알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 1 내지 10 및 45 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

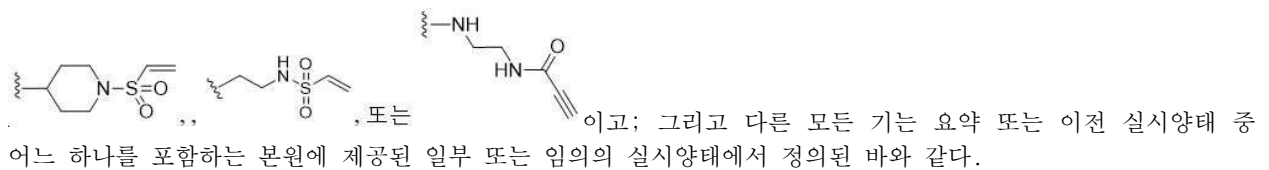
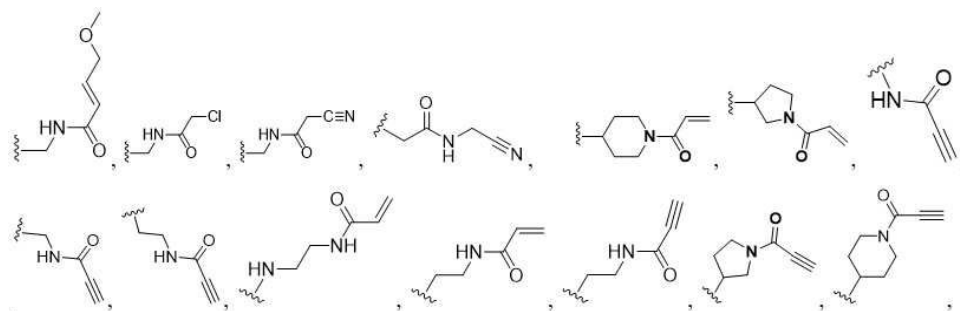
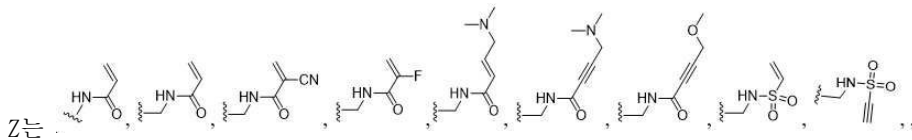
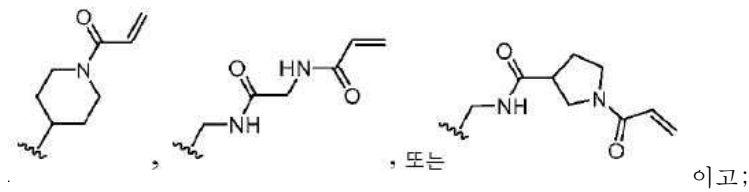
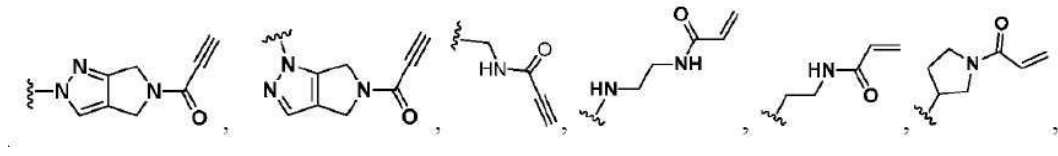
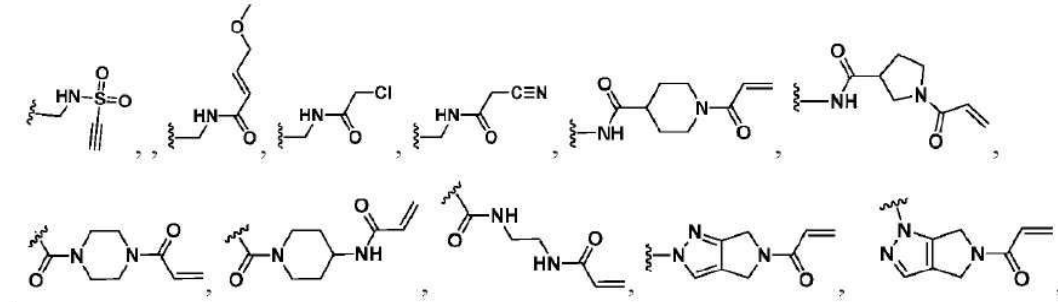
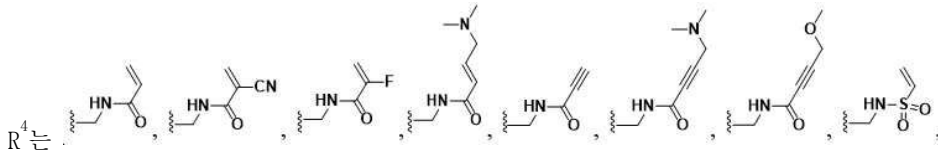
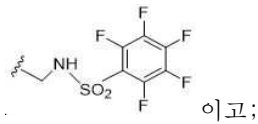
[0431] 실시양태 47. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{3c}, R^{3d}, R^{4c}, R^{4d}, R^{5c}, R^{5d}, R^{6c}, 및 R^{6d}는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃알킬; 또는 R^{3c} 및 R^{3d}, R^{4c} 및 R^{4d}, R^{5c} 및 R^{5d}, 및 R^{6c} 및 R^{6d}의 각 쌍은 이들이 부착된 질소와 함께 피롤리디닐 또는 피페리디닐을 형성하고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 이전 실시양태 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0432] 실시양태 47a. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, 및 R^{6a}는 -CH₂(할로); -(CH₂)₁₋₂CN; C₂-C₆알케닐; 시아노로 치환된 C₂-C₄알케닐; 할로로 치환된 C₂-C₄알케닐; -CH=CH-CH₂-NR^{3c}R^{3d}; -CH=CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬; 테트라플루오로페닐; 트리플루오로페닐; C₂-C₆알키닐; -CH≡CH-CH₂-NR^{3c}R^{3d}; 또는 -CH≡CH-CH₂-O-C₁-C₆알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 이전 실시양태 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

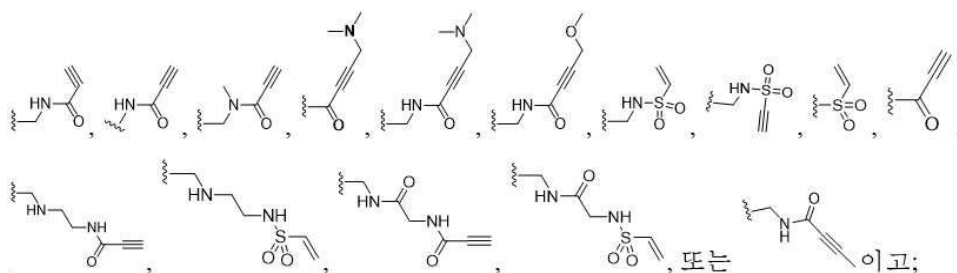
[0433] 실시양태 47b. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^y는



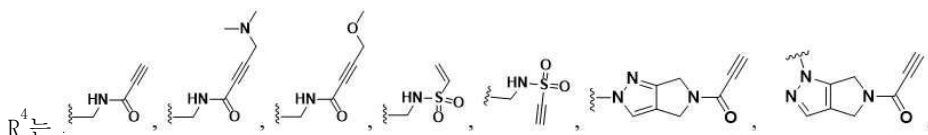
[0434]



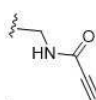
[0443] 실시양태 47c. 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^y 는



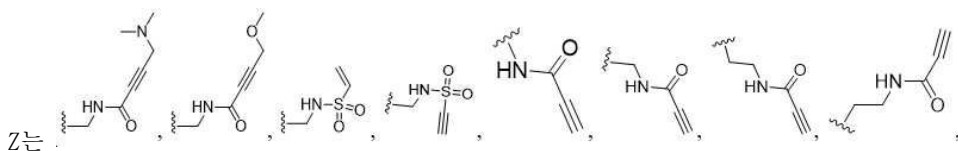
[0444]



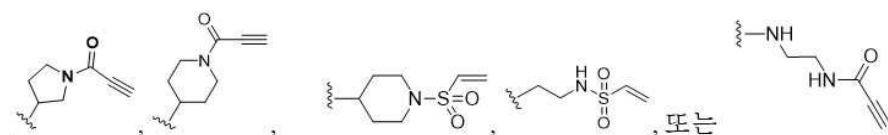
[0445]



[0446]



[0447]



[0448]

이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 이전 실시양태 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0449]

실시양태 48: 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(선택적으로, 본원에 제공된 바와 같이 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되어, 바람직하게는 본원에 제공된 바와 같이 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭을 형성하는, 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴인, 화합물이 제공된다. 실시양태 48의 실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(선택적으로, 본원에 제공된 바와 같이 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되어, 바람직하게는 본원에 제공된 바와 같이 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기를 형성하는, 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴인, 화합물이 제공되며; 여기서 분자의 나머지는 5원의 헤테로아릴 부분을 통해 비방향족 사이클릭 기에 융합된 5원의 헤테로아릴 기에 부착된다. 실시양태 48의 실시양태에서, 8원 또는 9원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭(선택적으로 본원에 제공된 바와 같이 치환됨)의 비방향족 부분은 고리 내에 헤테로원자, 바람직하게는 질소를 포함하는 화합물이 제공된다.

[0450]

실시양태 49: 실시양태 1 내지 48 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0451]

실시양태 50: KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이는 이를 필요로 하는 환자에게 실시양태 1 내지 48 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 실시양태 4의 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0452]

실시양태 51. 실시양태 50에 있어서, 상태, 질병 또는 장애가 과증식성 질병, 예컨대 암인, 방법이 제공된다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 암은 림프종, 흑색종, 암종(예: 선암, 간세포 암종, 수질 암종, 유두 암종, 편평세포 암종), 성상세포종, 신경교종, 수질모세포종, 골수종, 수막종, 신경모세포종 및 육종(예: 혈관육종, 연골육종, 골육종) 중에서 선택되는 특정 유형이다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 암은 MYST 과발현 암일 수 있고; 암은 비암성 조직에 비해 MYST 단백질을 과발현할 수 있고; 암은 비암성 조직에 비해 MYST mRNA를 과생산할 수 있고; 암은 MYST 과발현하는 암일 수 있는데, 여기서 과발현된 MYST 단백질 또는 MYST mRNA는 MYST 계열의 KAT 중 어느 하나, 예를 들어 KAT6A일 수 있다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 암은 다음 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 비호지

킨 림프종, 호지킨병, 전립선암, 폐암, 흑색종, 유방암, 유방관 암종, 결장직장암, 결장암, 편평세포 암종, 위암, 부신피질암, 항문암, 방광암, 혈액암, 뼈암, 뇌종양, 여성 생식계 암, 남성 생식계 암(고환암 및 음경암 포함), 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 소아 횡문근육종, 소아 육종, 자궁내막암, 자궁내막 육종, 식도암, 안암, 담낭암, 위장관암, 모발세포 백혈병, 두경부암, 간세포암, 하인두암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 간암, 악성 섬유 조직구종, 악성 흉선종, 중피종, 다발성 골수종, 골수종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경계암, 신경모세포종, 구강암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 부갑상선암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포 신생물, 원발성 CNS 림프종, 직장암, 호흡계, 망막모세포종, 타액선암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 위암, 고환암, 갑상선암, 비뇨기계암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 내분비, 중추 신경계(CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수축 종양, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 혈관계, 발덴스트롬 거대 글로불린혈증 및/또는 윌름스 종양 중 하나 이상에서 선택된다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 암은 ER 양성 유방암을 포함하는 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 췌장암, 난소암 또는 혈액암(백혈병 또는 림프종 포함) 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0453] 실시양태 B: 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들, 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물은 다음과 같다:

[0454] R^1 은 비치환된 C_{3-8} 사이클로알킬알킬, 바람직하게는 사이클로헥실메틸이거나, 또는 페닐이고, 여기서 페닐은 할로, 바람직하게는 플루오로, 및 C_{1-3} 알콕시, 바람직하게는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 기에 의해 선택적으로 치환되며;

[0455] R^2 는 고리 (a) 또는 고리 (b)이고; 여기서 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 그리고 다른 2개의 X^1 은 각각 CH이고; 바람직하게는, $C(CH_2R^{2c})$ 는 R^{2d} 에 대해 메타 위치에 있고;

[0456] R^{2b} 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 바람직하게는 수소 또는 메틸이고;

[0457] R^{2c} 는 5원 헤테로아릴, 바람직하게는 피라졸-1-일로서, 이는 선택적으로 시아노 또는 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 으로 치환되며; 또는 R^{2c} 는 C_{1-6} 알킬카르보닐로 선택적으로 치환되는 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2-일이거나; 또는 R^{2c} 는 6원 헤테로아릴, 바람직하게는 피리딘-2-일이고;

[0458] R^{2d} 는 C_{1-3} 알콕시이다.

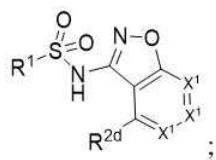
[0459] 실시양태 52. 화학식 (Ih)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



[0460] (Ih);

[0461] 여기서, R^1 , R^{2b} , R^{2d} , 및 X^1 및 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 52의 일부 또는 임의의 실시양태에서, R^{2b} 는 수소 또는 메틸이다.

[0462] 실시양태 53. 화학식 (Ii)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:

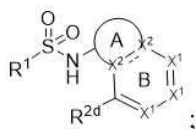


(Ii);

[0463]

[0464] 여기서, R^1 , R^{2d} , 및 X^1 및 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0465] 실시양태 54: 화학식 (Ij)에 따른 화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 염들; 및/또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 제공된다:



(Ij);

[0466]

[0467] 여기서, R^1 , R^{2d} , X^1 , 및 X^2 및 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0468] 실시양태 55: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^1 은 C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬이고, 여기서 C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되고, 또는 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 페닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-54 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0469] 실시양태 56: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 R^1 은 C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬이고, 여기서 C_3 - C_8 -사이클로알킬알킬은 1, 2, 또는 3개의 R^{1a} 로 선택적으로 치환되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-54 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0470] 실시양태 57: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{1a} 는 독립적으로 H이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-56 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0471] 실시양태 58: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (IIc)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 페닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-55 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0472] 실시양태 59: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환된 나프틸이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-54 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0473] 실시양태 60: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 R^1 은 1, 2, 또는 3개의 R^{1b} 로 선택적으로 치환되는 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-54 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

[0474] 실시양태 60a: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 R^1 은 8-10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-54 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다.

- [0475] 실시양태 61: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{1b} 는 H, 할로, 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-55 및 58-60중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 61의 하위실시양태에서, 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)의 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{1b} 는 H, 할로, 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된다. 실시양태 61의 하위실시양태에서, 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)의 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{1b} 는 H, 플루오로, 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다. 실시양태 61의 하위실시양태 및 이의 하위실시양태들에서, 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)의 화합물이 제공되고, 여기서 1개 또는 2개의 R^{1b} 가 존재한다. 실시양태 61의 하위실시양태 및 이의 하위실시양태들에서, 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)의 화합물이 제공되고, 여기서 1개의 R^{1b} 가 존재한다. 실시양태 61의 하위실시양태 및 이의 하위실시양태들에서, 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)의 화합물이 제공되고, 여기서 2개의 R^{1b} 가 존재한다.
- [0476] 실시양태 62: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2d} 는 할로, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 또는 C_3 -사이클로알킬옥시이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-61 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 62의 하위실시양태에서, 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2d} 는 C_1-C_6 알콕시, 바람직하게는 C_1-C_3 알콕시, 바람직하게는 메톡시이다. 실시양태 62의 하위실시양태에서, 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)의 화합물이 제공되고, 여기서 R^{2d} 는 메톡시, 이소프로폭시, 또는 사이클로프로필옥시이다.
- [0477] 실시양태 63: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{2e} 는 독립적으로 수소, 플루오로, C_1-C_3 알킬, 사이클로프로필, $-CHF_2$, $-CF_3$, C_1-C_4 알콕시, $-OCHF_2$, 또는 $-OCF_3$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52-61 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 63의 하위실시양태에서, 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)의 화합물이 제공되고, 여기서 각 R^{2e} 는 수소이다.
- [0478] 실시양태 64: 화학식 (I) 또는 (Ih)에 따른 화합물이 제공된다:
- [0479] 여기서,
- [0480] R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고; R^{2c} 는 1개, 2개, 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고
- [0481] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬카르보닐, $-CN$, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_8 사이클로알킬옥시, $-(CH_2)_0-1NH_2$, $-(CH_2)_0-1NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_0-1NHC(O)OR^{2f}$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 C_3-C_6 사이클로알킬 C_1-C_3 알킬이고;
- [0482] 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 64의 하위실시양태에서, R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 R^{2c} 는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이다.
- [0483] 실시양태 64a: 실시양태 64의 실시양태에서, 각 R^{2c1} 이 수소(즉, R^{2c} 는 치환되지 않음)이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된

바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 64의 하위실시양태에서, 하나의 R^{2c1} 은 수소이고 다른 R^{2c1} 은 C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, 및 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$ 로부터 선택되고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 64의 하위실시양태에서, 하나의 R^{2c1} 은 수소이고 다른 R^{2c1} 은 $-CN$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0484] 실시양태 64b: 실시양태 64 또는 64a의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 피라졸릴, 피리디닐, 또는 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴이고, 이들 각각이 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는, 화합물이 제공된다. 실시양태 64 또는 64a의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화합물이 제공된다. 실시양태 64 또는 64a의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭인 화합물이 제공된다. 실시양태 64 또는 64a의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화합물이 제공된다.

[0485] 실시양태 64c: 실시양태 64에 있어서, R^{2c} 가 피라졸릴, 바람직하게는 피라졸-2-일이고, 치환되지 않거나(즉, 두 R^{2c1} 모두가 수소임) 또는 바람직하게는 시아노인 하나의 R^{2c1} 로 치환되고(즉, 다른 R^{2c1} 은 수소임); 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 64의 실시양태에서, R^{2c} 가 피리디닐, 바람직하게는 피리딘-2-일이고, 치환되지 않거나(즉, 두 R^{2c1} 모두가 수소임) 또는 시아노인 하나의 R^{2c1} 로 치환되고(즉, 다른 R^{2c1} 은 수소임); 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 64의 실시양태에서, R^{2c} 가 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 바람직하게는 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2-일이고, 치환되지 않거나(즉, 두 R^{2c1} 모두가 수소임) 또는 하나의 R^{2c1} 로 치환되고(즉, 다른 R^{2c1} 은 수소임), 여기서 하나의 R^{2c1} 은 알킬카르보닐, 바람직하게는, 메틸카르보닐 또는 에틸카르보닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0486] 실시양태 64d: 실시양태 64 또는 64a의 실시양태에서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0487] 실시양태 64d-1: 실시양태 64d의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 (1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되어, 바람직하게는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭을 형성하는, 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴인, 화합물이 제공된다.

[0488] 실시양태 64d-2: 실시양태 64d의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되어, 바람직하게는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기를 형성하는 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴이고; 그리고 분자의 나머지는 5원 헤테로아릴 기를 통해 비방향족 사이클릭 기에 융합된 5원 헤테로아릴 기에 부착되는 화합물이 제공된다.

[0489] 실시양태 64d-3: 실시양태 64d, 64d-1, 및 64d-2 중 어느 하나의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환됨)의 비방향족 부분이 고리 내에 헤테로원자, 바람직하게는 질소를 포함하는, 화합물이 제공된다.

- [0490] 실시양태 64d-4: 실시양태 64d, 64d-1, 64d-2, 및 64d-3 중 어느 하나의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이 수소인 하나의 R^{2c1} 및 수소 및 C_1 - C_6 알킬카르보닐, 바람직하게는 메틸카르보닐 또는 에틸카르보닐로부터 선택되는 제2 R^{2c1} 로 치환되는 화합물이 제공된다.
- [0491] 실시양태 65: 화학식 (I) 또는 (Ii)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고
- [0492] R^{2c2} 는 C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, C_1 - C_6 알콕시, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이고; 그리고
- [0493] R^{2c3} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬옥시이고;
- [0494] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_6 사이클로알킬옥시, $-CN$, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이며;
- [0495] 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 65의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 1개 또는 2개의 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화합물이 제공된다.
- [0496] 실시양태 65a: 실시양태 65의 실시양태에서, 각 R^{2c1} 이 수소(즉, R^{2c} 가 치환되지 않음)이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 65의 하위실시양태에서, 하나의 R^{2c1} 이 수소이고 다른 R^{2c1} 이 C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, 및 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$ 로부터 선택되는 화합물이 제공되고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 65의 하위실시양태에서, 하나의 R^{2c1} 이 수소이고 다른 R^{2c1} 이 $-CN$ 이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.
- [0497] 실시양태 65b: 실시양태 65의 실시양태에서, R^{2c2} 가 C_1 - C_6 알킬카르보닐, $-CN$, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, 또는 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$ 이고; 여기서 R^{2f} 가 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_1 - C_3 알킬이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

- [0498] 실시양태 65c: 실시양태 65 또는 65b의 실시양태에서, 각 R^{2c3} 이 수소이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.
- [0499] 실시양태 65d: 실시양태 65, 65b, 또는 65c의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 피라졸릴, 피리디닐, 또는 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴이고, 이들 각각은 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 65, 65b, 또는 65c의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화합물이 제공된다. 실시양태 65, 65b, 또는 65c의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭인 화합물이 제공된다. 실시양태 65, 65b, 또는 65c의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화합물이 제공된다.
- [0500] 실시양태 65e: 실시양태 65의 실시양태에서, R^{2c} 가 피라졸릴, 바람직하게는 피라졸-2-일이고, 이는 시아노인 R^{2c2} 로 치환되고, R^{2c3} 은 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 65의 실시양태에서, R^{2c} 가 피리디닐, 바람직하게는 피리딘-2-일이고, 이는 시아노인 R^{2c2} 로 치환되고, R^{2c3} 은 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 65의 실시양태에서, R^{2c} 가 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 바람직하게는 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2-일이고, 이는 R^{2c2} 로 치환되고 여기서 R^{2c2} 는 알킬카르보닐, 바람직하게는, 메틸카르보닐 또는 에틸카르보닐이고, 여기서 R^{2c3} 은 수소이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.
- [0501] 실시양태 65f: 실시양태 65의 실시양태에서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.
- [0502] 실시양태 65f-1: 실시양태 65f의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(선택적으로, 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되는 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴로서, 바람직하게는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭을 형성하고, 이는 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 치환되는 화합물이 제공된다.
- [0503] 실시양태 65f-2: 실시양태 65f의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(선택적으로, 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 치환됨)은 비방향족 사이클릭 기에 융합되는 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴로서, 바람직하게는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기를 형성하고, 이는 선택적으로 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되고; 그리고 여기서 분자의 나머지는 5원 헤테로아릴 부분을 통해 비방향족 사이클릭 기에 융합된 5원 헤테로아릴 기에 부착되는, 화합물이 제공된다.
- [0504] 실시양태 65f-3: 실시양태 65f, 65f-1, 및 65f-2 중 어느 하나의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(선택적으로, 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 치환됨)의 비방향족 부분이 고리 내에 헤테로원자, 바람직하게는 질소를 포함하는, 화합물이 제공된다.
- [0505] 실시양태 65f-4: 실시양태 65f, 65f-1, 65f-2, 및 65f-3 중 어느 하나의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이 수소인 하나의 R^{2c1} 및 수소 및 C_1 - C_6 알킬카르보닐, 바람직하게는 메틸카르보닐 또는 에틸카르보닐로부터 선택되는 제2 R^{2c1} 로 치환되는, 화합물이 제공된다.

- [0506] 실시양태 65g: 실시양태 65의 실시양태에서, R^{2c} 는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.
- [0507] 실시양태 65g-1: 실시양태 65g의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(R^{2c2} 로 치환되고 선택적으로 R^{2c3} 으로 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되는 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴로서, 바람직하게는 R^{2c2} 로 치환되고 R^{2c3} 으로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭을 형성하는, 화합물이 제공된다.
- [0508] 실시양태 65g-2: 실시양태 65g의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(R^{2c2} 로 치환되고 선택적으로 R^{2c3} 으로 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되는 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴로서, 바람직하게는 R^{2c2} 로 치환되고 선택적으로 R^{2c3} 으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기를 형성하고; 그리고 여기서 분자의 나머지는 5원 헤테로아릴 부분을 통해 비방향족 사이클릭 기에 융합된 5원 헤테로아릴 기에 부착되는, 화합물이 제공된다.
- [0509] 실시양태 65g-3: 실시양태 65g, 65g-1, 및 65g-2 중 어느 하나의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(R^{2c2} 로 치환되고 선택적으로 R^{2c3} 으로 치환됨)의 비방향족 부분이 고리 내에 헤테로원자, 바람직하게는 질소를 포함하는, 화합물이 제공된다.
- [0510] 실시양태 65g-4: 실시양태 65g, 65g-1, 65g-2, 및 65g-3 중 어느 하나의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이 C_1 - C_6 알킬카르보닐, 바람직하게는 메틸카르보닐 또는 에틸카르보닐로 치환되고, R^{2c3} 이 수소인, 화합물이 제공된다.
- [0511] 실시양태 66: 화학식 (I) 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R^{2c} 는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 그리고
- [0512] 각 R^{2c1} 은 독립적으로 H, 할로, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬카르보닐, -CN, C_1 - C_6 알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬옥시, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-NH(C_1-C_6알킬)$, $-N(C_1-C_6알킬)_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$, 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴, 또는 9원 또는 10원 바이사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_3 알킬이며;
- [0513] 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실시양태 66의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴; R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭; 또는 R^{2c} 가 1개, 2개 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화합물이 제공된다.
- [0514] 실시양태 66a: 실시양태 66의 실시양태에서, 각 R^{2c1} 이 수소(즉, R^{2c} 가 치환되지 않음)이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 66의 하위실시양태에서, 하나의 R^{2c1} 이 수소이고 다른 R^{2c1} 이 C_1 - C_6 알킬카르보닐, -CN, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, 및 $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)R^{2f}$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(O)OR^{2f}$ 로부터 선택되는 화합물이 제공되고; 여기서 R^{2f} 는 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, 또는 C_3 - C_6 사이클로알킬- C_3 알킬이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 실

시양태 66의 하위실시양태에서, 하나의 R^{2c1} 이 수소이고 다른 R^{2c1} 이 -CN이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0515] 실시양태 66b: 실시양태 66 또는 66a의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 피라졸릴, 피리디닐, 또는 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴이고, 이들 각각은 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 화합물이 제공된다. 실시양태 66 또는 66a의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 5원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화합물이 제공된다. 실시양태 66 또는 66a의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭인 화합물이 제공된다. 실시양태 66 또는 66a의 하위실시양태에서, R^{2c} 가 1개, 2개, 또는 3개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴인 화합물이 제공된다.

[0516] 실시양태 66c: 실시양태 66의 한 실시양태에서, R^{2c} 가 피라졸릴, 바람직하게는 피라졸-2-일이고, 치환되지 않거나(즉, 두 R^{2c1} 모두가 수소임), 또는 바람직하게는 시아노인 하나의 R^{2c1} 로 치환되고(즉, 다른 R^{2c1} 은 수소임); 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 66의 실시양태에서, R^{2c} 가 피리디닐, 바람직하게는 피리딘-2-일이고, 치환되지 않거나(즉, 두 R^{2c1} 모두가 수소임), 또는 시아노인 하나의 R^{2c1} 로 치환되고(즉, 다른 R^{2c1} 은 수소임); 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다. 실시양태 66의 실시양태에서, R^{2c} 가 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 바람직하게는 2,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2-일이고, 치환되지 않거나(즉, 두 R^{2c1} 모두가 수소임), 또는 하나의 R^{2c1} 로 치환되고(즉, 다른 R^{2c1} 은 수소임); 여기서 하나의 R^{2c1} 은 알킬카르보닐, 바람직하게는 메틸카르보닐 또는 에틸카르보닐이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0517] 실시양태 66d: 실시양태 66 또는 66a의 실시양태에서, R^{2c} 가 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 실시양태 55-63 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0518] 실시양태 66d-1: 실시양태 66d의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되는 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴로서, 바람직하게는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭을 형성하는, 화합물이 제공된다.

[0519] 실시양태 66d-2: 실시양태 66d의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환됨)이 비방향족 사이클릭 기에 융합되는 5원 헤테로아릴 기, 바람직하게는 피라졸릴로서, 바람직하게는 1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환되는 8원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 기를 형성하고; 그리고 여기서 분자의 나머지는 5원 헤테로아릴 부분을 통해 비방향족 사이클릭 기에 융합된 5원 헤테로아릴 기에 부착되는, 화합물이 제공된다.

[0520] 실시양태 66d-3: 실시양태 66d, 66d-1, 및 66d-2 중 어느 하나의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭(1개 또는 2개의 R^{2c1} 로 선택적으로 치환됨)의 비방향족 부분이 고리 내에 헤테로원자, 바람직하게는 질소를 포함하는, 화합물이 제공된다.

[0521] 실시양태 66d-4: 실시양태 66d, 66d-1, 66d-2, 및 66d-3 중 어느 하나의 하위실시양태에서, 8원 또는 9원 바이사이클릭 헤테로사이클릭이 수소인 하나의 R^{2c1} , 및 수소 및 C_1-C_6 알킬카르보닐, 바람직하게는 메틸카르보닐 또는

에틸카르보닐로부터 선택되는 제2 R^{2c1} 로 치환되는, 화합물이 제공된다.

[0522] 실시양태 67: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 각각 CR^{2e} 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52 내지 66d-4 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 하위실시양태에서, 각 CR^{2e} 는 CH이다. 하위실시양태에서, $C(CH_2R^{2c})$ 는 R^{2d} 에 대해 메타 위치에 있다.

[0523] 실시양태 68: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 제2 X^1 은 N이고, 제3 X^1 은 CR^{2e} 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52 내지 66d-4 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 하위실시양태에서, CR^{2e} 는 CH이다. 하위실시양태에서, $C(CH_2R^{2c})$ 는 R^{2d} 에 대해 메타 위치에 있다.

[0524] 실시양태 69: 화학식 (I), (Ih), (Ii), 또는 (Ij)에 따른 화합물이 제공되고, 여기서 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 각각 N이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 실시양태 52 내지 66d-4 중 어느 하나를 포함하는 본원에 제공된 일부 또는 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같다. 하위실시양태에서, $C(CH_2R^{2c})$ 는 R^{2d} 에 대해 메타 위치에 있다.

[0525] 실시양태 70: 실시양태 52-69 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0526] 실시양태 71: Kat6a 및 Kat6b를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병, 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이는 이를 필요로 하는 환자에게 실시양태 52-69 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 또는 실시양태 70의 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0527] 실시양태 72: 실시양태 71의 방법이 제공되며, 여기서 상태, 질병 또는 장애는 과증식성 질병, 예컨대 암이다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 암은 림프종, 흑색종, 암종(예를 들어, 선암, 간세포 암종, 수질 암종, 유두 암종, 편평세포 암종), 성상세포종, 신경교종, 수질모세포종, 골수종, 수막종, 신경모세포종 및 육종(예: 혈관 육종, 연골육종, 골육종) 중에서 선택되는 특정 유형이다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 암은 MYST 과발현 암일 수 있고; 암은 비암성 조직에 비해 MYST 단백질을 과발현할 수 있고; 암은 비암성 조직에 비해 MYST mRNA를 과생산할 수 있고; 암은 MYST 과발현 암일 수 있는데, 여기서 과발현된 MYST 단백질 또는 MYST mRNA는 MYST 계열의 KAT 중 어느 하나, 예를 들어 KAT6A일 수 있다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 암은 다음 중 하나 이상에서 선택된다: 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 비호지킨 림프종, 호지킨병, 전립선암, 폐암, 흑색종, 유방암, 유방관 암종, 결장직장암, 결장암, 편평세포 암종, 위암, 부신피질암, 항문암, 방광암, 혈액암, 뼈암, 뇌종양, 여성 생식계 암, 남성 생식계 암(고환암 및 음경암 포함), 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 소아 횡문근육종, 소아 육종, 자궁내막암, 자궁내막 육종, 식도암, 안암, 담낭암, 위장관암, 모발세포 백혈병, 두경부암, 간세포암, 하인두암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 간암, 악성 섬유 조직구성, 악성 흉선종, 중피종, 다발성 골수종, 골수종, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경계암, 신경모세포종, 구강암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 부갑상선암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포 신생물, 원발성 CNS 림프종, 직장암, 호흡계, 망막모세포종, 타액선암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 위암, 고환암, 갑상선암, 비뇨기계암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 내분비, 중추 신경계(CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수축 종양, 교모세포종, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 혈관계, 발렌트스트롬 거대 글로불린혈종 및/또는 윌름스 종양 중 하나 이상에서 선택된다. 일부 또는 임의의 실시양태에서, 암은 ER 양성 유방암을 포함하는 유방암, 비소세포 폐암, 전립선암, 췌장암, 난소암 또는 혈액암(백혈병 또는 림프종 포함).

[0528] 일부 실시양태에서, 본원에는

[0529] (a) 본원에 기술된 화합물, 예를 들어 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물;

- [0530] (b) KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병, 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물;
- [0531] (c) 본원의 다른 곳에 보다 자세하게 기술된 바와 같은, 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물의 제조 방법;
- [0532] (d) 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 제형;
- [0533] (e) 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물의 유효 치료량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병, 또는 장애를 치료하는 방법;
- [0534] (f) 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병, 또는 장애를 치료하기 위한 하나 이상의 다른 유효 작용제와 함께, 선택적으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함하는 약제학적 제형; 또는
- [0535] (g) 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물의 유효 치료량을 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병, 또는 장애를 치료하기 위한 하나 이상의 작용제와 조합으로, 및/또는 교대로 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병, 또는 장애를 치료하기 위한 방법.
- [0536] **광학적 활성 화합물**
- [0537] 본원에서 제공되는 화합물은 여러 개의 키랄 중심을 갖고 있고 광학적 활성 형태 및 라세미 형태로 존재할 수 있고 분리될 수 있는 것으로 인식된다. 본원에 기술된 유용한 특성을 보유하는 본원에 제공된 화합물의 임의의 라세미, 광학적 활성, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해되어야 한다. 광학적 활성 형태를 제조하는 방법(특정 실시양태에서, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분할에 의해, 광학적 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 키랄 합성에 의해, 또는 키랄 고정상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의해)은 관련 기술분야에 잘 알려져 있다.
- [0538] 일부 또는 임의의 실시양태에서, 용어 "입체이성질체"는 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 위치이성질체 및 기하이성질체; 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0539] 특정 실시양태에서, 광학적 활성 물질을 수득하는 방법은 관련 기술분야에 알려져 있으며, 적어도 다음을 포함한다.
- [0540] i) 결정의 물리적 분리 - 개별 입체이성질체의 거시적 결정을 수동으로 분리하는 기술. 이 기술은 서로 다른 입체이성질체의 결정이 존재하는 경우, 즉, 물질이 응집체이고 결정이 시각적으로 구별되는 경우에 사용될 수 있다.
- [0541] ii) 동시 결정화 - 개별 입체이성질체를 라세미체 용액에서 별도로 결정화하는 기술로, 라세미체가 고체 상태의 응집체인 경우에만 가능하다.
- [0542] iii) 효소적 분할 - 효소에 의한 입체이성질체의 서로 다른 반응 속도로 인해 라세미체를 부분적으로 또는 완전

히 분리하는 기술.

- [0543] iv) 효소적 비대칭 합성 - 합성의 적어도 한 단계에서 효소 반응을 사용하여 원하는 입체이성질체의 입체이성질체적으로 순수하거나 농축된 합성 전구체를 수득하는 합성 기술.
- [0544] v) 화학적 비대칭 합성 - 원하는 입체이성질체가 비키랄 전구체로부터 생성물 내에 비대칭성(즉, 키랄성)을 생성하는 조건 하에서 합성되는 합성 기술로, 이는 키랄 촉매 또는 키랄 보조제를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0545] vi) 부분입체이성질체 분리 - 개별 거울상 이성질체를 부분입체이성질체로 전환시키는 거울상 이성질체적으로 순수한 시약(키랄 보조제)과 라세미 화합물을 반응시키는 기술. 결과적으로 생성되는 부분입체이성질체는 그 다음 이제 더 뚜렷해진 구조적 차이로 인해 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 분리되고 키랄 보조제는 이후에 제거되어 원하는 거울상이성질체를 수득한다.
- [0546] vii) 1차 및 2차 비대칭 변환 - 라세미체로부터의 부분입체이성질체가 평형을 이루어 원하는 거울상이성질체로부터 부분입체이성질체의 용액내 우세를 생성하거나, 또는 원하는 거울상이성질체로부터 부분입체이성질체의 우선적 결정화가 평형을 교란하여 결국 원칙적으로 모든 물질이 원하는 거울상이성질체로부터 결정형 부분입체이성질체로 전환되도록 하는 기술이다. 그런 다음 원하는 거울상이성질체는 부분입체이성질체로부터 방출된다.
- [0547] viii) 동적 분할 - 이 기술은 동적 조건 하에 키랄 비라세미 시약 또는 촉매와 입체이성질체의 불균등한 반응 속도로 인해 라세미체의 부분적 또는 완전한 분할(또는 부분적으로 분할된 화합물의 추가 분할)을 달성하는 것을 지칭한다.
- [0548] ix) 비라세미 전구체로부터 입체특이적 합성 - 원하는 입체이성질체가 비키랄성 출발 물질로부터 수득되고, 합성 과정에서 입체화학 온전성이 손상되지 않거나 최소한으로만 손상되는 합성 기술.
- [0549] x) 키랄 액체 크로마토그래피 - 라세미체의 입체이성질체가 고정상과의 서로 다른 상호작용으로 인해 액체 이동상에서 분리되는 기술. 고정상은 키랄 물질로 만들어질 수 있거나 이동상은 서로 다른 상호작용을 유발하도록 추가적인 키랄 물질을 함유할 수 있다.
- [0550] xi) 키랄 기체 크로마토그래피 - 라세미체를 휘발시키고 입체이성질체를 고정된 비라세미 키랄 흡착제 상을 함유하는 컬럼을 사용하여 가스 이동상에서 서로 다른 상호작용으로 인해 분리하는 기술.
- [0551] xii) 키랄 용매를 사용한 추출 - 특정 키랄 용매 내로 하나의 입체이성질체의 우선적인 용해로 인해 입체이성질체가 분리되는 기술.
- [0552] xiii) 키랄 막을 통한 수송 - 라세미체를 박막 장벽과 접촉시키는 기술. 장벽은 전형적으로 2개의 혼화성 유체, 즉 라세미체를 함유하는 유체를 분리하고, 농도 또는 압력 차이와 같은 구동력이 막 장벽을 통한 우선적 수송을 유발한다. 분리는 라세미체의 하나의 입체이성질체만이 통과되도록 하는 막의 비라세미 키랄 특성의 결과로서 발생한다.
- [0553] **동위원소 농축 화합물**
- [0554] 또한, 본원에는 동위원소 농축된 이치환된 피라졸을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 동위원소 농축된 화합물이 제공된다.
- [0555] 약동학("PK"), 약력학("PD") 및 독성 프로필을 개선하기 위한 약제의 동위원소 농축(특정 실시양태에서, 중수소화)은 일부 약물 부류에서 이전에 입증되었다. 예를 들어, 문헌[Lijinsky 등, Food Cosmet. Toxicol., 20: 393(1982); Lijinsky 등, J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127(1982); Mangold 등, Mutation Res. 308: 33(1994); Gordon 등, Drug Metab. Dispos., 15: 589(1987); Zello 등, Metabolism, 43: 487 (1994); Gately 등, J. Nucl. Med., 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999)]을 참조한다.
- [0556] 약물의 동위원소 농축은 특정 실시양태에서 (1) 원치 않는 대사산물을 감소시키거나 제거하고, (2) 모체 약물의 반감기를 증가시키고, (3) 원하는 효과를 달성하는 데 필요한 용량의 수를 줄이고, (4) 원하는 효과를 달성하는 데 필요한 용량의 양을 줄이고, (5) 임의의 활성 대사산물이 형성된다면, 활성 대사산물의 형성을 증가시키고, 및/또는 (6) 특정 조직에서 유해한 대사산물의 생성을 줄이고, 및/또는 조합 치료법이 의도적인지 또는 아닌지 여부에 상관없이 조합 치료법에 보다 효과적인 약물 및/또는 더 안전한 약물을 생성하는 데 사용될 수 있다.
- [0557] 원자를 이의 동위 원소 중 하나로 대체하면 종종 화학 반응의 반응 속도의 변화를 초래할 것이다. 이 현상은 동적 동위원소 효과(Kinetic Isotope Effect: "KIE")로 알려져 있다. 예를 들어, 화학 반응의 속도 결정

단계(즉, 전이 상태 에너지가 가장 높은 단계) 동안 C-H 결합이 끊어지면 해당 수소 대신 중수소의 치환은 반응 속도의 감소를 일으키고 공정은 느려질 것이다. 이 현상은 중수소 동적 동위원소 효과(Deuterium Kinetic Isotope Effect: "DKIE")로 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Foster 등, Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36(1985); Kushner 등, Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88(1999)]을 참조한다.

[0558] DKIE의 규모는 C-H 결합이 끊어지는 주어진 반응의 속도와 중수소가 수소 대신 치환된 동일한 반응의 속도 사이의 비율로서 표현될 수 있다. DKIE는 약 1(동위원소 효과 없음) 내지 매우 큰 수, 예컨대 50 이상의 범위일 수 있고, 이는 중수소가 수소 대신에 치환된 경우 반응이 50배 이상 더 느릴 수 있음을 의미한다. 높은 DKIE 값은 부분적으로 터널링으로 알려진 현상 때문일 수 있으며, 이는 불확정성 원리의 결과이다. 터널링은 수소 원자의 작은 질량에 기인하며, 양성자를 수반하는 전이 상태가 필요한 활성화 에너지가 없는 상태에서 때로 형성될 수 있기 때문에 발생한다. 중수소는 수소보다 질량이 더 크기 때문에 통계적으로 이 현상을 겪을 확률이 훨씬 낮다.

[0559] 삼중수소("T")는 연구, 핵융합로, 중성자 발생기 및 방사성의약품에 사용되는 수소의 방사성 동위원소이다. 삼중수소는 핵에 중성자가 2개 있고 원자량이 3에 가까운 수소 원자이다. 이는 자연적으로 환경에서 매우 낮은 농도로 발생하며, 가장 일반적으로는 T₂O로서 발견된다. 삼중수소는 느리게 붕괴되며(반감기 = 12.3년) 인간 피부의 표피층을 관통할 수 없는 저에너지 베타 입자를 방출한다. 이 동위원소와 연관된 주요 위험은 내부 노출이지만, 상당한 건강 위험을 제기하기 위해서는 다량으로 섭취해야 한다. 중수소와 비교하여, 더 적은 양의 삼중수소는 위험 수준에 도달하기 전에 소모되어야 한다. 수소 대신 삼중수소("T")의 치환은 중수소보다 아직 더 강한 결합을 초래하고 수치적으로 더 큰 동위원소 효과를 제공한다. 마찬가지로, 탄소의 경우 ¹³C 또는 ¹⁴C, 황의 경우 ³³S, ³⁴S 또는 ³⁶S, 질소의 경우 ¹⁵N, 및 산소의 경우 ¹⁷O 또는 ¹⁸O를 포함하되 이에 제한되지 않는 다른 원소에 대한 동위원소의 치환은 유사한 동적 동위원소 효과를 야기할 수 있다.

[0560] 예를 들어, DKIE는 아마도 트리아세틸 클로라이드와 같은 반응성 종의 생성을 제한하여 할로탄의 간독성을 감소시키는 데 사용되었다. 그러나, 이 방법은 모든 약물 부류에 적용 가능할 수는 없다. 예를 들어, 중수소 혼입은 대사 스위칭으로 이어질 수 있다. 대사 스위칭의 개념은 제노겐(xenogen)이 I상 효소에 의해 격리되면 일시적으로 결합하고 화학 반응(예: 산화) 전에 다양한 입체형태로 재결합할 수 있음을 주장한다. 이 가설은 많은 I상 효소의 비교적 방대한 크기의 결합 포켓 및 많은 대사 반응의 무차별적인 본성에 의해 뒷받침된다. 대사 스위칭은 잠재적으로 서로 다른 비율의 알려진 대사산물뿐만 아니라 완전히 새로운 대사산물을 야기할 수 있다. 이 새로운 대사 프로파일은 더 많거나 적은 독성을 부여할 수 있다.

[0561] 동물의 신체는 이의 순환계로부터 치료제와 같은 외래 물질을 제거하기 위한 목적으로 다양한 효소를 발현한다. 특정 실시양태에서, 이러한 효소로는 이들 외래 물질과 반응하고 이를 신장 배설을 위한 더욱 극성인 중간체 또는 대사산물로 전환시키는, 시토크롬 P450 효소("CYP"), 에스테라제, 프로테아제, 환원효소, 탈수소효소 및 모노아민 산화효소를 포함한다. 약제학적 화합물의 가장 일반적인 대사 반응 중 일부는 탄소-수소(C-H) 결합을 탄소-산소(C-O) 또는 탄소-탄소(C-C) 과이 결합으로 산화하는 것을 수반한다. 결과적으로 생성된 대사산물은 생리적 조건 하에서 안정하거나 불안정할 수 있으며 모체 화합물에 비해 실질적으로 서로 다른 약동학, 약리학 및 급성 및 장기 독성 프로파일을 나타낼 수 있다. 많은 약물의 경우 이러한 산화는 빠르다. 따라서, 이러한 약물은 종종 다중 또는 높은 1일 용량의 투여를 필요로 한다.

[0562] 따라서, 본원에 제공되는 화합물의 특정 위치에서의 동위원소 농축은 천연 동위원소 조성을 갖는 유사한 화합물과 비교하여 본원에서 제공되는 화합물의 약동학, 약리학 및/또는 독성학적 프로파일에 영향을 미치는 검출 가능한 KIE를 생성할 것이다.

[0563] 약제학적 조성물 및 투여 방법

[0564] 본원에 제공된 화합물은 관련 기술분야에서 이용 가능한 방법 및 본원에 개시된 방법을 사용하여 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 본원에 개시된 임의의 화합물은 적절한 약제학적 조성물로 제공될 수 있으며 적절한 투여 경로로 투여될 수 있다.

[0565] 본원에 제공된 방법은 단독으로 사용되거나 또는 희석제 또는 보조제와 같은 하나 이상의 호환 가능하고 약제학적으로 허용되는 담체, 또는 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하기 위한 다른 작용제와 함께 조합된 형태로 사용되는, 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는

(Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물, 적절한 경우 염 형태를 포함하는 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포괄한다.

- [0566] 특정 실시양태에서, 제2 작용제는 본원에 제공된 화합물과 함께 제형화되거나 포장될 수 있다. 제2 작용제는 관련 기술분야의 기술자의 판단에 따라 이러한 공동 제형이 어느 한 작용제의 활성 또는 투여 방법을 방해하지 않는 경우에만 본원에 제공된 화합물과 함께 제형화될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과 제2 작용제는 별도로 제형화된다. 이들은 관련 기술분야의 실무자의 편의를 위해 함께 포장되거나 별도로 포장될 수 있다.
- [0567] 임상 실무에서 본원에 제공된 활성 작용제는 임의의 통상적인 경로, 특히 경구, 비경구, 직장 또는 흡입(예: 에어로졸 형태)을 통해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 경구로 투여된다.
- [0568] 사용은 정제, 알약, 경질 젤라틴 캡슐, 분말 또는 과립의 경구 투여용 고체 조성물로서 이루어질 수 있다. 이러한 조성물에서 활성 산물은 수크로스, 락토오스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제 또는 보조제와 혼합된다.
- [0569] 이러한 조성물은 희석제 이외에 다른 물질, 예를 들어 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 또는 제어 방출용 코팅을 포함할 수 있다.
- [0570] 사용은 경구 투여용 액체 조성물로서, 약제학적으로 허용되는 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 물 또는 액체 파라핀과 같은 불활성 희석제를 함유하는 엘릭시르로 이루어질 수 있다. 이러한 조성물은 또한 희석제 외에 다른 물질, 특정 실시양태에서 습윤화, 감미 또는 향미 제품을 포함할 수도 있다.
- [0571] 비경구 투여용 조성물은 에멀전 또는 멸균 용액일 수 있다. 사용은 용매 또는 비히클로서, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 특히 올리브 오일 또는 주사용 유기 에스테르, 특정 실시양태에서 에틸 올레에이트로 이루어질 수 있다. 이러한 조성물은 또한 보조제, 특히 습윤화, 등장화, 유화, 분산 및 안정화 작용제를 함유할 수 있다. 멸균은 여러 가지 방식으로, 특정 실시양태에서 박테리아 필터를 사용하거나, 방사선을 사용하거나, 가열하여 수행될 수 있다. 또한, 사용 시 멸균수 또는 임의의 다른 주입 가능한 멸균 매질에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 제조될 수도 있다.
- [0572] 직장 투여용 조성물은 활성 요소 외에도 코코아 버터, 반합성 글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 부형제를 함유하는 좌약 또는 직장 캡슐이다.
- [0573] 조성물은 또한 에어로졸일 수 있다. 액체 에어로졸 형태로 사용하기 위해 조성물은 안정한 멸균 용액 또는 사용 시 비발열성 멸균수, 식염수 또는 임의의 다른 약제학적으로 허용되는 비히클에 용해되는 고체 조성물일 수 있다. 직접 흡입하도록 의도된 건조 에어로졸 형태로 사용하기 위해, 활성 요소는 미분되고 수용성 고체 희석제 또는 비히클, 특정 실시양태에서 텍스트란, 만니톨 또는 락토오스와 조합된다.
- [0574] 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 조성물은 약제학적 조성물 또는 단일 단위 투여 형태이다. 본원에 제공되는 약제학적 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 예방적 또는 치료적 유효량의 하나 이상의 예방제 또는 치료제(예: 본원에 제공되는 화합물 또는 다른 예방제 또는 치료제) 및 전형적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 그리고 이러한 상황에서, 용어 "약제학적으로 허용되는"은 동물용, 및 보다 특히 인간용으로 연방 또는 주 정부의 규제 기관에서 승인되거나 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 나열된 것을 의미한다. "담체"라는 용어에는 치료제와 함께 투여되는 희석제, 보조제(예: 프로인트 보조제(완전 및 불완전)), 부형제 또는 비히클이 포함된다. 임의의 실시양태에는 "부형제"에 대해 기술되어 있다. 이러한 약제학적 담체는 멸균 액체, 에컨대 물 및 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일을 포함하는 오일, 에컨대 땅콩유, 대두유, 미네랄 오일, 참기름 등일 수 있다. 물은 약제학적 조성물이 정맥내로 투여될 때 담체로서 사용될 수 있다. 식염수와 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액도 액체 담체로서, 특히 주사 가능한 용액용 담체로서 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 담체의 예는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22판(2012년 9월 15일)]에 기술되어 있다.
- [0575] 전형적인 약제학적 조성물 및 투여 형태는 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 약학 분야의 기술자에게 잘 알려져 있으며, 특정 실시양태에서 적합한 부형제로는 전분, 글루코스, 락토오스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 특정 부형제가 약제학적 조성물 또는 투여 형태에 혼입되기에 적합한지의 여부는 투여 형태가 대상체에게 투여되는 방식 및 투여 형태의 특정 활성 성분을 포함하되 이에 제한되지 않는, 관련 기술분야에 잘 알려진 다양한 요인에 따라 달라진다. 원하는 경우 조성물 또는 단

일 단위 투여 형태는 또한 소량의 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다.

- [0576] 본원에 제공되는 락토오스 무함유 조성물은 관련 기술분야에 잘 알려져 있고, 특정 실시양태에서 미국 약전(USP 36-NF 31 S2)에 나열된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 락토오스 무함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 약제학적으로 호환되고 약제학적으로 허용되는 양으로 포함한다. 예시적인 락토오스 무함유 투여 형태는 활성 성분, 미정질 셀룰로스, 사전 젤라틴화된 전분 및 스테아르산 마그네슘을 포함한다.
- [0577] 또한, 물은 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 활성 성분을 포함하는 무수 약제학적 조성물 및 투여 형태도 본원에 추가로 포괄된다. 예를 들어, 물의 첨가(예: 5%)는 저장 수명 또는 시간에 따른 제형의 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해 장기 보관을 시뮬레이션하는 수단으로서 약제학적 기술분야에서 널리 받아들여져 있다. 예를 들어, 문헌[Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 379 80]을 참조한다. 실제로, 물 및 열은 일부 화합물의 분해를 가속화한다. 따라서, 제형에 대한 물의 영향은 제형의 제조, 취급, 포장, 보관, 운송 및 사용 중에 수분 및/또는 습기를 일반적으로 만나기 때문에 매우 중요할 수 있다.
- [0578] 본원에서 제공되는 무수 약제학적 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 낮은 수분 함유 성분 및 낮은 수분 또는 낮은 습기 조건을 사용하여 제조할 수 있다. 락토오스 및 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물 및 투여 형태는 제조, 포장 및/또는 보관 중에 수분 및/또는 습기와 실질적인 접촉이 예상된다면 무수성일 수 있다.
- [0579] 무수 약제학적 조성물은 이의 무수 본성이 유지되도록 제조 및 보관되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 물에 노출되는 것을 방지하는 것으로 알려진 재료를 사용하여 포장되어 적합한 제형 키트에 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 적합한 포장은 밀봉 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예: 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하되, 이에 제한되지는 않는다.
- [0580] 또한, 활성 성분이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 투여 형태가 제공된다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 화합물로는 아스코르브산과 같은 산화방지제, pH 완충액 또는 염 완충액을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0581] 약제학적 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 지속 방출 제형 등의 형태를 취할 수 있다. 경구 제형은 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 탄산 마그네슘 등의 제약 등급과 같은 표준 담체를 포함할 수 있다. 이러한 조성물 및 투여 형태는 특정 실시양태에서 정제된 형태의 예방적 또는 치료적 유효량의 예방제 또는 치료제를 대상체에게 적절한 투여 형태를 제공하기 위한 적절한 양의 담체와 함께 함유할 것이다. 제형은 투여 방식에 적합해야 한다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물 또는 단일 단위 투여 형태는 멸균되고 대상체, 특정 실시양태에서 포유류 대상체와 같은 동물 대상체, 특정 실시양태에서 인간 대상체에게 투여하기에 적합한 형태이다.
- [0582] 약제학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 호환되도록 제형화된다. 특정 실시양태에서, 투여 경로로는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 근육내, 피하, 경구, 협측, 설하, 흡입, 비강내, 경피, 국소, 경점막, 종양내, 활막내 및 직장 투여를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물은 인간에게 정맥내, 피하, 근육내, 경구, 비강내 또는 국소 투여를 위해 조정된 약제학적 조성물로서 통상적인 절차에 따라 제형화된다. 실시양태에서, 약제학적 조성물은 인간에게 피하 투여를 위한 통상적인 절차에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액 중의 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 주사 부위의 통증을 완화하기 위한 리그노카인과 같은 국소 마취제를 포함할 수도 있다.
- [0583] 특정 실시양태에서, 투여 형태는 다음을 포함하되, 이에 제한되지 않는다: 정제; 당의정; 캡슐, 예를 들어 연질 탄성 젤라틴 캡슐; 카셋; 트로키; 로젠지; 분산액; 좌약; 연고; 습포제(찜질제); 페이스트; 분말; 드레싱; 크림; 반창고; 용액; 패치; 에어로졸(예: 비강 스프레이 또는 흡입제); 젤; 현탁액(예: 수성 또는 비수성 액체 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전), 용액 및 엘릭서를 포함하여 대상체에 대한 경구 또는 점막 투여에 적합한 액체 투여 형태; 대상체에 대한 비경구 투여에 적합한 액체 투여 형태; 및 대상체에 대한 비경구 투여에 적합한 액체 투여 형태를 제공하기 위해 재구성될 수 있는 멸균 고체(예: 결정질 또는 비정질 고체).
- [0584] 본원에 제공된 투여 형태의 조성, 모양 및 유형은 전형적으로 이들의 용도에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 감염의 초기 치료에 사용되는 투여 형태는 이것이 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 동일한 감염의 유지 치료에 사용되는 투여 형태보다 더 많은 양으로 함유할 수 있다. 마찬가지로, 비경구 투여 형태는 이것이 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 동일한 질병 또는 장애를 치료하는 데 사용되는 경구 투여 형태보다

더 적은 양으로 함유할 수 있다. 본원에 포괄되는 특정 투여 형태가 서로 변동되는 이러한 방식 및 기타 방식은 관련 기술분야의 기술자에게 너무나 잘 알려져 있을 것이다. 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22판(2012년 9월 15일)]을 참조한다.

[0585] 일반적으로, 조성물의 성분은 개별적으로 또는 단위 투여 형태에 함께 혼합되어, 특정 실시양태에서는 활성제의 양을 나타내는 앰플 또는 사체와 같은 밀봉된 용기에 건조 동결건조 분말 또는 무수 농축액으로서 공급된다. 조성물이 주입에 의해 투여되어야 하는 경우, 멸균된 제약 등급의 물 또는 식염수를 함유하는 주입 병에 의해 분배될 수 있다. 조성물을 주사로 투여하는 경우, 주사용 멸균수 앰플 또는 식염수가 제공되어 투여 전에 성분을 혼합할 수 있다.

[0586] 전형적인 투여 형태는 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하고, 이는 하루에 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 범위 내에 있으며, 아침에 하루에 한 번 단일 용량으로 제공되거나 음식과 함께 하루 종일 분할 용량으로서 제공된다. 특정 투여 형태는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1.0, 2.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 100, 200, 250, 500 또는 1000 mg의 활성 화합물을 가질 수 있다.

[0587] 경구 투여 형태

[0588] 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 예컨대 비제한적으로 정제(예: 씹을 수 있는 정제), 당의정, 캡슐 및 액체(예: 향미 시럽)와 같은 별개의 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 투여 형태는 소정량의 활성 성분을 함유하며, 관련 기술분야의 기술자에게 잘 알려진 약학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22판(2012년 9월 15일)]을 참조한다.

[0589] 특정 실시양태에서, 경구 투여 형태는 고체이며, 본원에 자세히 설명된 바와 같이 무수 성분을 사용하여 무수 조건 하에 제조된다. 그러나, 본원에서 제공되는 조성물의 범위는 무수, 고체 경구 투여 형태 이상까지 확장된다. 따라서, 추가 형태가 본원에 기술된다.

[0590] 전형적인 경구 투여 형태는 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 활성 성분(들)을 적어도 하나의 부형제와 친밀한 혼합물로 조합하여 제조된다. 부형제는 투여를 위해 원하는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 특정 실시양태에서, 경구 액체 또는 에어로졸 투여 형태에 사용하기에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제 및 착색제를 포함하되 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 고체 경구 투여 형태(예: 분말, 정제, 캡슐 및 당의정)에 사용하기에 적합한 부형제는 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 붕해제를 포함하되, 이에 제한되지는 않는다.

[0591] 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타내며, 이 경우 고체 부형제가 사용된다. 원하는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅될 수 있다. 이러한 투여 형태는 임의의 약제학 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 약제학적 조성물 및 투여 형태는 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 혼합한 다음, 필요한 경우 생성물을 원하는 외형으로 성형하여 제조한다.

[0592] 특정 실시양태에서, 정제는 압축 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축하여 제조할 수 있으며, 선택적으로 부형제와 혼합될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제에 의해 가습된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조할 수 있다.

[0593] 특정 실시양태에서, 경구 투여 형태에 사용될 수 있는 부형제로는 결합제, 충전제, 붕해제 및 윤활제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 약제학적 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제로는, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 기타 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알긴산염, 분말 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로스 및 이의 유도체(예: 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 사전 젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(예: No. 2208, 2906, 2910), 미정질 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0594] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제로는 활석, 탄산 칼슘(예: 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 사전 젤라틴화된 전분, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 약제학적 조성물에서

결합제 또는 충전제는 전형적으로 약제학적 조성물 또는 투여 형태의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.

[0595] 특정 실시양태에서, 미정질 셀룰로스의 적합한 형태로는 AVICEL PH 101, AVICEL PH 103 AVICEL RC 581, AVICEL PH 105(펜실베이니아주 마커스 후크에 소재하는 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales에서 구입 가능) 및 이들의 혼합물로 판매되는 재료를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 결합제는 미정질 셀룰로스 및 AVICEL RC 581로 판매되는 카르복시메틸 셀룰로스 나트륨의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저수분 부형제 또는 첨가제로는 AVICEL PH 103™ 및 Starch 1500 LM을 포함한다.

[0596] 봉해제는 수성 환경에 노출되면 봉해되는 정제를 제공하기 위해 조성물에 사용된다. 봉해제를 너무 많이 함유하는 정제는 보관 중에 봉해될 수 있는 반면, 너무 적게 함유하는 정제는 원하는 속도로 또는 원하는 조건 하에서 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 해롭게 변경할 만큼 너무 많거나 너무 적지 않은 충분한 양의 봉해제가 고체 경구 투여 형태를 형성하는 데 사용되어야 한다. 사용되는 봉해제의 양은 제형의 유형에 따라 달라지며, 관련 기술분야의 기술자라면 쉽게 식별할 수 있다. 전형적인 약제학적 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량%의 봉해제, 구체적으로 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 포함한다.

[0597] 약제학적 조성물 및 투여 형태에서 사용될 수 있는 봉해제로는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크틸린 칼슘, 전분 글리콜산 나트륨, 감자 또는 타피오카 전분, 사전 젤라틴화된 전분, 기타 전분, 점토, 기타 알긴, 기타 셀룰로스, 검 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0598] 약제학적 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 윤활제로는 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 라우릴 황산나트륨, 활석, 수소화된 식물성 오일(예: 땅콩 오일, 면실 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일), 아연 스테아레이트, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 추가 윤활제는 특정 실시양태에서 실로이드 실리카 겔(AEROSIL 200, 메릴랜드주 볼티모어 소재의 W.R. Grace Co.에서 제조), 합성 실리카의 응고된 에어로졸(텍사스주 플레이노 소재의 Degussa Co.에서 판매), CAB O SIL(매사추세츠주 보스턴의 Cabot Co.에서 판매하는 발열성 이산화규소 제품) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 사용된다고 해도, 윤활제는 전형적으로 이들이 혼입된 약제학적 조성물 또는 투여 형태의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.

[0599] **지연 방출 투여 형태**

[0600] 본원에 제공되는 화합물과 같은 활성 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 제어 방출 수단 또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이에 제한되지는 않지만, 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,639,480호; 제5,733,566호; 제5,739,108호; 제5,891,474호; 제5,922,356호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 및 제6,699,500호에 기술된 것이 있으며, 이들 각각은 본원에 전체가 참고로 포함된다. 이러한 투여 형태는 하나 이상의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하기 위해, 특정 실시양태에서 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미세구 또는 이들의 조합을 사용하여 다양한 비율로 원하는 방출 프로필을 제공할 수 있다. 본원에 기술된 것을 포함하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 적합한 제어 방출 제형은 본원에 제공된 활성 성분과 함께 사용하기 위해 쉽게 선택될 수 있다. 따라서, 본원에는 제어 방출을 위해 조정된, 정제, 캡슐, 젤 캡 및 당의정과 같은 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태가 포괄되지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0601] 모든 제어 방출 약제학적 제품은 이의 비제어 대응물에 의해 달성되는 것보다 약물 치료법을 개선하기 위한 공통 목표를 갖고 있다. 이상적으로, 의학적 치료에서 최적으로 설계된 제어 방출 제제의 사용은 최소한의 시간 내에 상태, 질병 또는 장애를 치유하거나 제어하기 위해 최소한의 약물 물질이 이용되는 것을 특징으로 한다. 제어 방출 제형의 장점은 약물의 활성 연장, 투여 빈도 감소, 및 대상체의 순응도 증가를 포함한다. 또한, 제어 방출 제형은 작용 개시 시간 또는 약물의 혈중 수치와 같은 기타 특성에 영향을 미치기 위해 사용될 수 있으며, 따라서 부작용(예: 역효과)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0602] 대부분의 제어 방출 제형은 원하는 치료 효과를 즉시 생성하는 약물(활성 성분)의 양을 초기에 방출하고, 이 수

준의 치료 또는 예방 효과를 장기간 유지하기 위해 약물의 다른 양을 점진적이고 지속적으로 방출하도록 설계된다. 신체에서 이러한 일정한 약물 수준을 유지하기 위해 약물은 대사되고 신체에서 배설되는 약물의 양을 대체할 속도로 투여 형태에서 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어 방출은 pH, 온도, 효소, 물 또는 기타 생리적 조건이나 화합물을 포함하되 이에 제한되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.

[0603] 특정 실시양태에서, 약물은 정맥내 주입, 이식형 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 기타 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다(Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201(1987); Buchwald 등, *Surgery* 88:507(1980); Saudek 등, *N. Engl. J. Med.* 321:574(1989) 참조). 또 다른 실시양태에서, 중합체 재료가 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 제어 방출 시스템은 숙련된 실무자에 의해 결정된 적절한 부위에서 대상체에 배치될 수 있어, 즉, 전신 용량의 일부만을 필요로 한다(예를 들어, Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참조). 다른 제어 방출 시스템은 Langer(*Science* 249:1527-1533 (1990))에 의한 리뷰에서 논의되어 있다. 활성 성분은 고체 내부 매트릭스, 예를 들어 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 하이드로겔과 같은 친수성 중합체, 콜라겐, 가교 폴리비닐알코올 및 가교 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트에 분산될 수 있고, 이는 체액에 불용성인 외부 중합체 막, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 삼원공중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체에 의해 둘러싸여 있다. 그 다음 활성 성분은 방출 속도 제어 단계에서 외부 중합체 막을 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물에서 활성 성분의 백분율은 이의 특정 본성, 뿐만 아니라 대상체의 요구에 매우 의존적이다.

[0604] 비경구 투여 형태

[0605] 특정 실시양태에서, 비경구 투여 형태가 제공된다. 비경구 투여 형태는 피하, 정맥내(볼러스 주사 포함), 근육 내 및 동맥내를 포함하되 이에 제한되지 않는 다양한 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 이들의 투여는 전형적으로 오염물에 대한 대상체의 자연 방어를 우회하기 때문에 비경구 투여 형태는 전형적으로 대상체에게 투여되기 전에 멸균성이거나 멸균될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비경구 투여 형태로는 즉석 주사용 용액, 주사를 위한 약제학적으로 허용되는 비히클에 즉시 용해 또는 현탁될 수 있는 건조 제품, 즉석 주사용 현탁액, 및 에멀전을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0606] 비경구 투여 형태를 제공하기 위해 사용될 수 있는 적합한 비히클은 관련 기술분야의 기술자에게 잘 알려져 있다. 특정 실시양태에서, 적합한 비히클로는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 주사용수 USP; 수성 비히클, 예컨대, 비제한적으로 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트 링거 주사액; 수혼화성 비히클, 예컨대 비제한적으로 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대 비제한적으로 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트.

[0607] 본원에 개시된 하나 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물은 또한 비경구 투여 형태에 혼입될 수도 있다.

[0608] 경피, 국소 및 점막 투여 형태

[0609] 또한 경피, 국소 및 점막 투여 형태가 제공된다. 경피, 국소 및 점막 투여 형태로는 안과 용액, 스프레이, 에어로졸, 크림, 로션, 연고, 젤, 용액, 에멀전, 현탁액 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 기타 형태를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*; Pharmaceutical Press; 22판(2012년 9월 15일); 및 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4판, Lea & Febiger, Philadelphia(1985)]을 참조한다. 구강내 점막 조직을 치료하는 데 적합한 투여 형태는 구강상체제 또는 경구 젤로서 제형화될 수 있다. 또한, 경피 투여 형태에는 "저장소 유형" 또는 "매트릭스 유형" 패치가 포함되며, 이는 피부에 적용되고 특정 기간 동안 착용되어 원하는 양의 활성 성분이 침투될 수 있도록 할 수 있다.

- [0610] 본원에 포괄되는 경피, 국소 및 점막 투여 형태를 제공하기 위해 사용될 수 있는 적합한 부형제(예: 담체 및 희석제) 및 기타 재료는 약제학적 기술분야의 기술자에게 잘 알려져 있으며, 주어진 약제학적 조성물 또는 투여 형태가 적용될 특정 조직에 따라 달라진다. 이러한 사실을 염두에 둘 때, 전형적인 부형제로는 무독성이고 약제학적으로 허용성인 로션, 팅크제, 크림, 에멀전, 젤 또는 연고를 형성하는 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3 디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 미네랄 오일 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 원하는 경우 보습제 또는 습윤제도 약제학적 조성물 및 투여 형태에 첨가될 수 있다. 이러한 추가 성분의 예는 관련 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Pharmaceutical Press; 22판(2012년 9월 15일)]을 참조한다.
- [0611] 치료할 특정 조직에 따라, 제공된 활성 성분으로 치료하기 전, 치료와 함께 또는 치료 후에 추가 구성요소가 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 침투 강화제는 활성 성분을 조직으로 전달하는 데 도움을 주기 위해 사용될 수 있다. 적합한 침투 강화제로는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 아세톤; 에탄올, 올레일 및 테트라하이드로푸틸과 같은 다양한 알코올; 디메틸 설펍사이드와 같은 알킬 설펍사이드; 디메틸 아세타미드; 디메틸 포름아미드; 폴리에틸렌 글리콜; 폴리비닐피롤리돈과 같은 피롤리돈; Kollidon 등급(포비돈, 폴리비돈); 우레아; 및 Tween 80(폴리소르베이트 80) 및 Span 60(소르비탄 모노스테아레이트)과 같은 다양한 수용성 또는 수불용성 당 에스테르.
- [0612] 약제학적 조성물 또는 투여 형태, 또는 약제학적 조성물 또는 투여 형태가 적용되는 조직의 pH는 또한 하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선하기 위해 조정될 수도 있다. 마찬가지로 용매 담체의 극성, 이의 이온 강도 또는 장성은 전달을 개선하기 위해 조정될 수 있다. 스테아레이트와 같은 화합물은 또한 약제학적 조성물 또는 투여 형태에 첨가되어 전달을 개선하도록 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변경할 수도 있다. 이와 관련하여 스테아레이트는 제형의 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달 향상제 또는 침투 향상제로서 역할을 할 수 있다. 활성 성분의 다양한 염, 수화물 또는 용매화물은 결과적으로 생성된 조성물의 특성을 추가로 조정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0613] **투여량 및 단위 투여 형태**
- [0614] 인간 치료제에서 의사는 예방적 또는 치유적 치료 및 연령, 체중, 감염의 병기 및 치료할 대상체에 특이적인 기타 요인에 따라 가장 적절하다고 생각하는 약량을 결정할 것이다. 특정 실시양태에서, 용량은 성인의 경우 하루에 약 1 내지 약 1000 mg, 또는 성인의 경우 하루에 약 5 내지 약 250 mg 또는 하루에 약 10 내지 50 mg이다. 특정 실시양태에서, 용량은 성인의 경우 하루에 약 5 내지 약 400 mg 또는 하루에 25 내지 200 mg이다. 특정 실시양태에서, 또한 하루에 약 50 내지 약 500 mg의 투여율도 고찰된다.
- [0615] 추가 측면에서, 본원에 제공되는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 장애 또는 이의 하나 이상의 증상의 치료에 효과적인 화합물 또는 조성물의 양은 상태, 질병 또는 장애의 본성 및 심각성, 및 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 빈도 및 투여량은 또한 투여되는 특정 치료법(예: 치료제 또는 예방제), 장애, 질병 또는 상태의 심각성, 투여 경로, 뿐만 아니라 연령, 신체, 체중, 반응 및 대상체의 과거 병력에 따라 각 대상체에 특이적인 요인에 따라 달라질 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 테스트 시스템에서 유래되는 용량-반응 곡선에서 외삽될 수 있다.
- [0616] 특정 실시양태에서, 조성물의 예시적인 용량은 대상체 또는 샘플 중량 1 kg당 활성 화합물의 밀리그램 또는 마이크로그램 양(예: 약 10 마이크로그램/kg 내지 약 50 밀리그램/kg, 약 100 마이크로그램/kg 내지 약 25 밀리그램/kg, 또는 약 100 마이크로그램/kg 내지 약 10 밀리그램/kg)을 포함한다. 본원에 제공되는 조성물의 경우, 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로 대상체 체중의 0.140 mg/kg 내지 3 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 0.20 mg/kg 내지 2.00 mg/kg, 또는 0.30 mg/kg 내지 1.50 mg/kg이다.
- [0617] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 상태, 질병 또는 장애에 대한 본원에 제공되는 조성물의 권장 일일 용량 범위는 하루에 한 번 단일 용량으로서 또는 하루에 걸쳐 분할 용량으로서 제공되는, 하루에 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 범위 내이다. 특정 실시양태에서, 일일 용량은 하루에 두 번 균등하게 분할된 용량으로서 투여된다. 특정 실시양태에서, 일일 용량 범위는 하루에 약 10 mg 내지 약 200 mg, 다른 실시양태에서는 하루에 약 10 mg 내지 약 150 mg, 추가 실시양태에서는 하루에 약 25 내지 약 100 mg, 추가 실시양태에서는 하루에 약 100 내지 약 300 mg이어야 한다. 관련 기술분야의 기술자라면 알 수 있듯이, 일부 경우에는 본원에 개시된 범위 밖의 활

성 성분의 투여량을 사용해야 할 수도 있다. 더욱이, 임상의 또는 치료 의사는 대상체의 반응과 관련하여 치료법을 중단, 조정 또는 종결하는 방법과 시기를 알 것이다.

[0618] 다른 치료적 유효량은 다른 상태, 질병 또는 장애에 적용될 수 있으며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자라면 너무나 잘 알고 있을 것이다. 마찬가지로, 이러한 장애를 예방, 관리, 치료 또는 호전시키기 위해 충분한 양도 본원에 제공된 조성물과 연관된 역효과를 일으키기에 불충분하거나 감소시키기 위해 충분한 양도 본원에 기술된 투여량 및 용량 빈도 일정에 포함된다. 또한, 대상체에게 본원에 제공된 조성물의 다중 투여량이 투여되는 경우, 모든 투여량이 동일할 필요는 없다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 조성물의 예방 또는 치료 효과를 개선하기 위해 증가될 수 있거나, 또는 특정 대상체가 경험하는 하나 이상의 부작용을 감소시키기 위해 줄일 수 있다.

[0619] 특정 실시양태에서, 대상체에서 상태, 장애, 질병, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 또는 호전시키기 위해 투여되는 본원에 제공된 조성물의 1일 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로, 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 125 mg/kg, 약 150 mg/kg, 약 175 mg/kg, 약 200 mg/kg, 약 225 mg/kg, 약 250 mg/kg, 약 275 mg/kg, 약 300 mg/kg, 약 325 mg/kg, 약 350 mg/kg, 약 375 mg/kg, 약 400 mg/kg, 약 425 mg/kg, 약 450 mg/kg, 약 475 mg/kg, 약 500 mg/kg, 또는 약 600 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 상태, 장애, 질병, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 또는 호전시키기 위해 투여되는 본원에 제공된 조성물의 1일 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로, 약 1-10 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 25-50 mg/kg, 약 50-100 mg/kg, 약 50-150 mg/kg, 약 100-150 mg/kg, 약 100-200 mg/kg, 약 150-200 mg/kg, 약 150-250 mg/kg, 약 250-300 mg/kg, 약 300-350 mg/kg, 약 300-400 mg/kg, 약 200-400 mg/kg, 약 100-300 mg/kg, 또는 약 400-500 mg/kg 사이(언급된 수를 포함함)이다.

[0620] 특정 실시양태에서, 대상체에서 상태, 장애, 질병, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 또는 호전시키기 위해 투여되는 본원에 제공된 조성물의 1일 2회 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로, 약 1 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 125 mg/kg, 약 150 mg/kg, 약 175 mg/kg, 약 200 mg/kg, 약 225 mg/kg, 약 250 mg/kg, 약 275 mg/kg, 또는 약 300 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 대상체에서 상태, 장애, 질병, 또는 이의 하나 이상의 증상을 예방, 치료, 관리, 또는 호전시키기 위해 투여되는 본원에 제공된 조성물의 1일 2회 투여량은 활성 화합물의 중량을 기준으로, 약 1-10 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 25-50 mg/kg, 약 50-100 mg/kg, 약 50-150 mg/kg, 약 100-150 mg/kg, 약 100-200 mg/kg, 약 150-200 mg/kg, 또는 약 150-250 mg/kg 사이(언급된 수를 포함함)이다.

[0621] 특정 실시양태에서, 동일한 조성물의 투여는 반복될 수 있으며, 투여는 적어도 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월 단위로 분리될 수 있다. 다른 실시양태에서, 동일한 예방제 또는 치료제의 투여는 반복될 수 있으며, 투여는 적어도 적어도 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월 단위로 분리될 수 있다.

[0622] 특정 측면에서, 본원에는 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체 혼합물 및/또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 단위 투여량을 투여에 적합한 형태로 제공한다. 이러한 형태는 본원에 자세히 기술된다. 특정 실시양태에서, 단위 투여량은 1 내지 1000 mg, 5 내지 250 mg 또는 10 내지 50 mg의 활성 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 단위 투여량은 약 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 또는 1000 mg의 활성 성분을 포함한다. 이러한 단위 투여량은 관련 기술분야의 기술자에게 친숙한 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0623] 특정 실시양태에서, 조합 치료법에 사용될 제2 작용제의 투여량은 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 조합 치료법에는, KAT6A 및 KAT6B를 포함한 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 데 사용되었거나 현재 사용되고 있는 것보다 낮은 투여량이 사용된다. 제2 작용제의 권장 투여량은 관련 기술분야의 기술자의 지식에서 취득될 수 있다. 임상용으로 승인된 제2 작용제의 경우, 권장 투여량은, 예를 들어 문헌[Hardman 등, eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9판, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57판, 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ]에 기술되어 있으며, 이들은 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0624] 다양한 실시양태에서, 치료법(예: 본원에 제공되는 화합물 및 제2 작용제)은 5분 미만 간격, 30분 미만 간격, 1시간 간격, 약 1시간 간격, 약 1 내지 약 2시간 간격, 약 2시간 내지 약 3시간 간격, 약 3시간 내지 약 4시간

간격, 약 4시간 내지 약 5시간 간격, 약 5시간 내지 약 6시간 간격, 약 6시간 내지 약 7시간 간격, 약 7시간 내지 약 8시간 간격, 약 8시간 내지 약 9시간 간격, 약 9시간 내지 약 10시간 간격, 약 10시간 내지 약 11시간 간격, 약 11시간 내지 약 12시간 간격, 약 12시간 내지 18시간 간격, 18시간 내지 24시간 간격, 24시간 내지 36시간 간격, 36시간 내지 48시간 간격, 48시간 내지 52시간 간격, 52시간 내지 60시간 간격, 60시간 내지 72시간 간격, 72시간 내지 84시간 간격, 84시간 내지 96시간 간격, 또는 96시간 내지 120시간 간격으로 투여된다. 다양한 실시양태에서, 치료법은 24시간 이하 간격 또는 48시간 이하 간격으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 2가지 이상의 치료법은 동일 환자의 방문 시에 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제2 작용제는 동시에 투여된다.

[0625] 다른 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물 및 제2 작용제는 약 2 내지 4일 간격, 약 4 내지 6일 간격, 약 1주 간격, 약 1주 내지 2주 간격 또는 2주 초과 간격으로 투여된다.

[0626] 특정 실시양태에서, 동일한 작용제의 투여는 반복될 수 있고 투여는 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월 단위로 분리될 수 있다. 다른 실시양태에서, 동일한 작용제의 투여는 반복될 수 있으며 투여는 적어도 적어도 1일, 2일, 3일, 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월 단위로 분리될 수 있다.

[0627] 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물 및 제2 작용제는 환자, 특정 실시양태에서, 인간과 같은 포유류에게, 본원에 제공된 화합물이 다른 작용제와 함께 작용하여 달리 투여되는 경우보다 증가된 이점을 제공할 정도의 순서로, 그리고 시간 간격 내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 제2 활성제는 동시에 또는 서로 다른 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있지만; 동시에 투여되지 않는다면, 원하는 치료적 또는 예방적 효과를 제공하기 위해 충분히 가까운 시간 내에 투여되어야 한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물과 제2 활성제는 겹치는 시간에 그들의 효과를 발휘한다. 각각의 제2 활성제는 임의의 적절한 형태 및 임의의 적절한 경로로 별도로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 제2 활성제를 투여하기 전, 동시에 또는 후에 투여된다.

[0628] 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물 및 제2 작용제는 환자에게 순환적으로 투여된다. 순환 치료법은 일정 기간 동안 제1 작용제(예: 제1 예방제 또는 치료제)의 투여, 그 다음 일정 기간 동안 제2 작용제 및/또는 제3 작용제(예: 제2 및/또는 제3 예방제 또는 치료제)의 투여를 수반하고, 그리고 이 순차적인 투여를 반복하는 것을 수반한다. 순환 치료법은 하나 이상의 치료법에 대한 내성의 발생을 감소시킬 수 있고, 치료법 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시키고, 및/또는 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.

[0629] 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물 및 제2 활성제는 약 3주 미만의 주기로, 2주마다 약 한 번, 10일마다 약 한 번 또는 매주 약 한 번씩 투여된다. 1 주기는 본원에 제공되는 화합물과 제2 작용제를 매 주기마다 약 90분, 매 주기마다 약 1시간, 매 주기마다 약 45분에 걸쳐 주입에 의해 투여하는 것을 포함할 수 있다. 각 주기는 적어도 1주 휴식, 적어도 2주 휴식, 적어도 3주 휴식을 포함할 수 있다. 투여되는 주기의 횟수는 약 1 내지 약 12 주기, 보다 전형적으로 약 2 내지 약 10 주기, 그리고 보다 전형적으로 약 2 내지 약 8 주기이다.

[0630] 다른 실시양태에서, 치료 과정은 환자에게 동시에 투여되며, 즉, 제2 작용제의 개별 용량은 별도로 투여되지만, 본원에 제공된 화합물이 제2 활성제와 함께 작용할 수 있도록 하는 시간 간격 내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 하나의 구성요소는 2주에 한 번 또는 3주에 한 번 투여될 수 있는 다른 구성요소와 조합으로, 주 1회 투여될 수 있다. 다시 말해, 투약 요법은 치료제가 동시에 또는 같은 날에 투여되지 않더라도 병행된다.

[0631] 제2 작용제는 본원에 제공되는 화합물과 부가적 또는 상승작용적으로 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 동일한 약제학적 조성물에서 하나 이상의 제2 작용제와 병행하게 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 별도의 약제학적 조성물로 하나 이상의 제2 작용제와 병행하게 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 제2 작용제의 투여 전 또는 후에 투여된다. 또한 본원에 제공된 화합물과 제2 작용제를 동일한 또는 다른 투여 경로, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하는 것도 고려된다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물이 독성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유해 부작용을 잠재적으로 생성하는 제2 작용제와 병행하게 투여되는 경우, 제2 활성제는 유해 부작용이 유발되는 임계값 미만인 용량으로 유리하게 투여될 수 있다.

[0632] **키트**

[0633] 또한 KAT6A 및 KAT6B를 포함한 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 키트도 제공된다. 키트는 본원에 제공된 화합물 또는 조성물, 제2 작용제 또는

조성물, 그리고 KAT6A 및 KAT6B를 포함한 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하기 위한 사용법에 관하여 의료 서비스 제공자에게 정보를 제공하는 지침을 포함할 수 있다. 지침은 인쇄된 형태 또는 플로피 디스크, CD 또는 DVD와 같은 전자 매체 형태, 또는 이러한 지침을 얻을 수 있는 웹사이트 주소 형태로 제공될 수 있다. 본원에 제공되는 화합물 또는 조성물, 또는 제2 작용제 또는 조성물의 단위 용량은 대상체에게 투여될 때 화합물 또는 조성물의 치료적 또는 예방적 유효 혈장 수준이 대상체에서 적어도 1 일 동안 유지될 수 있도록 하는 투여량을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 멸균 수성 약제학적 조성물 또는 건조 분말(예: 동결건조) 조성물로서 포함될 수 있다.

[0634] 일부 실시양태에서, 적합한 포장에 제공된다. 본원에 사용된 바와 같이, "포장"은 시스템에 통상적으로 사용되고 본원에 제공되는 화합물 및/또는 대상체에게 투여하기에 적합한 제2 작용제를 고정된 한계 내에서 보유할 수 있는 고체 매트릭스 또는 재료를 포함한다. 이러한 재료로는 유리 및 플라스틱(예: 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 폴리카보네이트) 병, 바이알, 종이, 플라스틱 및 플라스틱-호일 적층 봉투 등을 포함한다. e-빔 멸균 기술이 사용된다면, 포장은 내용물의 멸균을 허용할 만큼 충분히 낮은 밀도를 가져야 한다.

[0635] 사용 방법

[0636] MYST 계열의 KAT에 의해 매개되는 해독 후 라이신 아세틸화의 억제제는 유망한 항신생물제인 것으로 간주되며, 따라서 유용한 치료제, 예를 들어 암 치료에 사용하기 위한 치료제일 수 있다. 이러한 작용제는 MYST 단백질의 과발현을 보이는 암을 치료하기 위한 치료제로도 유용할 수 있다.

[0637] 본원에는 대상체에서 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이는 대상체를 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 예를 들어, 단일 거울상이성질체, 거울상이성질체 쌍의 혼합물, 개별 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 개별 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 개별 기하이성질체, 기하이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체를 포함하는 화학식 (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Ie-1), (If-1), 또는 (Ig-1), 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물, 인산염 또는 활성 대사산물과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0638] 특정 실시양태에서, 본원에는 대상체에서 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 방법은 제2 작용제와 조합으로, KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 화합물의 양을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포괄한다. 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 임의의 화합물일 수 있고, 제2 작용제는 관련 기술분야 또는 본원에 기술된 임의의 제2 작용제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같은 약제학적 조성물 형태 또는 투여 형태이다.

[0639] 실시양태 A, B 및 1-72의 화합물을 포함하여, 본원에 기술된 임의의 화학식에 따른 화합물로 치료할 수 있는 질병으로는 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 비호지킨 림프종, 호지킨병, 전립선암, 폐암, 흑색종, 유방암, 유방관 암종, 결장직장암, 결장암, 편평세포 암종, 위암, 부신피질암, 항문암, 방광암, 혈액암, 뼈암, 뇌종양, 여성 생식계 암, 남성 생식계 암(고환암 및 음경암 포함), 중추 신경계 림프종, 자궁경부암, 소아 횡문근육종, 소아 육종, 자궁내막암, 자궁내막 육종, 식도암, 안암, 담낭암, 위장관암, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 간세포암, 하인두암, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 간암, 악성 섬유 조직구종, 악성 흉선종, 중피종, 다발성 골수종, 골수종, 비강 및 부비강 암, 비인두암, 신경계 암, 신경모세포종, 구강암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 부갑상선암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포 신생물, 원발성 CNS 림프종, 직장암, 호흡계, 망막모세포종, 침샘암, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 위암, 고환암, 갑상선암, 비뇨기계 암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 내분비, 중추 신경계(CNS) 신생물, 원발성 CNS 림프종, 척수축 종양, 신경교종, 뇌간 교모세포종, 뇌하수체 선종, 혈관계, 발덴스트롬 거대 글로블린혈증 및/또는 윌름스 종양을 포함한다.

[0640] 검정 방법

[0641] 화합물은 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 임의의 검정에 따라, KAT6A 및 KAT6B를 포함한 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 효능에 대해 검정될 수 있다. 예시적인 검정 방법은 본원의 다른 곳에 제공된다.

[0642] 제2 치료제

- [0643] 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물 및 조성물은 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 방법에 유용하며, 이는 제2 작용제의 추가 투여를 포함한다. 제2 작용제는 미국 식품의약국 또는 미국 이외 국가의 다른 유사 기관에서 현재 승인된 것을 포함하여, KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는데 효과적인 것으로 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 임의의 작용제일 수 있다.
- [0644] 일부 실시양태에서, 질병은 암이고 제2 작용제는 암 치료이다. 일부 실시양태에서, 질병은 암이고 제2 작용제는 화학치료제이다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 알킬화제(예: 사이클로포스파미드, 메클로레타민, 클로람부실, 멜팔란, 다카르바진(DTIC), 니트로소우레아, 테모졸로마이드(경구 다카르바진); 안트라사이클린(예: 다우노루비신, 독소루비신, 리포좀 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론 및 발루비신); 세포골격 교란제(탁산, 예: 파클리탁셀, 알부민-결합 파클리탁셀 및 도세탁셀); 에포틸론; 히스톤 탈아세틸화효소 억제제(예: 보리노스타트 및 로미테신); 토포이소머라제 I 억제제(예: 이리노테칸 및 토포테칸); 토포이소머라제 II 억제제(예: 에토포사이드, 테니포사이드 및 타플루포사이드); 키나제 억제제(예: 소라페닙, 코비메티닙, 카보잔타닙, 라파티닙, 보르테조미, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 베무라페닙 및 비스모테닙); 뉴클레오타이드 유사체 및 전구체 유사체(예: 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 시타라빈, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 켄시타빈, 하이드록시우레아, 메르캅토프린, 메토크세이트 및 티오구아닌); 켄타이드 항생제(예: 블레오마이신 및 악티노마이신); 백금제(예: 카르보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴); 레티노이드(예: 트레티노인, 알리트레티노인 및 백사로텐); 빈카 알칼로이드 또는 유도체(예: 카페시타빈, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈); 에리블린; 익스아베필론; 방사선; 베바시주맙; 올라파립; 아로마타제 억제제(예: 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄); 리톡시맙; 이브리투모맙; 프레드니손; 키나제 억제제, 예를 들어 소라페닙, 코비메티닙, 카보잔타닙, 라파티닙, 보르테조미, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 베무라페닙 및 비스모테닙; CDK1, 4 및/또는 6 억제제, 예컨대 팔보시클립, 키스칼리 또는 베르제니오; 면역치료법, 예를 들어 관문 억제제(예: 펌브롤리주맙, 니볼루맙 및 아테졸리주맙; 및 엔잘루타미드로부터 선택된다.
- [0645] 일부 실시양태에서, 질병은 암이고 제2 작용제는 CDK1, 4 및/또는 6 억제제이다. 일부 실시양태에서, 질병은 암이고 제2 작용제는 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립이다.
- [0646] 일부 실시양태에서, 질병은 암이고 제2 작용제는 면역치료법, 예를 들어 관문 억제제(예: 펌브롤리주맙, 니볼루맙 및 아테졸리주맙)이다.
- [0647] 일부 실시양태에서, 질병은 유방암이고 제2 작용제는 폴베스트란트이다.
- [0648] 일부 실시양태에서, 질병은 유방암(예: 폐경 후 유방 암종)이고 제2 작용제는 방사선, 도세탁셀, 파클리탁셀, 백금제(시스플라틴, 카르보플라틴), 비노렐빈, 카페시타빈, 리포좀 독소루비신, 켄시타빈, 미톡산트론, 익스아베필론, 알부민-결합 파클리탁셀, 에리블린, 트라스투주맙, 페르투주맙, 아도-트라스투주맙, 라파티닙, 베바시주맙, 올라파립, 방사선, 아로마타제 억제제(예: 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄) 또는 타목시펜이다.
- [0649] 일부 실시양태에서, 질병은 간암(예: 간세포 암종, 수술 또는 국소 치료법에 순응성이 아닌 간세포 암종)이고, 제2 작용제는 소라페닙이다.
- [0650] 일부 실시양태에서, 질병은 전립선암이고, 제2 작용제는 방사선, 아비라테론 또는 엔잘루타미드이다.
- [0651] 일부 실시양태에서, 질병은 췌장 선암이고 제2 작용제는 방사선이다.
- [0652] 일부 실시양태에서, 질병은 난소암이고 제2 작용제는 베바시주맙, 올라파립, 방사선, 아로마타제 억제제(예: 레트로졸, 아나스트로졸 및 엑세메스탄) 또는 타목시펜이다.
- [0653] 일부 실시양태에서, 질병은 B 세포 림프종이고 제2 작용제는 리톡시맙, 방사선, 이브리투모맙, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 또는 프레드니손이다.
- [0654] 특정 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 하나의 제2 작용제와 조합으로 투여된다. 추가 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 2개의 제2 작용제와 조합으로 투여된다. 또 다른 추가 실시양태에서, 본원에 제공되는 화합물은 2개 이상의 제2 작용제와 조합으로 투여된다.
- [0655] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "조합으로"는 하나보다 많은 치료법(예: 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 용어 "조합으로"의 사용은 장애가 있는 대상체에게 치료법(예: 예방제 및/또는 치료제)이 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 치료법(예: 본원에 제공된 화합물과 같은 예방제 또는 치료제)은

제2 치료법(예, 예방제 또는 치료제)의 투여 전(예: 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전)에, 투여에 수반하여, 또는 투여 후(예: 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 장애가 있는 대상체에게 투여될 수 있다.

[0656] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "상승작용적"은 본원에 제공되는 화합물과 장애를 예방, 관리 또는 치료하는 데 사용되었거나 현재 사용되고 있는 다른 치료법(예: 예방제 또는 치료제)의 조합을 포함하며, 이는 치료법의 부가적 효과보다 더 효과적이다. 치료법의 조합(예: 예방제 또는 치료제의 조합)에 의한 상승작용적 효과는 장애가 있는 대상체에게 하나 이상의 치료법의 더 낮은 투여량 및/또는 상기 치료법의 덜 빈번한 투여를 허용한다. 치료법(예: 예방제 또는 치료제)의 더 낮은 투여량을 활용하고/하거나 상기 치료법을 덜 빈번하게 투여하는 능력은 장애의 예방 또는 치료에서 상기 치료법의 효능을 감소시킴이 없이 대상체에게 상기 치료법의 투여와 연관된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승작용적 효과는 장애의 예방 또는 치료에 있어서 작용제의 개선된 효능을 초래할 수 있다. 마지막으로, 치료법의 조합(예: 예방제 또는 치료제의 조합)의 상승작용적 효과는 어느 한 치료법 단독의 사용과 연관된 유해 또는 원치 않는 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있다.

[0657] 본원에 제공되는 활성 화합물은 또 다른 치료제, 특히 KAT6A 및 KAT6B를 포함한 MYST 계열의 라이신 아세틸 전이효소를 억제하여 상태, 질병 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 작용제와 조합으로 또는 교대로 투여될 수 있다. 조합 치료법에서, 2개 이상의 작용제의 유효 투여량은 함께 투여되는 반면, 교대 또는 순차적 단계 치료법에서는 각 작용제의 유효 투여량이 연속적으로 또는 순차적으로 투여된다. 제공된 투여량은 약물의 흡수, 불활성화 및 배설 속도뿐만 아니라 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 요인에 따라 달라진다. 투여량 값은 또한 치료할 상태, 질병 또는 장애의 심각성에 따라 변동될 수 있다는 점에 유의해야 한다. 또한, 임의의 특정 대상체의 경우, 특정 투여 요법 및 일정은 개체 요구 및 조성물의 투여를 관리하거나 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 함을 이해해야 한다.

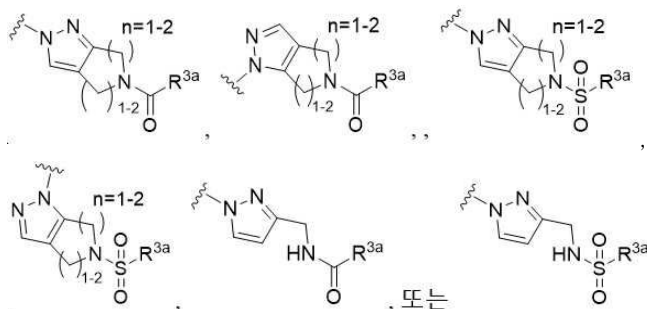
[0658] 화합물의 제조

[0659] 본원에 제공된 화합물은 관련 기술분야의 기술자에게 명백한 임의의 방법에 의해 제조, 단리 또는 수득될 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 아래에 제공되는 예시적 제조 반응식에 따라 제조될 수 있다. 예시적 제조 반응식에서 제공되지 않는 반응 조건, 단계 및 반응물은 관련 기술분야의 기술자에게 명백하고 알려져 있을 것이다.

[0660] 예시적 제조 반응식에 제공되지 않은 추가 단계 및 시약은 관련 기술분야의 기술자에게 알려져 있을 것이다. 예시적 제조 방법은 본원의 실시예에 자세히 기술되어 있다.

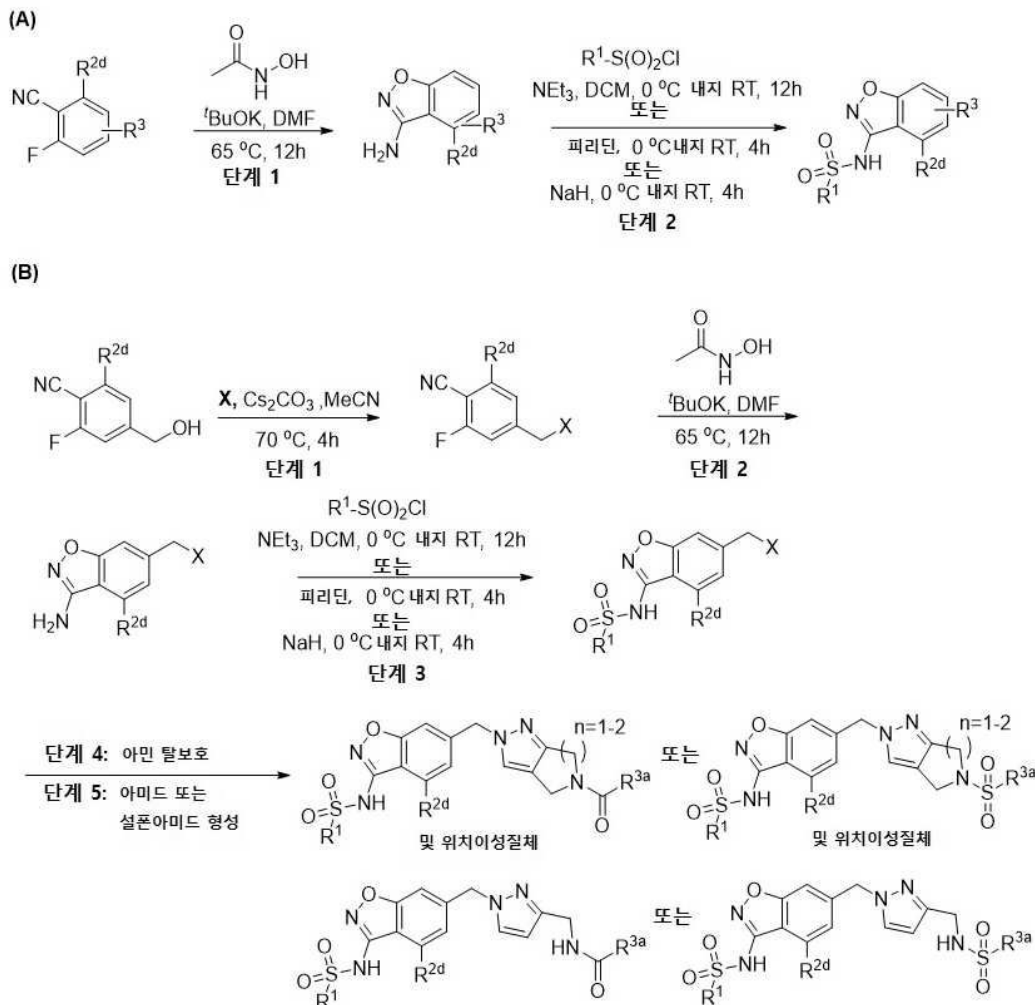
[0661] 일반 반응식 1

[0662] 일반 반응식 1A는 R^2 가 고리 (b)이고; 하나의 X^1 이 CR^3 이고, 다른 2개가 CH 이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인, 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술한다. 일반 반응식 1B는 R^2 가 고리 (b)이고, 하나의 X^1 이 CR^3 이고, 다른 2개가 CH 이며; R^3 이 $-(CH_2)Y$ 이고; Y가



이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에서 정의된 바와 같은 것인, 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술한다.

[0663] 일반 반응식 1은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술한다:



[0664]

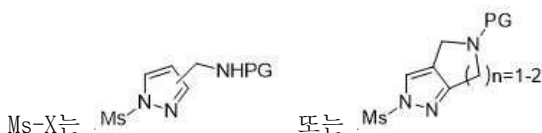
[0665] 반응식 (A)는 적절하게 치환된 벤조[d]이속사졸 화합물을 제조하는 방식을 기술하며, 여기서 단계 1에서 2-플루오로벤조니트릴은 칼륨 t-부톡사이드와 같은 염기의 존재 하에 N-하이드록시아세트아미드와 반응하여 벤조[d]이속사졸-3-아민 스캐폴드로 전환될 수 있다. 단계 2에서, 자유 아민은 트리에틸아민, 피리딘 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 R¹S(O)₂Cl과 반응한다.

[0666]

반응식 (B)는 R³이 -(CH₂)Y이고 Y가 피라졸과 같은 적절하게 치환된 5원 헤테로아릴린 화합물의 합성을 기술한다. 이 합성은 관련 기술분야의 기술자에 의해 C-연결된 헤테로아릴을 포함한 다른 헤테로아릴까지 확장될 수 있다.

[0667]

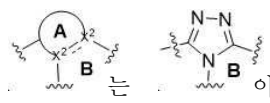
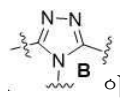
벤조[d]이속사졸 화합물의 합성은 적절하게 치환된 2-플루오로-4-(하이드록시메틸)벤조니트릴로 시작할 수 있다. 하이드록시기는 상기 단계 1에 제시된 바와 같이 CsCO₃와 같은 염기의 존재 하에 화학식 Ms-X(여기서

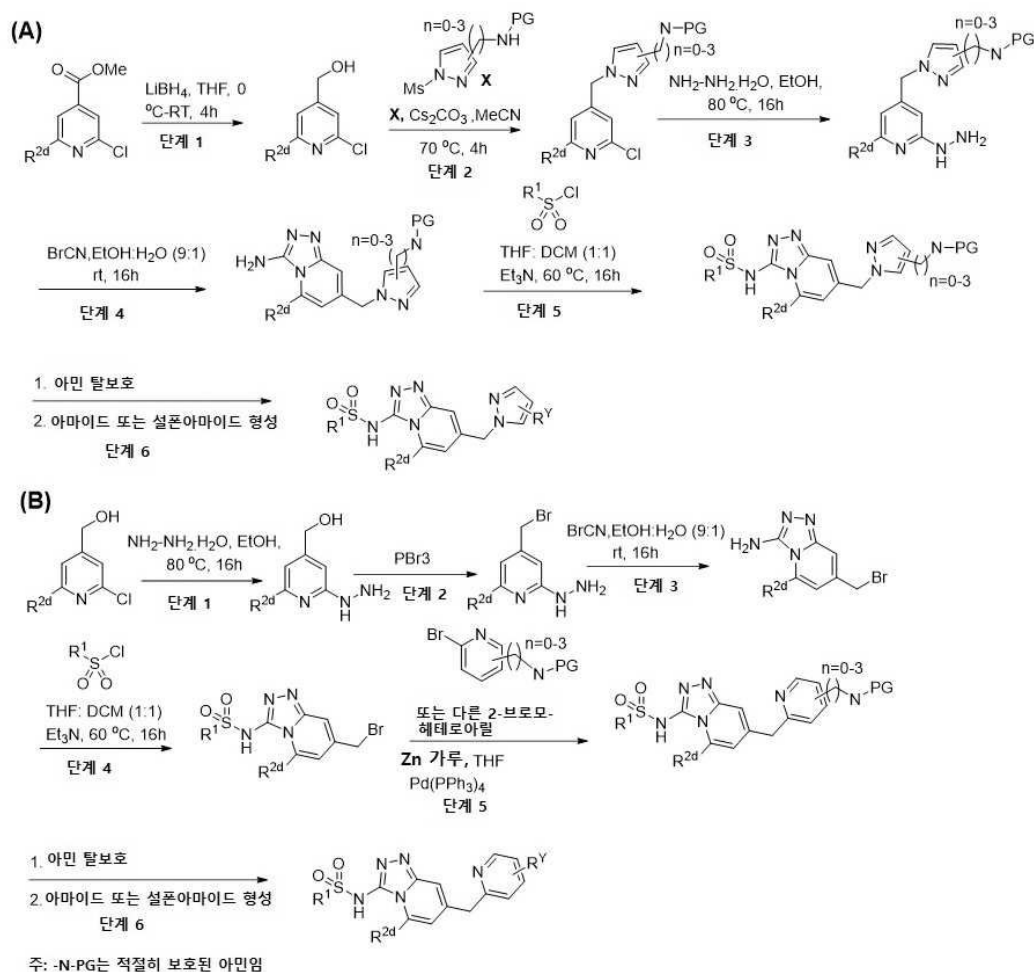


플루오로벤조니트릴은 칼륨 t-부톡사이드와 같은 염기의 존재 하에 N-하이드록시아세트아미드와 반응하여 벤조[d]이속사졸-3-아민 스캐폴드로 전환될 수 있다(상기 단계 2). 다음 단계(단계 3)에서, 자유 아민은 트리에틸아민, 피리딘 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 R¹S(O)₂Cl과 반응한다. 마지막 단계는 아민의 탈보호(4단계)에 이어, 아마이드 형성(R³a가 그룹 a)에서 선택되는 R³aC(O)Cl과의 반응을 통해, 또는 R³a가 그룹 a)에서 선택되는 R³aC(O)OH의 활성화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야

의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 단계 5에서 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재 하에 설포닐 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설포나미드 형성을 수반한다.

[0668] 일반 반응식 2

[0669] 일반 반응식 2는 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술하며, 여기서 R^2 는 고리 (c)이고, 는 이고; R^3 은 $-(CH_2)_Y$ 이고, Y는 피라졸릴 또는 피리디닐이며, 이들 각각은 R^Y 로 치환되고; 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.



[0670]

[0671] [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 화합물은 적절하게 치환된 메틸-2-클로로이소니코티네이트로 시작하여 제조할 수 있다. 상기 반응식 (A)에서 $LiBH_4$ 와 같은 환원제를 사용하여 에스테르는 알코올로 환원시킬 수 있다(상기 단계 1). 하이드록시 기는 상기 단계 2에 제시된 바와 같이, $CsCO_3$ 와 같은 염기의 존재 하에 화학식 X의 1-(메틸 설포닐)-1H-피라졸과 반응시킴으로써 치환된 피라졸 모이어티로 전환될 수 있다. 결과적으로 생성된 2-클로로피리딘은 하이드라진 수화물의 존재 하에 가열하여 해당 2-하이드라지노피리딘으로 전환될 수 있다(단계 3). 단계 4에서, 시아노젠 브로마이드와의 반응은 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-아민 스캐폴드의 어셈블리를 야기할 수 있다. 트리에틸아민, 피리딘 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 $R^1S(O)_2Cl$ 과의 반응은 N-연결된 피라졸 치환된 화합물을 야기할 수 있다. 마지막 단계는 아민의 탈보호(단계 4)에 이어, 아마이드 형성(R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)Cl$ 과의 반응을 통해, 또는 R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)OH$ 의 활성화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 단계 6에서 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재 하에 설포닐 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는

그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설폰아미드 형성을 수반한다.

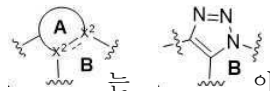
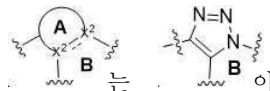
[0672]

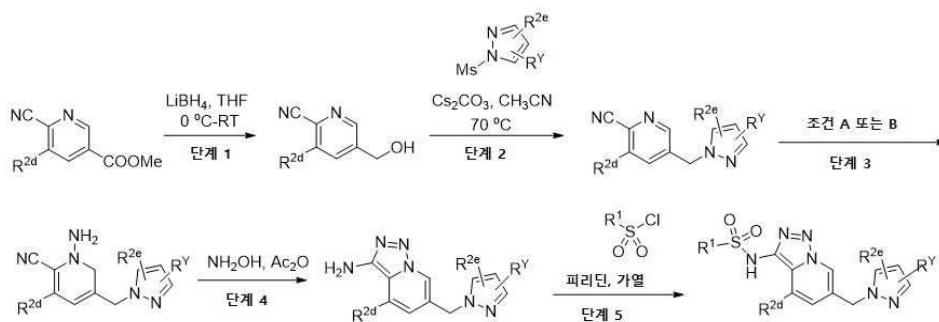
C-연결된 헤테로아릴 치환된 최종 화합물의 경우에는 약간 변경된 반응식 (B)가 사용될 수 있다. 이 경우, 주요 차이는 하이드록시메틸 피리딘이 삼브롬화인을 사용하여 브로모메틸 기로 전환될 수 있다는 것이다(단계 2). 결국, 이 브로모메틸 기는 아연 가루를 매개로 한 다음 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐과 같은 팔라듐 촉매를 통해 2-브로모헤테로아릴 화합물(반응식 (B)의 2-브로모피리딘)과 함께 Negishi 커플링 조건을 거칠 수 있다. 이러한 방법은 역시 다른 헤테로아릴 유사체에도 적용될 수 있다.

[0673]

일반 반응식 3

[0674]

일반 반응식 3은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술하며, 여기서 R^2 는 고리 (c)이고, 는 이고; R^3 은 $-(CH_2)_Y$ 이고, Y는 R^Y 로 치환되고 R^{2c} 로 선택적으로 치환되는 피라졸릴이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.



조건 A: 10-40% H_2O 중 *O*-메시틸렌설폰알하이드록실아민, DCM, 0°C, 3시간
조건 B: $NH_2OS(O)_3H$, K_2CO_3 , HI, H_2O , 90°C, 3시간

[0675]

[0676]

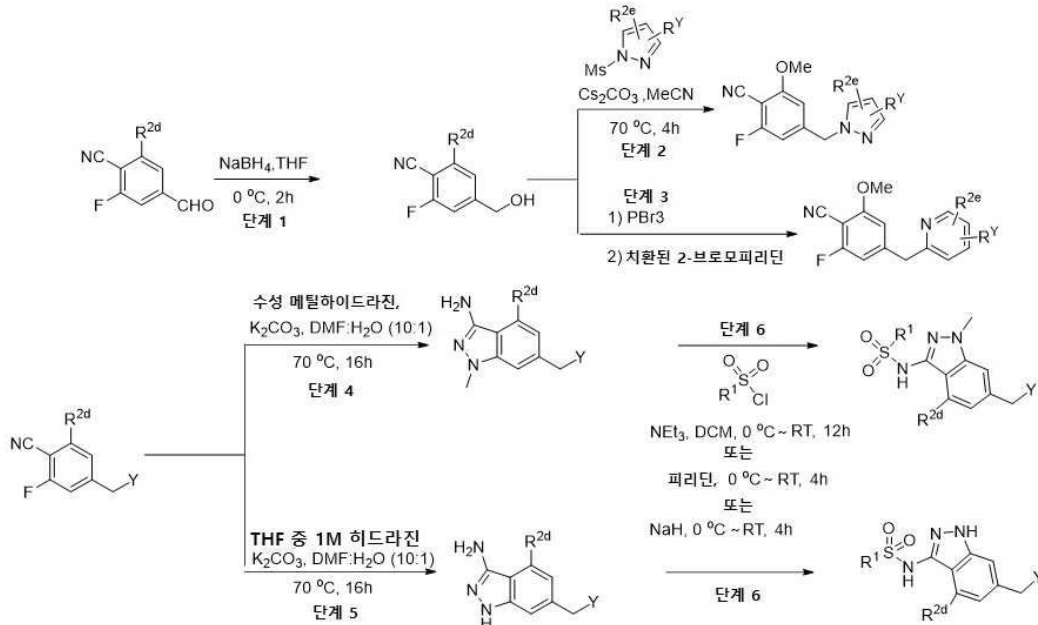
[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘 화합물은 치환된 2-시아노피리딘 화합물을 사용하여 합성할 수 있다. N-연결된 피라졸 모이어티의 도입(단계 1 및 2)은 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 화합물에 대해 상기 기술된 절차를 사용할 수 있다. 코어 스캐폴드의 어셈블리는 상기 단계 3 및 4에 기술되어 있다. 2-시아노 피리딘은 설폰화된 하이드록실 아민과 반응(단계 3)시킨 다음, 하이드록실아민 및 아세트산 무수물의 존재 하에 고리화시켜 1-아미노 2-시아노 피리딘으로 전환될 수 있다. 최종 단계(단계 5)에서, 자유 아민은 트리에틸 아민, 피리딘 또는 수산화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 $R^1S(O)_2Cl$ 과 반응할 수 있다. 이 반응식에서 R^Y 는 적절한 보호기를 가진 아민을 보유하는 기일 수 있다. 단계 5에서 스캐폴드 어셈블리 후, 마지막 단계는 아민의 탈보호에 이어, 아마이드 형성(R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)Cl$ 과의 반응을 통해, 또는 R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)OH$ 의 활성화화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재 하에 설폰일 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설폰아미드 형성을 수반할 수 있다.

[0677]

일반 반응식 4

[0678]

일반 반응식 4는 R^2 가 고리 (a)이고 R^3 이 $-(CH_2)_Y$ 이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 것인 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술한다.



[0679]

[0680]

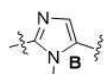
벤조피라졸 화합물은 적절하게 치환된 2-플루오로벤조니트릴을 출발 물질로 사용하여 합성할 수 있다. 단계 1, 2 및 3은 상기 일반 반응식 2 및 3에 전술한 바와 같이 수행될 수 있다. 플루오로 벤조니트릴 중간체는 상기에 나타낸 바와 같이 N-메틸 벤조피라졸(단계 4, 메틸 하이드라진 사용) 또는 비치환 벤조피라졸(단계 5, 하이드라진 사용)로 전환될 수 있다. 단계 6에서, 자유 아민은 트리에틸 아민, 피리딘 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 $R^1S(O)_2Cl$ 과 반응할 수 있다. 이 반응식에서, Y는 적절한 보호기를 갖는 아민을 보유하는 치환기 R^Y 를 갖는 헤테로아릴일 수 있다. 단계 6에서 스캐폴드 어셈블리 후, 최종 단계는 아민의 탈보호에 이어 아마이드 형성(R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)Cl$ 과의 반응을 통해, 또는 R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)OH$ 의 활성화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재 하에 설포닐 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설포나마이드 형성을 수반할 수 있다.

[0681]

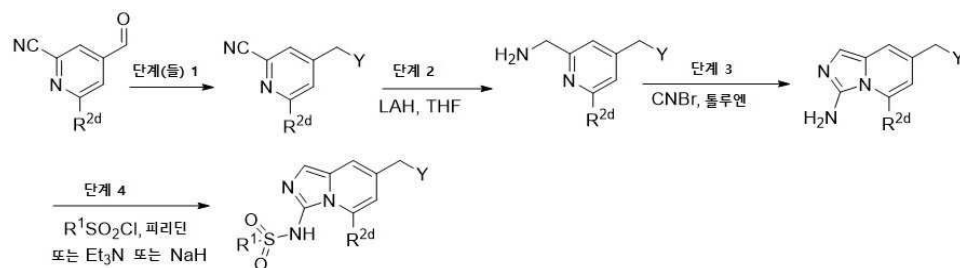
일반 반응식 5

[0682]

일반 반응식 5는 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술하며, 여기서 R^2 는 고리 (c)이고;



이고; R^3 은 $-(CH_2)Y$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같다.



[0683]

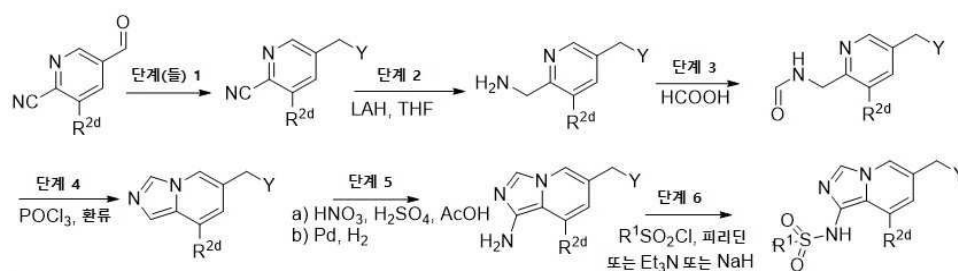
[0684]

적절하게 치환된 2-시아노-4-포름일 피리딘으로 시작하여, 단계(들) 1은 $NaBH_4$ 를 이용한 알데하이드의 알코올로의 환원에 이어, 메틸설포닐 또는 할라이드와 같은 이탈기로의 치환으로 구성되고, 일반 반응식 4의 단계 2 및 3에서 전술한 바와 같이 수행될 수 있다. 단계 2의 환원은 THF에서 LAH로 피콜리노니트릴을 처리하여 달성할 수 있다. 톨루엔에서 시아노젠 브로마이드를 이용한 2-아미노메틸 피리딘 중간체의 처리(단계 3)는 이미다조[1,5-a]피리딘-3-아민 중간체를 제공할 수 있고, 이는 단계 2에 나타내고 일반 반응식 1(A)에 기술된 바와 같이

$R^1S(O)_2Cl$ 및 피리딘, 트리에틸아민 또는 수소화나트륨과 같은 염기를 사용하여 원하는 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다. 이 반응식에서 Y는 적절한 보호기를 갖는 아민을 보유하는 치환체 R^Y 를 갖는 헤테로아릴일 수 있다. 단계 4에서 스캐폴드 어셈블리 후, 최종 단계는 아민의 탈보호에 이어 아마이드 형성(R^{3a} 이 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)Cl$ 과의 반응을 통해, 또는 R^{3a} 이 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)OH$ 의 활성화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재 하에 설포닐 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설포아미드 형성을 수반할 수 있다.

[0685] 일반 반응식 6

[0686] 일반 반응식 6은 R^2 가 고리 (c)이고; 는 이고; R^3 은 $-(CH_2)Y$ 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술한다.

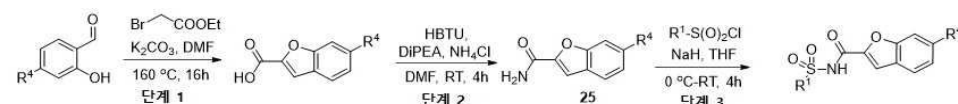


[0687]

[0688] 적절하게 치환된 2-시아노-5-포르밀 피리딘은 상기 반응식 5에 기술된 방법에 따라 단계 1 및 2를 거칠 수 있다. 단계 3 및 4는 N-포르밀화 후, 옥시염화인에서 환류시켜 이미다조[1,5-a]피리딘 고리를 구성하는 것을 수반한다. 단계 5에서 시약을 이용한 니트로화 및 환원은 치환된 이미다조[1,5-a]피리딘-1-아민을 야기할 수 있다. 최종 설포아미드 생성물은 단계 6에 나타내고 일반 반응식 1에 기술된 바와 같이, 이 아민을 $R^1S(O)_2Cl$ 및 피리딘, 트리에틸아민 또는 수소화나트륨과 같은 염기와 반응시켜 생성할 수 있다. 이 반응식에서 Y는 적절한 보호기를 갖는 아민을 보유하는 치환체 R^Y 를 갖는 헤테로아릴일 수 있다. 단계 6에서 스캐폴드 어셈블리 후, 최종 단계는 아민의 탈보호 후 아마이드 형성(R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)Cl$ 과의 반응을 통해, 또는 R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)OH$ 의 활성화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재 하에 설포닐 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설포아미드 형성을 수반할 수 있다.

[0689] 일반 반응식 7

[0690] 일반 반응식 7은 R^2 가 고리 (d)이고; X^{2a} 가 O이고; 하나의 X^2 가 CR^4 이고 다른 X^2 가 각각 CH이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은, 화학식(I)의 화합물의 제조를 기술한다.



[0691]

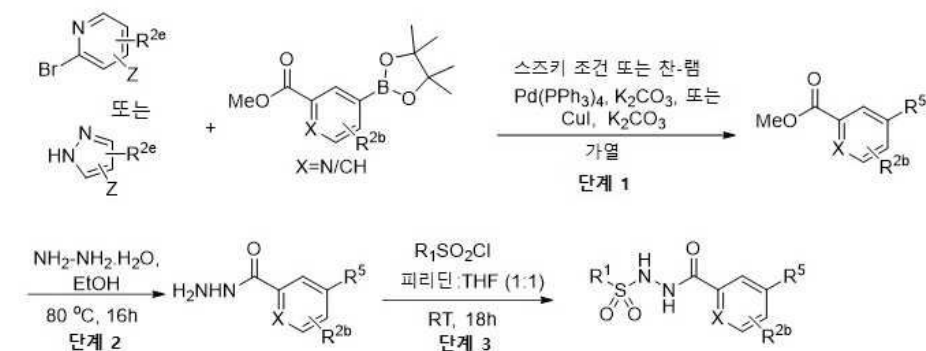
[0692] 벤조푸란 화합물의 합성은 적절하게 치환된 2-하이드록시벤즈알데하이드 화합물로 시작할 수 있다. 벤조푸란 화합물로의 고리화(단계 1)는 K_2CO_3 과 같은 염기의 존재 하에 에틸 브로모아세테이트와 함께 가열함으로써 일어난다. 결과적으로 생성된 산은 염화 암모늄 및 아마이드 커플링제, 예컨대 HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 염기의 존재 하에 사용하여 해당 1차 아마이드(단계 2)로 전환시킬 수 있다. 단계 3에서 아실 설포아미드의 합성은 1차 아마이드를 NaH와 같은 염기로 탈양성자화한 다음, 적절하게

치환된 설폰일 클로라이드와 반응시킴으로써 달성할 수 있다. 단계 4는 아민 보호기의 탈보호를 구성하고, 이어서 단계 5에서 아민은 HBTU와 같은 커플링제를 사용하여 적절하게 치환된 산과 커플링되거나, 또는 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 적절하게 치환된 산 클로라이드 또는 설폰일 클로라이드와 커플링된다. 이 반응식에서, R^4 는 적절한 보호기를 가진 아민을 보유하는 링커일 수 있다. 단계 3에서 스캐폴드 어셈블리 후, 최종 단계는 아민의 탈보호에 이어, 아마이드 형성(R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)Cl$ 과의 반응을 통해, 또는 R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)OH$ 의 활성화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재 하에 설폰일 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설폰아미드 형성을 수반할 수 있다.

[0693] 일반 반응식 8

[0694] 일반 반응식 8은 R^2 가 고리 (e) 또는 고리 (f)이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술한다.

[0695] 화학식 (I)의 N'-벤조일 설폰일 하이드라지드 화합물의 합성은 적절하게 치환된 2-브로모헤테로아릴의 스즈키 커플링 또는 적절하게 치환된 피라졸(예를 들어)과 메틸 또는 에틸 3-카르복시페닐 보론산/에스테르의 Chan-Lam 커플링으로 시작할 수 있다(단계 1). 단계 2에서, 에스테르는 가열 하에 하이드라진 수화물과 반응하여 해당 하이드라지드로 전환될 수 있다. 하이드라지드는 피리딘과 같은 염기의 존재 하에 적절하게 치환된 설폰일 클로라이드와 반응시켜 설폰일 하이드라지드로 전환될 수 있다. 이 일반 반응식에서, R^5 는 Z로 치환되고 R^{2e} 로 선택적으로 치환된 5원 또는 6원 모노사이클릭 헤테로아릴일 수 있다.



[0696]

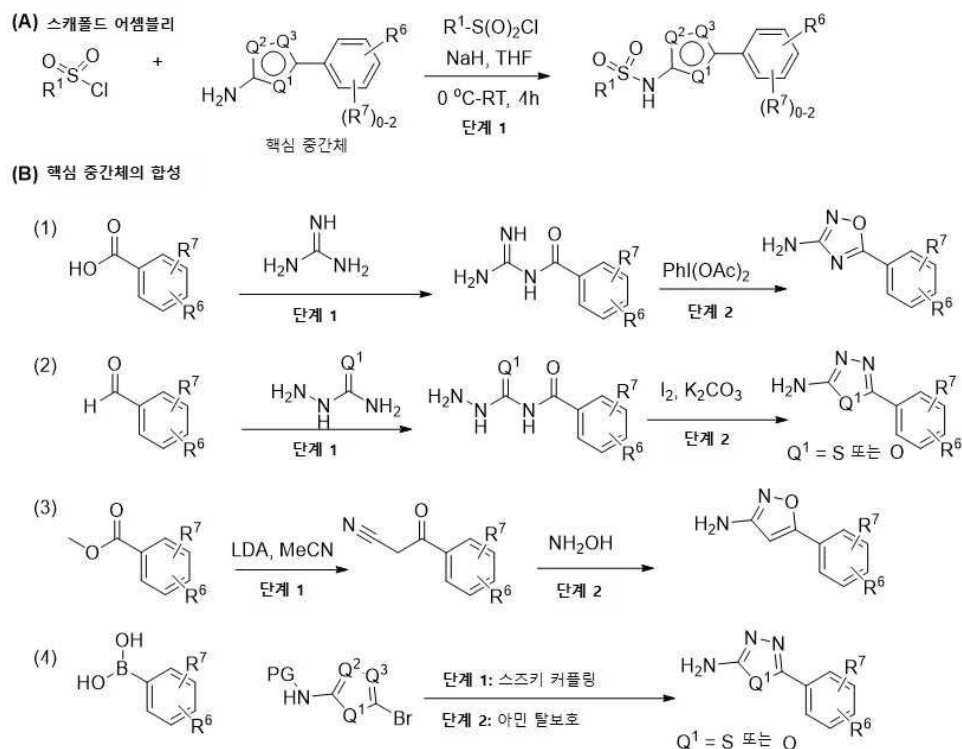
[0697] Z는 적절한 보호기를 갖는 아민을 보유한다. 단계 3에서 스캐폴드 어셈블리 후, 최종 단계는 아민의 탈보호에 이어 아마이드 형성(R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)Cl$ 과의 반응을 통해, 또는 R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)OH$ 의 활성화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 트리에틸 아민과 같은 염기의 존재 하에 설폰일 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설폰아미드 형성을 수반할 수 있다.

[0698] 일반 반응식 9

[0699] 일반 반응식 9는 R^2 가 고리 (g)이고, Q^1 및 Q^2 가 각각 N이고 Q^3 이 O이거나; 또는 Q^2 및 Q^3 이 각각 N이고 Q^1 이 S 또는 O이거나; 또는 Q^1 이 CH, Q^2 가 N, 및 Q^3 이 O인, 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술한다.

[0700] 고리 (g)는 트리에틸 아민, 피리딘 또는 수산화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 적절하게 치환된 페닐-헤테로아릴 아민을 $R^1S(O)_2Cl$ 과 반응시켜 어셈블리할 수 있다. 고리 (g)에서, R^6 은 Q로 치환되고 R^{2c} 로 선택적으로 치환되는 모노사이클릭 헤테로아릴이거나; 또는 R^6 은 Q이다. Q는 초기에 적절한 보호기를 갖는 아민을 보유한다. 단계 1에서 스캐폴드 어셈블리 후, 최종 단계는 아민의 탈보호에 이어 아마이드 형성(R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)Cl$ 과의 반응을 통해, 또는 R^{3a} 가 그룹 a)에서 선택되는 $R^{3a}C(O)OH$ 의 활성화를 통해, HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여) 또는 트리에틸

아민과 같은 염기의 존재 하에 설포닐 클로라이드($R^{3a}S(O)_2Cl$, 여기서 R^{3a} 는 그룹 a)에서 선택됨)를 이용한 설포나미드 형성을 수반할 수 있다.



[0701]

[0702]

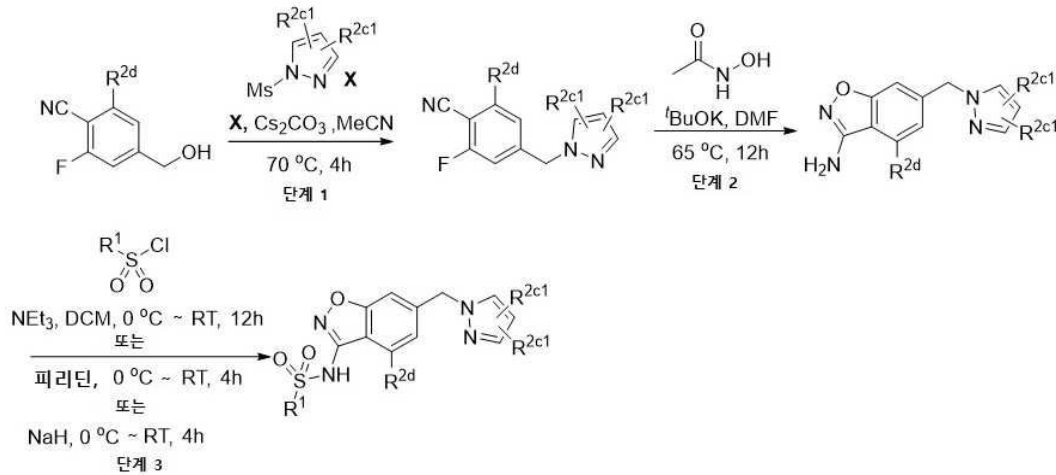
단계 1(A)에 나타난 핵심 중간체(페닐-헤테로아릴 아민)의 어셈블리는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다양한 수단을 통해 수행될 수 있다. 일부 예는 반응식 9(B)에 도시된다. 행 (1)에서, 적절하게 치환된 벤조산은 HATU, HBTU, T3P, EDCI/HOBt와 같은 커플링제 또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 작용제를 사용하여 활성화된 다음, 구아니딘과 반응할 수 있다. 아미노헤테로아릴 중간체로의 고리화는 요오드벤젠 디아세테이트의 매개를 통해 달성될 수 있다. 행 (2)에서, 적절하게 치환된 벤즈알데하이드는 비제한적으로 NaOAc의 존재 하에, 세미카바지드/티오세미카바지드와 축합될 수 있다. 핵심 아미노헤테로아릴 중간체로의 산화적 고리화는 요오드 및 K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3 과 같은 염기의 존재 하에 달성될 수 있다. 다른 경우(행 3)에, 적절하게 치환된 메틸벤조에이트 에스테르는 LDA와 같은 염기를 사용하고 아세트오니트릴과 반응시켜 해당 3-옥소-3-페닐프로판니트릴로 전환될 수 있다. 아미노 이속사졸 화합물로의 고리화는 하이드록실 아민의 존재 하에 일어난다. 행 4는 이 핵심 중간체를 어셈블리하는 또 다른 일반적인 방법을 예시한다. 보호된 2-아미노 5-브로모 치환된 헤테로아릴 화합물은 적절하게 치환된 페닐 보론산(또는 보론산 에스테르)과 스즈키 커플링(또는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 다른 커플링 조건)을 겪을 수 있다. 아민의 후속적인 탈보호는 원하는 핵심 중간체를 제공할 수 있다.

[0703]

일반 반응식 10

[0704]

일반 반응식 10은 R^{2g} 가 고리 (b)이고; 하나의 X^1 이 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 이 CR^{2e} 이고; 그리고 R^{2c} 가 2개의 R^{2c1} 로 치환된 피라졸-1-일이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은, 화학식 (I)의 화합물의 제조를 기술한다.



[0705]

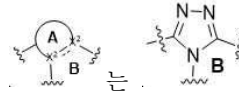
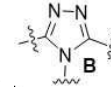
[0706]

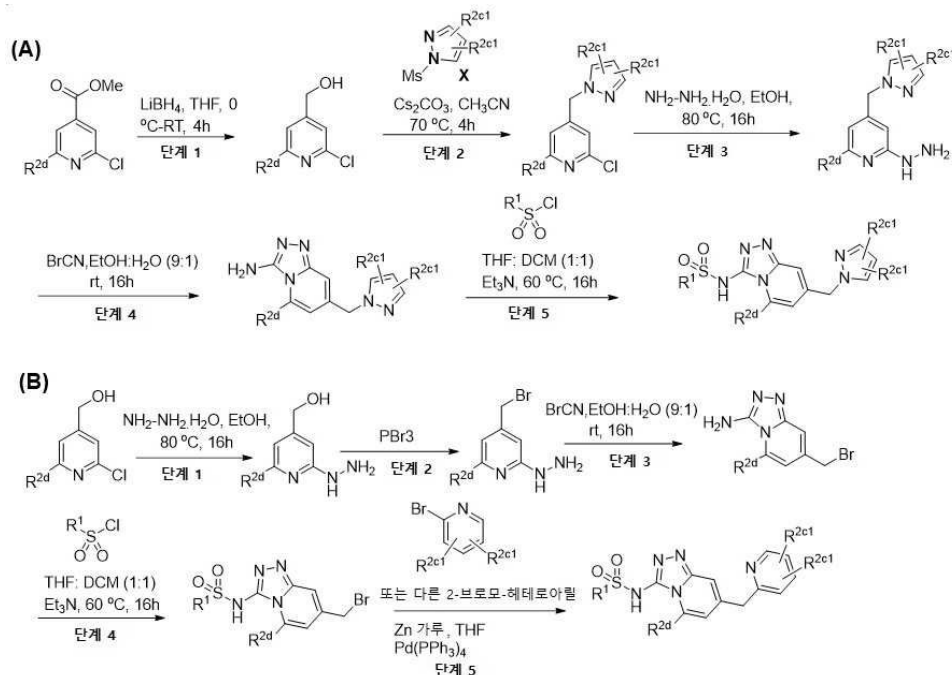
벤조[d]이속사졸 화합물의 합성은 적절하게 치환된 2-플루오로-4-(하이드록시메틸)벤조니트릴로 시작할 수 있다. 하이드록시 기는 상기 단계 1에 나타난 바와 같이 CsCO₃과 같은 염기의 존재 하에 화학식 X의 1-(메틸셀포닐)-1H-피라졸과 반응하여 치환된 피라졸 모이어티로 전환될 수 있다. 플루오로벤조니트릴은 칼륨 t-부톡사이드와 같은 염기의 존재 하에 N-하이드록시아세트아미드와의 반응에 의해 벤조[d]이속사졸-3-아민 스캐폴드로 전환될 수 있다(상기 단계 2). 최종 단계(단계 3)에서, 자유 아민은 트리에틸아민, 피리딘 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 R¹SO₂Cl과 반응할 수 있다.

[0707]

일반 반응식 11

[0708]

일반 반응식 11은 R²가 고리 (c)이고; 는 이고; 하나의 X¹은 C(CH₂R^{2c})이고, 다른 2개의 X¹은 CR^{2e}이고; R^{2c}가 2개의 R^{2c1}로 치환된 피라졸-1-일이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 제조를 기술한다.



[0709]

[0710]

[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 화합물은 적절하게 치환된 메틸-2-클로로이소니코티네이트로 시작하여 제조할 수 있다. 상기 반응식 (A)에서 LiBH₄와 같은 환원제를 사용하여 에스테르는 알코올로 환원시킬 수 있다(상기 단계 1). 하이드록시 기는 상기 단계 2에 나타난 바와 같이, CsCO₃과 같은 염기의 존재 하에 화학식 X의 1-(메틸

설포닐)-1H-피라졸과의 반응에 의해 치환된 피라졸 모이어티로 전환될 수 있다. 결과적으로 생성된 2-클로로피리딘은 하이드라진 수화물의 존재 하에 가열에 의해 해당 2-하이드라지노피리딘으로 전환될 수 있다(단계 3). 단계 4에서, 시아노젠 브로마이드와의 반응은 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-아민 스캐폴드의 어셈블리를 야기할 수 있다. 트리에틸아민, 피리딘 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 $R^1S(O)_2Cl$ 과의 반응은 N-연결된 피라졸 치환된 최종 화합물을 야기할 수 있다.

[0711]

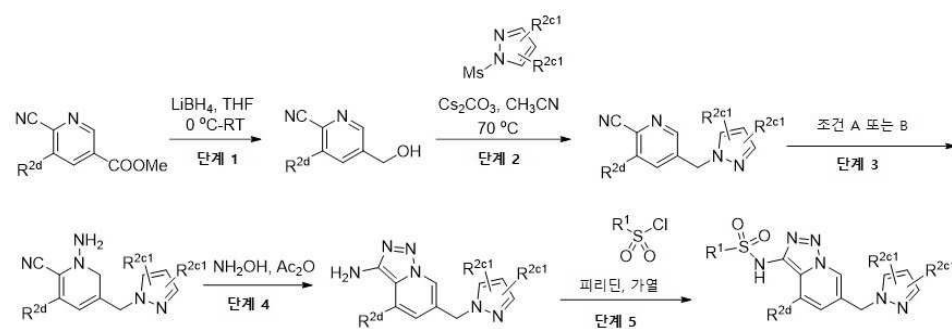
C-연결된 헤테로아릴 치환된 최종 화합물의 경우, 약간 변경된 반응식 (B)가 사용될 수 있다. 이 경우, 주요 차이점은 하이드록시메틸 피리딘이 삼브롬화인을 사용하여 브로모메틸 기로 전환될 수 있다는 것이다(단계 2). 결국, 이 브로모메틸 기는 아연 가루를 매개로 한 다음 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐과 같은 팔라듐 촉매를 통해 Negishi 커플링 조건을 거칠 수 있다. 이러한 방법은 다른 헤테로아릴 유사체에도 적용될 수 있다.

[0712]

일반 반응식 12

[0713]

일반 반응식 12는 R^2 가 고리 (c)이고; $\begin{array}{c} \text{A} \\ \text{B} \end{array}$ 는 $\begin{array}{c} \text{N} \\ \text{N} \end{array}$ 이고; 하나의 X^1 은 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 은 CR^{2e} 이고; R^{2c} 가 2개의 R^{2c1} 로 치환된 피라졸-1-일이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 제조를 기술한다.



조건 A: 10-40% H_2O 중 α -메시틸렌설포닐하이드록실아민, DCM, 0°C, 3시간
조건 B: NH_2OSO_3H , K_2CO_3 , HI, H_2O , 90°C, 3시간

[0714]

[0715]

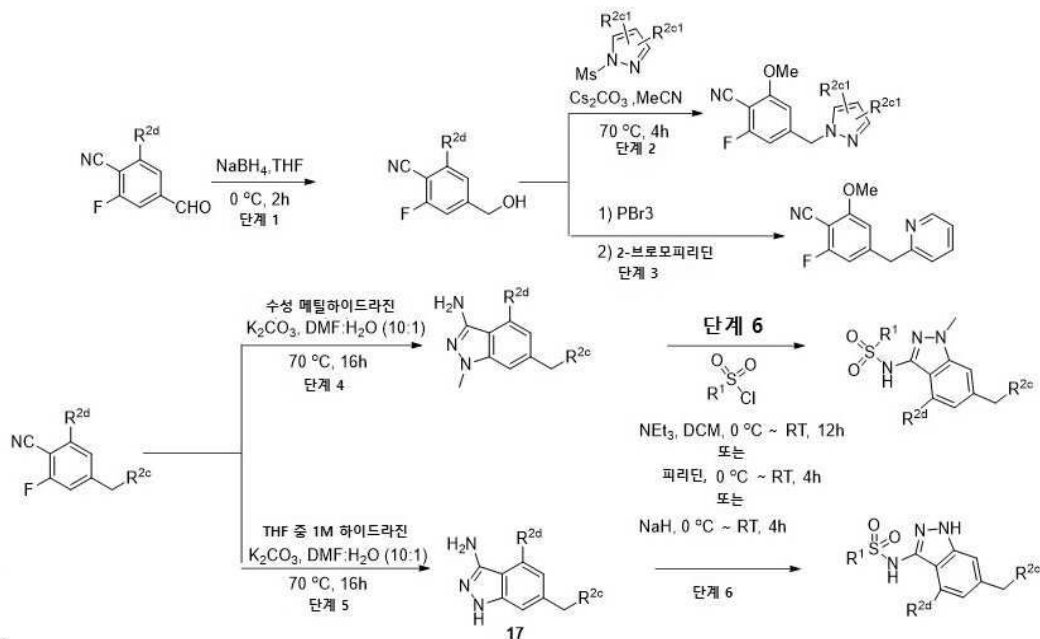
[1,2,3]트리아졸로[1,5-a]피리딘 화합물은 치환된 2-시아노피리딘 화합물을 사용하여 합성할 수 있다. N-연결된 피라졸 모이어티의 도입(단계 1 및 2)은 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 화합물에 대해 전술한 절차를 사용할 수 있다. 코어 스캐폴드의 어셈블리는 상기 단계 3 및 4에 기술되어 있다. 2-시아노 피리딘은 설포닐화된 하이드록실 아민과 반응(단계 3)시킨 다음, 하이드록실아민과 아세트산 무수물의 존재 하에 고리화하여, 1-아미노 2-시아노 피리딘으로 전환될 수 있다. 최종 단계(단계 5)에서, 자유 아민은 트리에틸 아민, 피리딘 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 $R^1S(O)_2Cl$ 과 반응할 수 있다.

[0716]

일반 반응식 13

[0717]

일반 반응식 13은 R^2 가 고리 (a)이고; 하나의 X^1 이 $C(CH_2R^{2c})$ 이고, 다른 2개의 X^1 이 CR^{2e} 이고; R^{2c} 가 2개의 R^{2c1} 로 치환된 피라졸-1-일이고; 그리고 다른 모든 기가 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은, 화학식(I)의 화합물의 제조를 기술한다.



[0718]

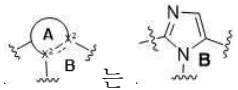
[0719]

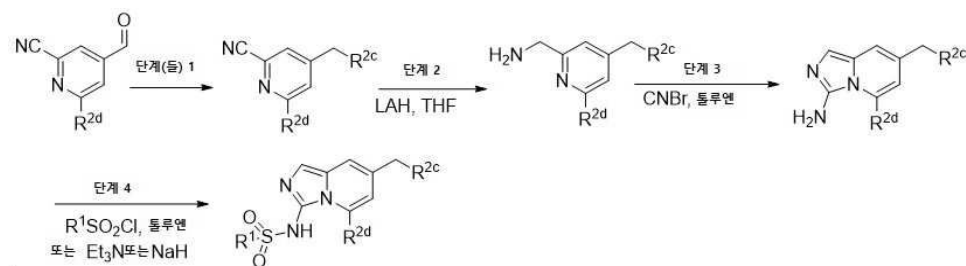
벤조피라졸 화합물은 적절하게 치환된 2-플루오로벤조니트릴을 출발 물질로 사용하여 합성할 수 있다. 단계 1, 2 및 3은 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘 화합물의 합성에서 전술한 바와 같이 수행할 수 있다(상기 일반 반응식 2 및 3). 플루오로 벤조니트릴 중간체는 상기에 나타난 바와 같이 N-메틸 벤조피라졸(단계 4, 메틸 하이드라진 사용) 또는 비치환 벤조피라졸(단계 5, 하이드라진 사용)로 전환될 수 있다. 최종 단계(단계 6)에서, 자유 아민은 트리에틸 아민, 피리딘 또는 수소화나트륨과 같은 염기의 존재 하에 $R^1S(O)_2Cl$ 과 반응할 수 있다.

[0720]

일반 반응식 14

[0721]

일반 반응식 14는 R^2 가 고리 (c)이고;  이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조가 이하에 나타난 바와 같이 제조될 수 있음을 기술한다:



[0722]

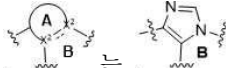
[0723]

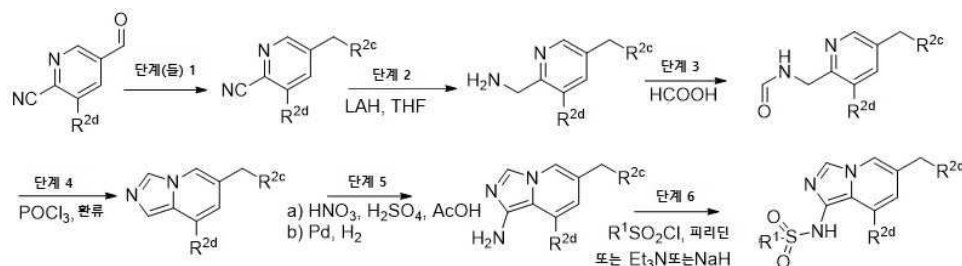
적절하게 치환된 2-시아노-4-포르밀 피리딘으로 시작하여, 단계(들) 1은 $NaBH_4$ 를 이용한 알데하이드의 알코올로의 환원에 이어, R^{2c} -LG로의 치환으로 구성되고, 여기서 R^{2c} 는 본원에 제공된 임의의 측면 또는 실시양태에 정의된 바와 같고, LG는 메틸설포닐 또는 할라이드와 같은 이탈기이며, 일반 반응식 13의 단계 2 및 3에서 이전에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 단계 2에서의 환원은 THF에서 LAH로 피콜리노니트릴을 처리하여 달성할 수 있다. 2-아미노메틸 피리딘 중간체를 톨루엔에서 시아노젠 브로마이드로 처리(단계 3)하면 이미다조[1,5-a]피리딘-3-아민 중간체가 제공될 수 있고, 이는 단계 4에 나타내고 일반 반응식 10에 기술된 바와 같이 $R^1S(O)_2Cl$ 및 피리딘, 트리에틸아민 또는 수소화나트륨과 같은 염기를 사용하여 원하는 화학식 II의 화합물로 전환될 수 있다.

[0724]

일반 반응식 15

[0725]

일반 반응식 15는 R²가 고리 (c)이고; 는 이고; 그리고 다른 모든 기는 요약 또는 본원에 기술된 임의의 실시양태에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조가 이하에 나타난 바와 같이 제조될 수 있음을 기술한다:



[0726]

[0727]

적절하게 치환된 2-시아노-5-포르밀 피리딘은 상기 반응식 A에 기술된 방법에 따라 단계 1 및 2를 거칠 수 있다. 단계 3 및 4는 N-포르밀화 이후 옥시염화인에서 환류에 의해 이미다조[1,5-a]피리딘 고리를 구성하는 것을 수반한다. 단계 5에서 시약에 의한 니트로화 및 환원은 치환된 이미다조[1,5-a]피리딘-1-아민을 야기할 수 있다. 최종 설폰아미드 생성물은 단계 6에 나타내고 일반 반응식 10에 기술된 바와 같이, 이 아민을 R¹S(O)₂Cl 및 피리딘, 트리에틸아민 또는 수소화나트륨과 같은 염기와 반응시켜 생성할 수 있다.

[0728]

실시예

[0729]

본원에 사용된 바와 같이, 이러한 공정, 반응식 및 실시예에 사용된 기호 및 규칙은 특정 약어가 구체적으로 정의되어 있는지 여부에 상관없이, 현대의 과학 문헌, 예를 들어, Journal of the American Chemical Society 또는 Journal of Biological Chemistry에 사용된 것과 일치한다. 구체적으로, 그러나 제한 없이, 다음 약어가 실시예 및 명세서 전체에서 사용될 수 있다: g(그램); mg(밀리그램); mL(밀리리터); μ L(마이크로리터); mM(밀리몰); μ M(마이크로몰); Hz(헤르츠); MHz(메가헤르츠); mmol(밀리몰); h, hr 또는 hrs(시간); min(분); MS(질량 분석법); ESI(전기분무 이온화); rt(실온); Rf(체류 인자); TLC(박층 크로마토그래피); LCMS(액체 크로마토그래피-질량 분석법); HPLC(고성능 액체 크로마토그래피); AcOH(아세트산); *n*-BuLi(*n*-부틸 리튬); ^tBuOK(칼륨 *tert*-부톡사이드); CDCl₃(클로로포름-*d*); CH₃CN(아세트오니트릴); Cs₂CO₃(탄산 세슘); DMF(*N,N*-디메틸포름아미드); DCM(디클로로메탄); DEA(디에틸아민); DIPEA(디이소프로필 에틸아민); DMSO(디메틸설폭사이드); DMSO-*d*₆(디메틸 설폭사이드-*d*₆); EtOAc 또는 EA(에틸 아세테이트); Et₃N(트리에틸아민); EtOH(에탄올); HCl(염산); H₂SO₄(황산); K₂CO₃(탄산칼륨); LiOH(수산화리튬); MsCl(메탄 설포닐 클로라이드); MeI(요오드화 메틸); MeOH(메탄올); MeOH-*d*₄(메탄올-*d*₄); NaBH₄(수소화붕소나트륨); NaH(수소화나트륨); NaHCO₃(중탄산나트륨); NaNO₂(아질산나트륨); NaOH(수산화나트륨); NaOMe(메톡시화 나트륨); Na₂SO₄(황산나트륨); Pd(PPh₃)₄(테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)); SO₂(이산화황); SO₂Cl₂(설퍼릴 클로라이드); T3P(프로판포스폰산 무수물); THF(테트라하이드로퓨란); TMEDA(1,2-비스(디메틸아미노)에탄); Zn(아연); ZnCN₂(시아니아연).

[0730]

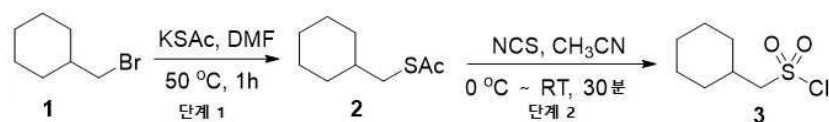
다음 실시예 모두에서는 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 표준 워크업 및 정제 방법이 활용될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 온도는 °C(섭씨 온도)로 표현된다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 반응은 실온에서 수행된다. 본원에 예시된 합성 방법론은 특정 실시예의 사용을 통해 적용 가능한 화학을 예시하기 위한 것이며, 본 개시내용의 범위를 나타내는 것은 아니다.

[0731]

합성 중간체 실시예

[0732]

반응식 1: 사이클로헥실메탄설포닐 클로라이드(3)의 합성



[0733]

[0734]

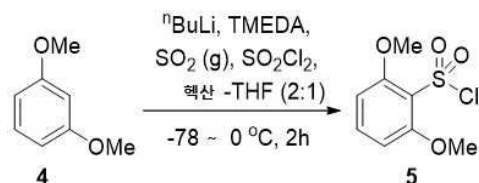
단계 1: S-(사이클로헥실메틸) 에탄티오에이트(2)의 합성

[0735] DMF(20 mL) 중 화합물 **1**(2 g, 11.3 mmol)의 교반 용액에 티오아세트산 칼륨(1.93 g, 17 mmol)을 실온에서 나누어 첨가했다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 얼음물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **2**(1.8 g, 92.61%)를 짙은 갈색 액체로 제공했다. TLC: 헵탄(R_f: 0.7) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 5H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.27-1.12 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 2H).

[0736] 단계 2: 사이클로헥실 메탄 설폰일 클로라이드(**3**)의 합성:

[0737] 0℃에서 2N HCl(1.7 mL) 중 *N*-클로로로숙신이미드(2.7 g, 20.3 mmol)의 교반 용액에 아세토니트릴(10 mL) 중 화합물 **2**(1 g, 0.58 mmol)의 사전 용해된 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 디에틸 에테르로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-5% EtOAc/헵탄의 구배법을 사용하여 실리카겔(100-200메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **3**(0.81 g, 71%)을 노란색 액체로서 제공했다. TLC: 10% EtOAc/헵탄(R_f: 0.25) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 3H).

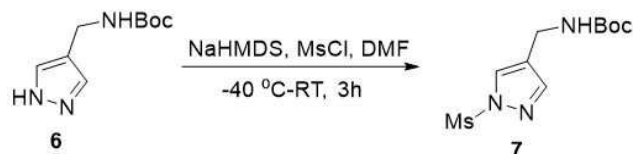
[0738] 반응식 2: 2,6-디메톡시벤젠설폰일 클로라이드(**5**)의 합성



[0739]

[0740] 질소 분위기 하에 0℃에서 THF(20 mL) 중 1,3-디메톡시벤젠 **4**(2 g, 14.4 mmol) 및 TMEDA(2.4 mL, 15.9 mmol)의 교반 용액에 ⁿBuLi[헥산 중 2.5 M 용액](6.3 mL, 15.9 mmol)을 내부 반응 온도를 5℃ 이하로 유지하면서 적하 방식으로 첨가했다. 내용물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 다음, -78℃로 냉각하고 SO₂ 가스로 30분 동안 버블링했다. 그런 다음 반응 혼합물을 천천히 10℃로 가온한 다음, 결과적으로 생성된 침전물을 여과로 수집하고, 건조 디에틸 에테르로 세척했다. 고체를 헥산(20 mL)에 현탁하고, 0℃로 냉각하고, 헥산(20 mL) 중 SO₂Cl₂(2.2 mL, 28.8 mmol) 용액을 내부 온도를 3℃ 이하로 유지하면서 적하 방식으로 첨가했다. 그런 다음, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 고체를 여과하여 수집한 다음, 차가운 헥산으로 세척했다. 고체를 디에틸 에테르와 물에 분배하고, 층을 분리했다. 수성 층을 디에틸 에테르로 추가로 추출했다. 합친 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **5**(1 g, 29.23%)를 흰색 고체로 제공했다. TLC: 10% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H).

[0741] 반응식 3: *tert*-부틸 ((1-(메틸설폰일)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)-카르바메이트(**7**)의 합성

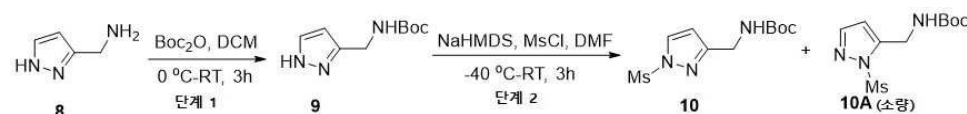


[0742]

[0743] -40℃에서 DMF(2 mL) 중 화합물 **6**(0.1 g, 0.5 mmol)의 교반 용액에 NaHMDS(0.5 mL, 0.5 mmol)를 첨가한 다음, 메탄 설폰일 클로라이드(0.04 mL, 0.55 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **7**(0.06 g, 42.98%)을 흰색 고무질 고체로 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). ¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6): δ 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (넓은 s, 1H), 4.02 (넓은 s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). $C_{10}H_{17}N_3O_4S$ 에 대한 LCMS 계산치: 275.32; 실측치: 299.90 (M+23).

[0744] 반응식 4: *tert*-부틸 ((1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)-카르바메이트(**10**)의 합성



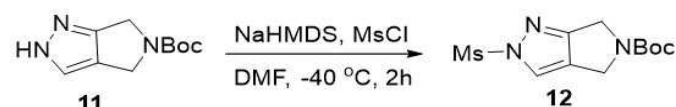
[0745] 단계 1: *tert*-부틸 ((1*H*-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(**9**)의 합성

[0747] 0°C에서 DCM(50 mL) 중 화합물 **8**(1 g, 10.30 mmol)의 교반 용액에 (Boc) $_2$ O(2.12 mL, 9.27 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **9**(1.7 g, 83.7%)를 흰색 고체로 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f : 0.3). $C_9H_{15}N_3O_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 197.24; 실측치: 198.2(M+1).

[0748] 단계 2: *tert*-부틸 ((1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(**10**) 및 *tert*-부틸 ((1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-5-일)메틸)카르바메이트(**10A**)의 합성

[0749] -40°C에서 DMF(25 mL) 중 화합물 **9**(1.7 g, 8.62 mmol)의 교반 용액에 NaHMDS(8.6 mL, 8.62 mmol)를 첨가한 다음, 메탄 설포닐 클로라이드(0.72 mL, 9.40 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **10**(0.9 g, 38.1%)을 흰색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.4). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). 1H NMR은 **10**을 주요 이성질체로서 나타낸다. $C_{10}H_{17}N_3O_4S$ 에 대한 LCMS 계산치: 275.32; 실측치: 273.95 (M-1) 및 **10A**는 소량의 이성질체이며 덜 순수한 것으로 발견되어 폐기했다.

[0750] 반응식 5: *tert*-부틸 2-(메틸설포닐)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-5(4*H*)-카르복실레이트(**7**)의 합성



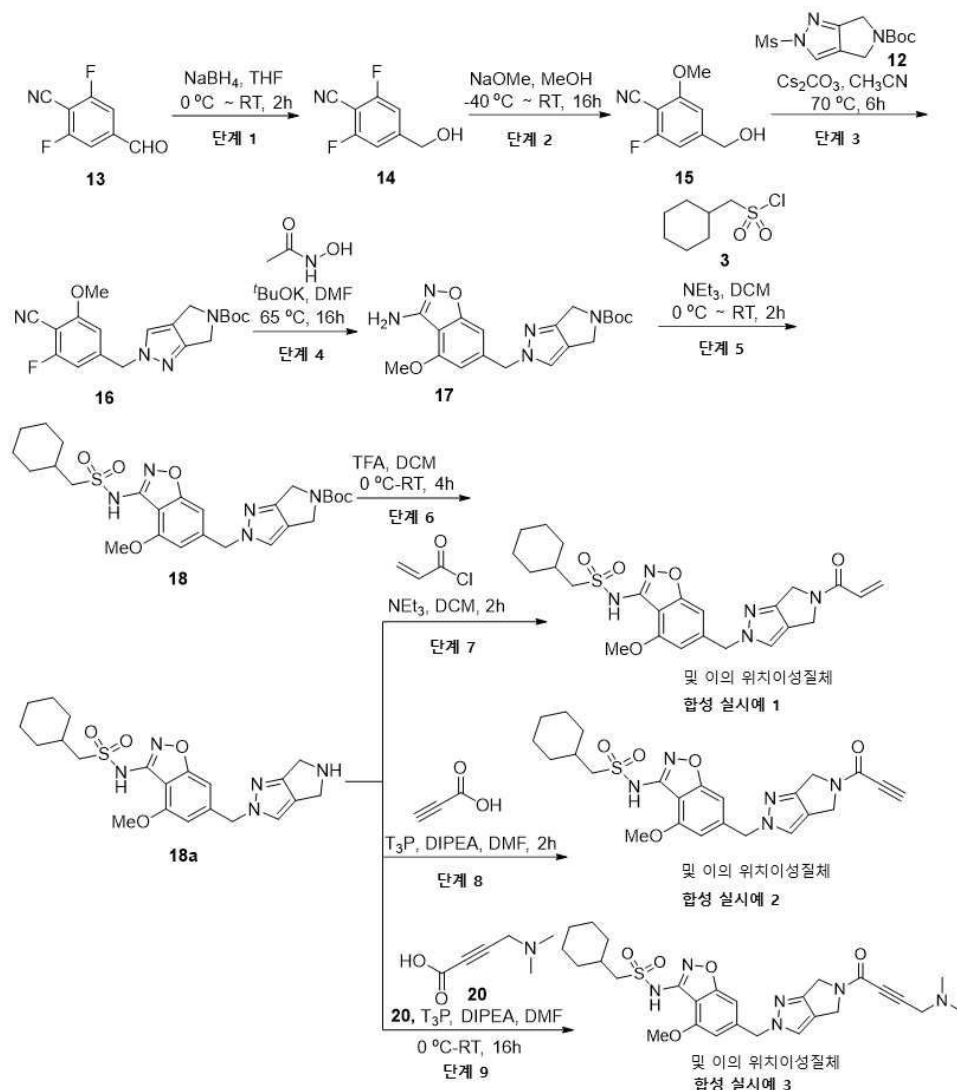
[0751] 단계 2: *tert*-부틸 2-(메틸설포닐)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-5(4*H*)-카르복실레이트(**7**)의 합성

[0752] 0°C에서 DMF(20 mL) 중 화합물 **11**(2.0 g, 9.56 mmol)의 교반 용액에 NaHMDS(9.5 mL, 9.56 mmol)를 첨가한 다음, 메탄 설포닐 클로라이드(0.85 mL, 10.51 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 -40°C에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액에 이어 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 다음, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **12**(1.2 g, 43.69%)를 옅은 노란색 액체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.4). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.00-8.10 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). 80°C에서의 VT NMR은 회전이성질체의 1:1 혼합물을 나타낸다.

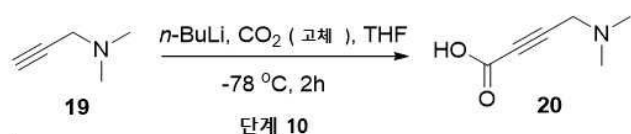
[0753] 화학식 (I)의 화합물의 합성

[0754] 합성 실시예 1-3

[0755] 반응식 6: *N*-(6-((5-아크릴로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-2(4*H*)-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설포나미드, 1-사이클로헥실-*N*-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-2(4*H*)-일)메틸)벤조[*d*]이속사졸-3-일)메탄설포나미드 및 1-사이클로헥실-*N*-(6-((5-(4-(디메틸아미노)부트-2-이노일)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-2(4*H*)-일)메틸)-4-메톡시벤조[*d*]이속사졸-3-일)메탄설포나미드의 합성 반응식



(상기 반응식 및 실시예 1-3 전체에 걸쳐 화합물 16, 17, 18 및 18a의 단 하나의 위치이성질체만이 묘사되어 있음을 유의한다; 하지만, 반응 혼합물에는 둘 모두가 존재한다.)



2,6-디플루오로-4-(하이드록시메틸)벤조니트릴(14)의 합성

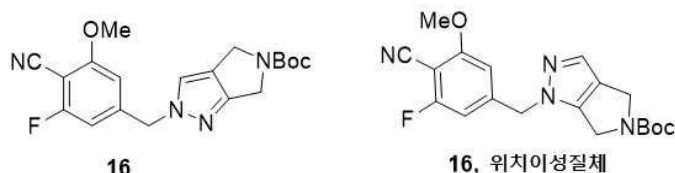
0 °C에서 THF(50 mL) 중 화합물 13(5 g, 29.00 mmol)의 교반 용액에 NaBH₄(1.6 g, 44.00 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성되는 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1N HCl로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조한 후, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 14(4.5 g, 88.93%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.35). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.35-7.32(m, 2H), 5.69(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.60(d, J = 6.0 Hz, 2H).

2-플루오로-4-(하이드록시메틸)-6-메톡시벤조니트릴(15)의 합성

-40 °C에서 MeOH(60 mL) 중 화합물 14(4 g, 23.12 mmol)의 교반 용액에 NaOMe(5.1 g, 94.00 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 용매를 고진공 하에 농축했다. 잔류물에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건

조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **15**(3.5 g, 81.69%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄 (R_f : 0.25). $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 6.81-6.78(m, 2H), 4.75(s, 2H), 3.96(s, 3H). OH 양성자는 관찰되지 않음.

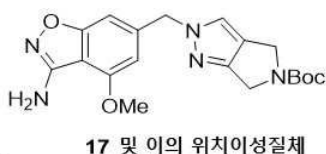
[0763] *tert*-부틸 2-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-5(4*H*)-카르복실레이트 (**16**)의 합성



[0764]

[0765] 아세토니트릴(5 mL) 중 화합물 **15**(1.0 g, 5.5 mmol)의 교반 용액에 Cs_2CO_3 (3.22 g, 9.90 mmol)에 이어, 화합물 **12**(1.74 g, 6.07 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 6시간 동안 가열했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물에 이어, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제 화합물을 0-50% EtOAc/헵탄의 구배법을 사용하여 실리카겔(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **16**(1.0 g, 48.65%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄 (R_f : 0.45). $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3$ 에 대한 LCMS 계산치: 372.40; 실측치: 373.85(M+1). $^1\text{H NMR}$ 은 복잡하고 이성질체 혼합물을 나타낸다. 이것은 최종 화합물의 합성을 위한 혼합물로서 추정되었고, 여기에는 단일 위치이성질체가 도示된다.

[0766] *tert*-부틸 2-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이소자졸-6-일)메틸)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-5(4*H*)-카르복실레이트(**17**)의 합성



[0767]

[0768] DMF(7 mL) 중 화합물 **16**(0.50 g, 1.34 mmol)의 교반 용액에 아세트하이드록삼산(0.31 g, 4.02 mmol)에 이어, $t\text{-BuOK}$ (0.45 g, 4.02 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음물로 킨칭한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 수득되는 미정제 화합물을 0-50% EtOAc/헵탄의 구배법을 사용하여 실리카겔(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **17**(0.20 g, 38.64%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헵탄 (R_f : 0.40). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 385.42; 실측치: 386.00(M+1). $^1\text{H NMR}$ 은 복잡하고 위치이성질체 혼합물을 나타낸다.

[0769] *tert*-부틸 2-(((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이소자졸-6-일)메틸)-2,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-5(4*H*)-카르복실레이트(**18**)의 합성



[0770]

[0771] DCM(3 mL) 중 화합물 **17**(0.160 g, 0.42 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.15 mL, 1.14 mmol)에 이어, 사이클로헥실메탄설폰일 클로라이드(**3**, 0.11 g, 0.58 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서

2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 다시 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석하고 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 다음, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-60% EtOAc/헥산의 구배법을 사용하여 실리카겔(100-200메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **18**(0.18 g, 79.60%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헥산(R_f : 0.35). $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 545.66; 실측치: 544.40(M-1). ^1H NMR은 복잡하고 위치이성질체 혼합물을 나타낸다.

[0772] 1-사이클로헥실-N-(6-((5,6-디하이드로피콜로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드의 합성

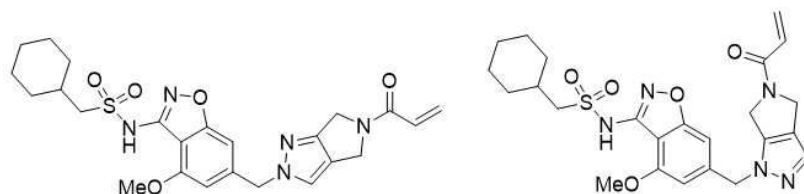


[0773]

[0774] DCM(3 mL) 중 화합물 **18**(180 mg, 0.33 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.13 mL, 1.73 mmol)를 0°C에서 첨가하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 다시 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 용액으로 염기화하고, DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득했고, 이를 디에틸 에테르/헥산으로 분쇄하여 표제 화합물(100 mg, 67.10%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 흰색 고체로서 제공했고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에 사용했다. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 445.54; 실측치: 446.50(M+1). ^1H NMR은 복잡하고 위치이성질체 혼합물을 나타낸다.

[0775] 합성 실시예 1

[0776] N-(6-((5-아크릴로일-5,6-디하이드로피콜로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드와 이의 위치이성질체의 혼합물의 합성

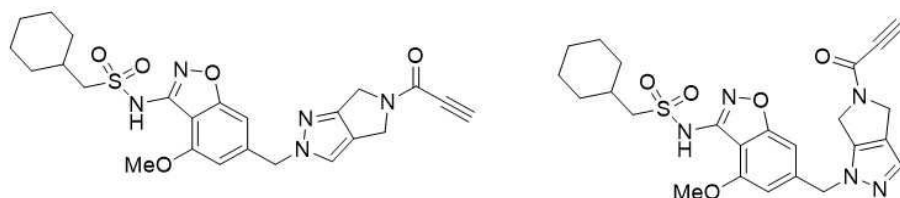


[0777]

[0778] 0°C에서 DCM(3 mL) 중 **18a**(0.050 g, 0.11 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.045 mL, 0.63 mmol)에 이어, 아크릴로일 클로라이드(0.01 g, 0.11 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 물로 희석한 다음 5% MeOH/DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(7 mg, 9.9%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

[0779] 합성 실시예 2

[0780] 1-사이클로헥실-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피콜로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드와 이의 위치이성질체의 혼합물의 합성



[0781]

[0782]

0℃에서 DMF(2 mL) 중 **18a**(0.050 g, 0.11 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.06 mL, 0.39 mmol), 그 다음 T₃P(0.06 mL, 0.22 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반했다. DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피올산(8 mg, 0.12 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 용매를 고진공 하에 농축했다. 잔류물을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(6.1 mg, 11%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

[0783]

4-(디메틸아미노)부트-2-인 산(**20**)의 합성

[0784]

-78℃에서 불활성 분위기 하에 THF(20 mL) 중 화합물 **19**(2.0 g, 0.24 mmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi(15 mL, 0.24 mmol, 헥산 중 1.6M)을 첨가했다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 분쇄된 CO₂(11.5 g, 0.241 mmol)가 들어 있는 다른 플라스크에 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트로 세척했다. 수성 층을 수집하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 제공했고, 이를 MeOH로 희석하고 여과했다. 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **20**(1.4 g, 45.74%)을 얻은 갈색 고체로서 얻었다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.3).

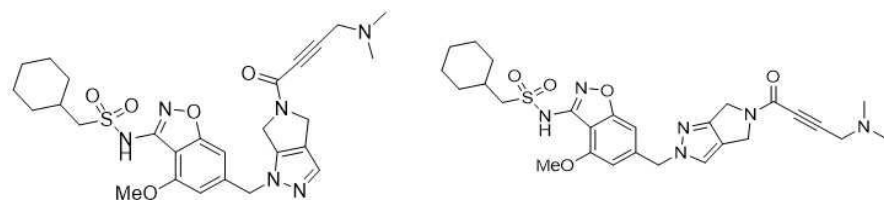
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.15(s, 2H), 2.14(s, 6H). C₆H₉NO₂에 대한 LCMS 계산치: 127.14; 실측치: 128.2(M+1).

[0785]

합성 실시예 3

[0786]

1-사이클로헥실-N-(6-((5-(4-(디메틸아미노)부트-2-이노일)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-2(4*H*)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설포나미드의 합성



[0787]

[0788]

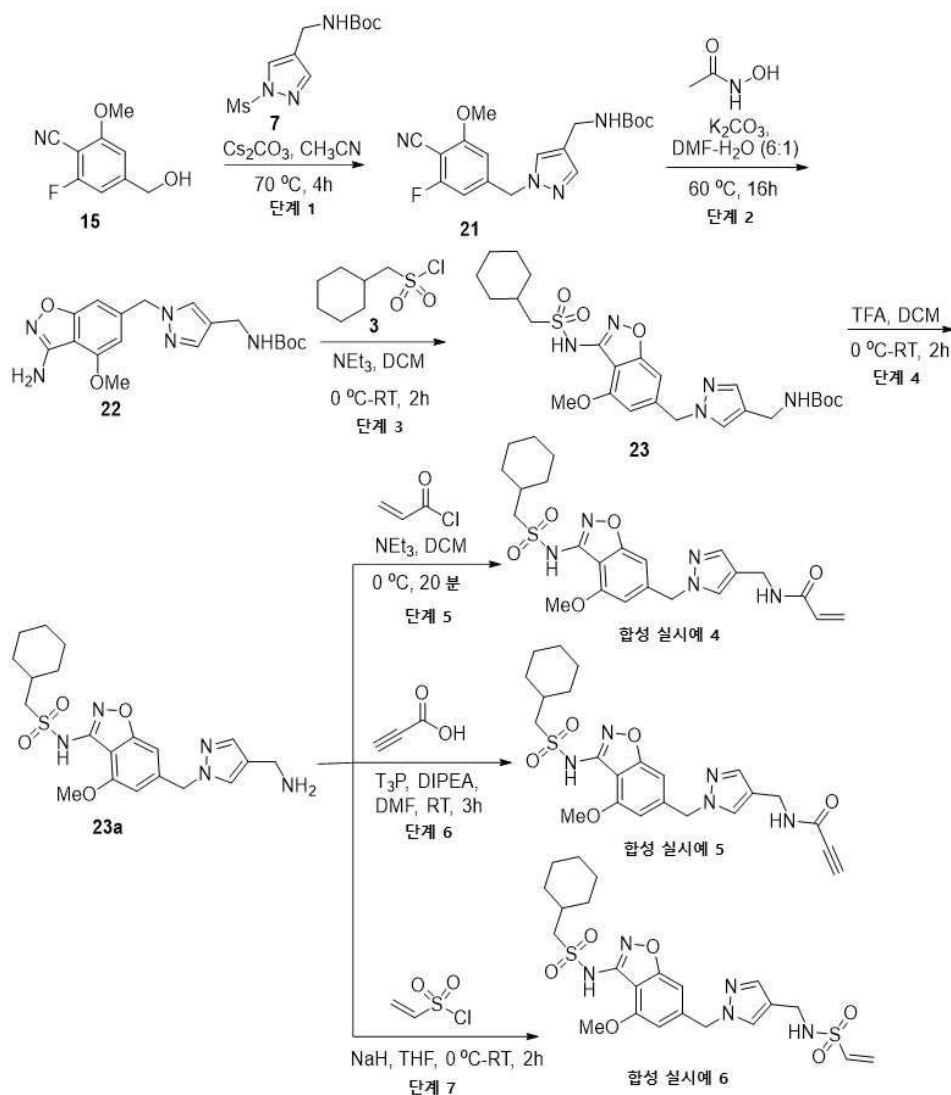
0℃에서 DMF(1 mL) 중 화합물 **18a**(70 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.09 mL, 0.51 mmol)에 이어, 화합물 **20**(18 mg, 0.14 mmol)을 첨가했다. 결과적으로 생성된 혼합물을 0℃에서 5분간 교반했다. 그 후, T₃P(0.06 mL, 0.19 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응물을 물로 켄칭시키고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 위치이성질체 혼합물(7 mg, 8%)로서 회백색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

[0789]

합성 실시예 4-6

[0790]

반응식 7: *N*-(6-((4-(아미노메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설포나미드, *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)아크릴아미드, *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드 및 *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)에탄설포나미드의 합성 반응식



[0791]

[0792]

[0793]

tert-부틸 ((1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**21**)의 합성

실온에서 아세토니트릴(10 mL) 중 화합물 **15**(0.5 g, 2.76 mmol)의 교반 용액에 Cs₂CO₃(2.7 g, 8.28 mmol)에 이어, 화합물 **7**(1.13 g, 4.14 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 가열했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40~70% EtOAc/헥산의 구배법을 사용하여 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **21**(0.400 g, 40.22%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헥산(R_f: 0.45). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.72(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.18~7.12(m, 1H), 7.00(s, 1H), 6.69(d, *J* = 9.6Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 3.96(d, *J* = 5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 1.37(s, 9H). C₁₈H₂₁FN₄O₃에 대한 LCMS 계산치: 360.39; 실험치: 361.00(M+1).

[0794]

[0795]

tert-부틸 ((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이소자솔-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**22**)의 합성

실온에서 DMF:H₂O(7 mL)의 6:1 혼합물 중 화합물 **21**(0.2 g, 0.55 mmol)의 교반 용액에 아세토하이드록삼산(0.112 g, 1.50 mmol)에 이어, K₂CO₃(0.414 g, 3.0 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 얼음물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40~60% EtOAc/헥산 구배법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **22**(0.1 g, 48.25%)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헥산(R_f: 0.40). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.67(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.18~7.12(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.63(s, 1H), 5.93(s, 2H), 5.34(s, 2H), 3.95(d, *J* =

6.0Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 1.36(s, 9H). $C_{18}H_{29}N_5O_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 373.41; 실측치: 374.05(M+1).

[0796] *tert*-부틸 ((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 (23)의 합성

[0797] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **22**(0.1 g, 0.26 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.11 mL, 0.80 mmol)에 이어, 사이클로헥실메탄설폰닐 클로라이드(**3**, 0.057 g, 0.29 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물을 첨가하여 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-60% EtOAc/헥산 구배법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **23**(0.070 g, 48.98%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헥산(R_f: 0.35). C₂₅H₃₅N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 533.64; 실측치: 532.43(M-1).

[0798] *N*-(6-((4-(아미노메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드의 합성

[0799] 0℃에서 DCM(2 mL) 중 화합물 **23**(70 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.1 mL, 1.31 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 감압 하에 농축하고 미정제 화합물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물(4 mg, 7%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41(넓은 s, 1H), 7.95(넓은 s, 2H), 7.91(s, 1H), 7.58(s, 1H), 6.92(s, 1H), 6.83(s, 1H), 5.48(s, 2H), 3.91(병합된 s, 5H), 3.37(병합된 d, *J* = 5.6Hz, 2H), 2.04-1.91(m, 1H), 1.86(d, *J* = 12.4Hz, 2H), 1.61(d, *J* = 12.4Hz, 2H), 1.59-1.51(m, 1H), 1.29-1.04(m, 5H); C₂₀H₂₇N₅O₄S에 대한 LCMS 계산치: 433.53; 실측치: 434.15 (M+1).

[0800] 합성 실시예 4

[0801] *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)아크릴아미드의 합성

[0802] 0℃에서 DCM(5 mL) 중 화합물 **23a**(60 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.09 mL, 0.65 mmol)에 이어, 아크릴로일 클로라이드(0.008 mL, 0.11 mmol)를 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 물을 첨가하고, 5% MeOH/DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(2.5 mg, 7.9%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[0803] 합성 실시예 5

[0804] *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드 합성

[0805] 0℃에서 DMF(1 mL) 중 화합물 **23a**(60 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.07 mL, 0.41 mmol)에 이어, T₃P(0.08 mL, 0.27 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피온산(11 mg, 0.16 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(6.5 mg, 10%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[0806] 합성 실시예 6

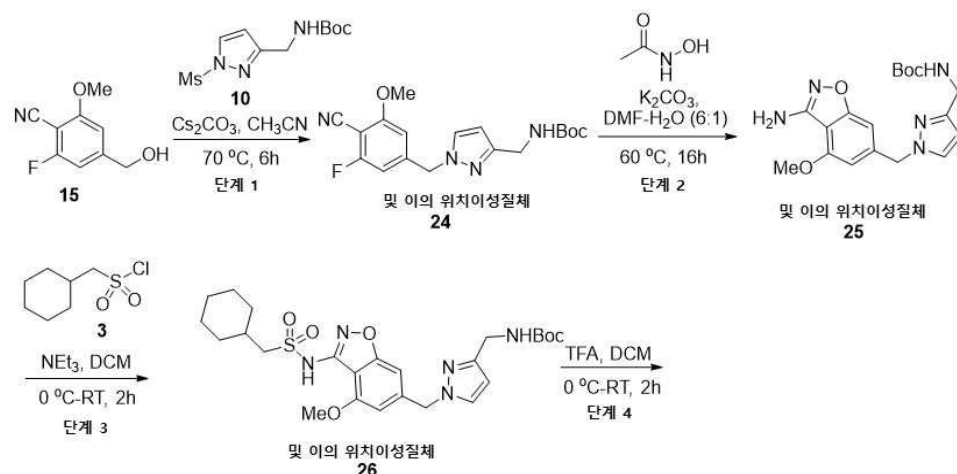
[0807] *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)에텐설폰아미드의 합성

[0808] THF(1 mL) 중 화합물 **23a**(70 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NaH[미네랄 오일 중 60% 분산액](12.8 mg, 0.32 mmol)에 이어, 에텐설폰닐 클로라이드(22 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을

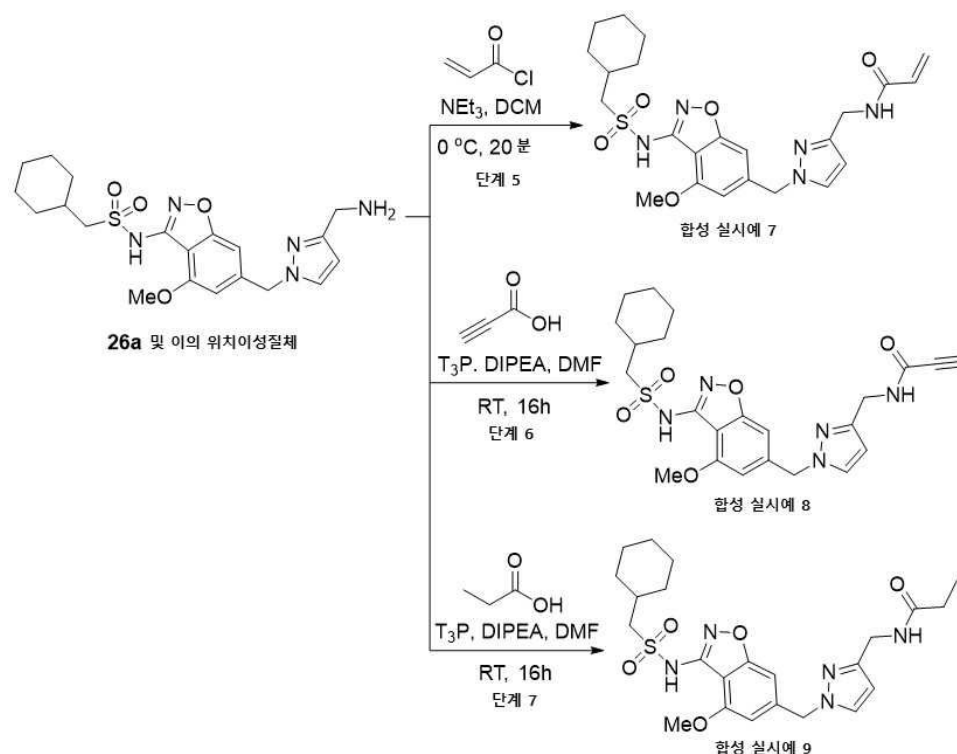
실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 에틸 아세테이트로 희석하고 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(3.5 mg, 4.0%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.35). (분석 데이터는 표 1 참조).

[0809] **합성 실시예 7-9**

[0810] 반응식 8: *N*-(6-((3-(아미노메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드, *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)아크릴아미드, *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)프로피온아미드 및 *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)프로피온아미드의 합성



[0811]



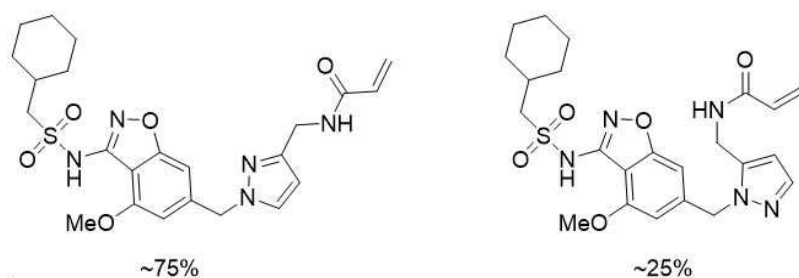
[0812]

[0813] 최종 화합물(합성 실시예 7-9)에서, 다른 위치이성질체는 정제를 통해 제거되었고, 도시된 바와 같은 이성질체가 수득되었음을 유의한다.

[0814] *tert*-부틸 ((1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트 (24 및 이의 위치이성질체)의 합성

- [0815] 실온에서 아세트니트릴(5 mL) 중 화합물 **15**(0.2 g, 1.10 mmol)의 교반 용액에 Cs₂CO₃(1.07 g, 3.30 mmol)에 이어, 화합물 **10**(0.440 g, 1.60 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 가열했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 40-70% EtOAc/헵탄의 구배법을 사용하여 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **24**(0.180 g, 45.4%, 분리 불가능한 혼합물로서 단리됨)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.45). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.78(s, 1H), 7.24-7.18(m, 1H), 6.97(s, 1H), 6.71(d, J = 9.6Hz, 1H), 6.15(d, J = 2.0Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 4.05(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 1.37(s, 9H). ¹H NMR은 또한 소량의 위치이성질체의 존재를 나타냄; C₁₈H₂₁FN₄O₃에 대한 LCMS 계산치: 360.39; 실측치: 359.0(M-1).
- [0816] *tert*-부틸 ((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(**25** 및 이의 위치이성질체)의 합성
- [0817] 실온에서 DMF:H₂O(7 mL)의 6:1 혼합물 중 화합물 **24**(0.18 g, 0.5 mmol)의 교반 용액에 *N*-하이드록시아세트아미드(0.112 g, 1.50 mmol)에 이어 K₂CO₃(0.414 g, 3.0 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 얼음물에 이어, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-60% EtOAc/헵탄의 구배법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **25**(0.130 g, 69.7%, 분리 불가능한 혼합물로서 단리됨)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.40). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.78(넓은 s, 1H), 7.24-7.18(m, 1H), 6.97(s, 1H), 6.71(d, J = 10Hz, 1H), 6.16(s, 1H), 5.35(s, 2H), 4.05(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 1.37(s, 9H). ¹H NMR은 또한 소량의 위치이성질체의 존재를 나타내며 NH₂ 양성자는 관찰되지 않았다; C₁₈H₂₃N₅O₄에 대한 LCMS 계산치: 373.41; 실측치: 374.02(M+1).
- [0818] *tert*-부틸 ((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트 (**26** 및 이의 위치이성질체)의 합성
- [0819] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **25** (0.130 g, 0.34 mmol)의 교반 용액에 Et₃N (0.14 mL, 1.00 mmol)에 이어, 사이클로헥실메탄설폰닐 클로라이드 (**3**, 0.081 g, 0.41 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물을 첨가하여 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 40-60% EtOAc/헵탄의 구배법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **26**(0.065 g, 34.99%, 분리 불가능한 혼합물로서 단리됨)을 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.35). C₂₅H₃₅N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 533.64; 실측치: 532.03(M-1). ¹H NMR은 복잡하고 원하는 생성물과의 혼합물로서 소량의 위치이성질체가 존재함을 나타낸다.
- [0820] *N*-(6-((3-(아미노메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드의 합성
- [0821] 0℃에서 DCM(2 mL) 중 화합물 **26**(65 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.1 mL, 1.2 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 감압 하에 농축하고 미정제 화합물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물(6 mg, 11.36%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.36(넓은 s, 2H), 7.92(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.37(d, J = 2.4Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 4.01(s, 2H), 3.79(s, 3H), 2.94(d, J = 6.0Hz, 2H), 1.86(d, J = 12.4Hz, 2H), 1.79-1.76(m, 1H), 1.61-1.53(m, 3H), 1.24-1.05(m, 3H), 0.94(q, J = 11.2 Hz, 2H). C₂₀H₂₇N₅O₄S에 대한 LCMS 계산치: 433.53; 실측치: 434.55 (M+1).
- [0822] 합성 실시예 7

[0823] *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)아크릴아미드와 이의 위치이성질체의 혼합물의 합성



[0824]

[0825] 0℃에서 DCM(5 mL) 중 **26a**(60 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 Et₃N(0.09 mL, 0.65 mmol)에 이어, 아크릴로일 클로라이드(0.008 mL, 0.11 mmol)를 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 물을 첨가하고 5% MeOH/DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 7.4%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨, 도시된 바와 같은 위치이성질체 ~75%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

[0826] **합성 실시예 8**

[0827] *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)프로피올아미드의 합성

[0828] 0℃에서 DMF(2.5 mL) 중 화합물 **26a**(80 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.12 mL, 0.72 mmol)에 이어, T₃P(0.17 mL, 0.27 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전에 용해된 프로피올산(12 mg, 0.18 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 용매를 고진공 하에 농축했다. 잔류물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 제공했고, 이를 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 분리할 수 없는 이성질체 혼합물을 수득했다. 이성질체는 키랄 HPLC(방법: 키랄-Met-B 30%_1.0ml.1cm; 이동상: A; *n*-헥산 중 0.1% DEA; B: DCM:MeOH(50:50) A:B, 70:30; 주입량: 10 μL; 유속: 1.0 mL/분; 컬럼: CHIRAL PAK IG(250*4.6mm, 5 μm); 지속시간 최대 25분)를 사용하여 추가로 분리하여 표제 화합물(27 mg, 31%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조). 소량의 이성질체는 병합된 불순물로 인해 충분한 양으로 단리되지 않았다.

[0829] **합성 실시예 9**

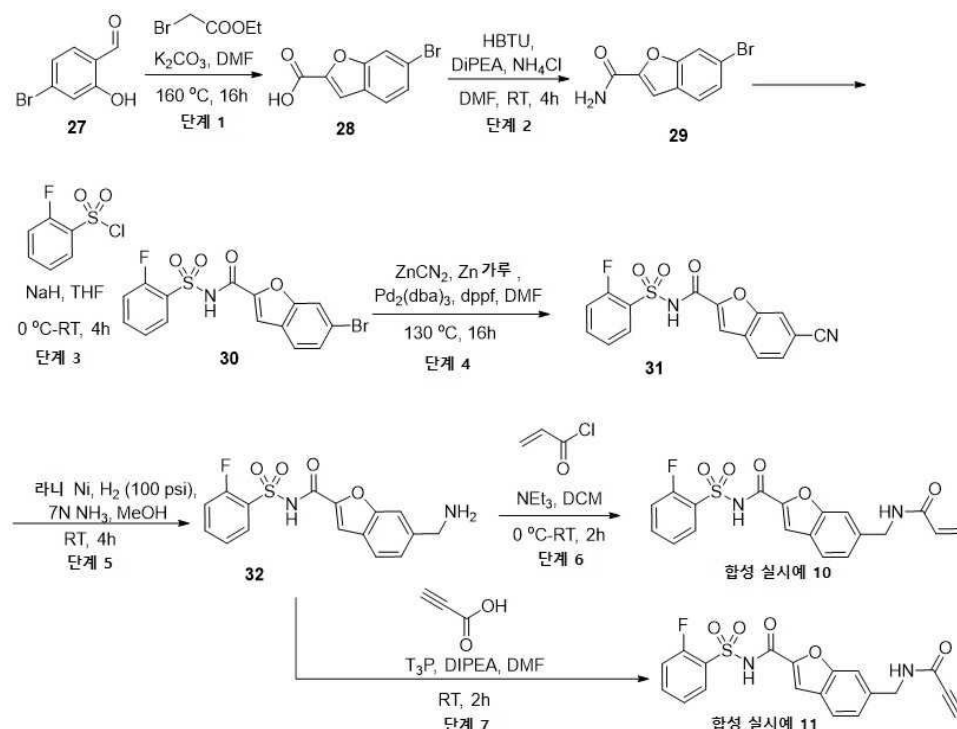
[0830] *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)프로피올아미드의 합성

[0831] 0℃에서 DMF(2.5 mL) 중 화합물 **26a**(80 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.12 mL, 0.72 mmol)에 이어, T₃P(0.17 mL, 0.27 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피올산(13 mg, 0.18 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 용매를 고진공 하에 농축했다. 잔류물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 제공했고, 이를 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 분리할 수 없는 이성질체 혼합물을 수득했다. 이성질체는 키랄 HPLC(방법: Chiral-Met-B 30% 1.0 ml.1cm; 이동상: A; *n*-헥산 중 0.1% DEA; B: DCM:MeOH(50:50) A:B, 70:30; 주입량: 5 μL; 유속: 1.0 mL/분; 컬럼: CHIRAL PAK IG(250*4.6 mm, 5 μm); 최대 25분 동안)를 사용하여 추가로 분리하여 표제 화합물(18 mg, 20%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조). 소량의 이성질체는 병합된 불순물로 인해 충분한 양으로 단리되지 않았다.

[0832] **합성 실시예 10-11**

[0833] 반응식 9: 6-(아크릴아미도메틸)-*N*-((2-플루오로페닐)설폰닐)벤조푸란-2-카르복사미드 및 *N*-((2-플루오로페닐)

설폰닐)-6-(프로피올아미도메틸)벤조푸란-2-카르복사미드의 합성



[0834]

[0835]

[0836]

6-브로모벤조푸란-2-카르복실산(28)의 합성

DMF(100 mL) 중 화합물 27(10 g, 49.75 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(20.6 g, 149.250 mmol)에 이어, 에틸 2-브로모아세테이트(11 mL, 99.50 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 160°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 1N HCl(pH ~ 4-5까지)로 산성화한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 물로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 28(5.2 g, 43.33%)을 갈색 고체로서 제공했다. 이 화합물은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.5(넓은 s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.74(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H). C₉H₅BrO₃에 대한 LCMS 계산치: 241.04; 실측치: 239.12(M-2).

[0837]

6-브로모벤조푸란-2-카르복사미드(29)의 합성

DMF(15 mL) 중 화합물 28(1.5 g, 6.22 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(3.25 mL, 18.66 mmol)에 이어, HBTU(2.83 g, 7.46 mmol) 및 NH₄Cl(1 g, 18.66 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 물로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 29(0.654 g, 43.78%)를 갈색 고체로서 제공했다. 이 화합물은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.6); ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): 8.15(넓은 s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.73(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56(s, 1H), 7.50(dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H). C₉H₆BrNO₂에 대한 LCMS 계산치: 240.06; 실측치: 241.75(M + 1).

[0839]

6-브로모-N-((2-플루오로페닐)설폰닐)벤조푸란-2-카르복사미드(30)의 합성

0°C에서 THF(20 mL) 중 화합물 29(1.5 g, 6.30 mmol)의 교반 용액에 NaH[미네랄 오일 중 60% 분산액](0.378 g, 9.45 mmol)를 첨가하고 내용물을 15분 동안 교반했다. 2-플루오로페닐설폰닐 클로라이드(1.34 g, 6.93 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 얼음물로 킨 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 실리카겔 [100-200 메시] 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 30(2.01 g, 80.72%)을 흰색 고체로 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ

7.89(s, 1H), 7.83(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46(q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.41(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27-7.11(m, 3H). NH 양성자는 관찰되지 않음; $C_{15}H_9BrFNO_4S$ 에 대한 LCMS 계산치: 398.20; 실측치: 400.15(M + 2).

[0841] 6-시아노-*N*-((2-플루오로페닐)설포닐)벤조푸란-2-카르복사미드(**31**)의 합성

[0842] DMF(5 mL) 중 **30**(200 mg, 50 mmol)의 아르곤 퍼징된 용액에 $Zn(CN)_2$ (73 mg, 0.63 mmol)에 이어, Zn 가루(32 mg, 50 mmol)를 첨가하고 다시 아르곤으로 15분간 퍼징했다. 결과적으로 생성된 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (23 mg, 2.5 mmol) 및 dppf(37 mg, 5 mmol)를 첨가했다. 반응물을 130°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과했고, 이는 에틸 아세테이트로 세척했다. 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 **31**(0.348 g, 80.18%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.4); 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.34(s, 1H), 8.05-7.96(m, 3H), 7.78-7.72(m, 2H), 7.48-7.41(m, 2H). NH 양성자는 관찰되지 않았다; $C_{16}H_9FN_2O_4S$ 에 대한 LCMS 계산치: 344.32; 실측치: 345.05(M+1).

[0843] 6-(아미노메틸)-*N*-((2-플루오로페닐)설포닐)벤조푸란-2-카르복사미드(**32**)의 합성

[0844] 오토클레이브에 MeOH(10 mL) 중 **31**(400 mg 1.16 mmol)의 용액을 넣고 5분간 질소로 퍼징했다. 7N NH_3 /MeOH(5 mL) 중 사전 용해된 Raney Ni(SM의 w/w) 용액을 질소 분위기에서 첨가했다. 그런 다음 반응 혼합물을 수소로 퍼징하고 실온에서 4시간 동안 수소 분위기(100 psi)에서 교반했다. 반응 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 MeOH로 세척한 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여과액을 감압 하에 농축하여 건조시켰다. 미정제 생성물을 콤비 플래시 크로마토그래피(5% MeOH/DCM의 구배법 사용)로 정제하여 원하는 표제 화합물 **32**(0.314 g, 78.5%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5); 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.14(넓은 s, 3H), 7.84(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.70(d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.51-7.42(m, 1H), 7.33(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27-7.14(m, 3H), 4.16(d, $J = 3.6$ Hz, 2H). $C_{16}H_{13}FN_2O_4S$ 에 대한 LCMS 계산치: 348.35; 실측치: 347.10(M-1).

[0845] **합성 실시예 10**

[0846] 6-(아크릴아미도메틸)-*N*-((2-플루오로페닐)설포닐)벤조푸란-2-카르복사미드의 합성

[0847] 0°C에서 DCM(5 mL) 중 **32**(100 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.12 mL, 0.84 mmol)에 이어, 아크릴로일 클로라이드(22.6 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 물에 이어, 5% MeOH/DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(5 mg, 4.3%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

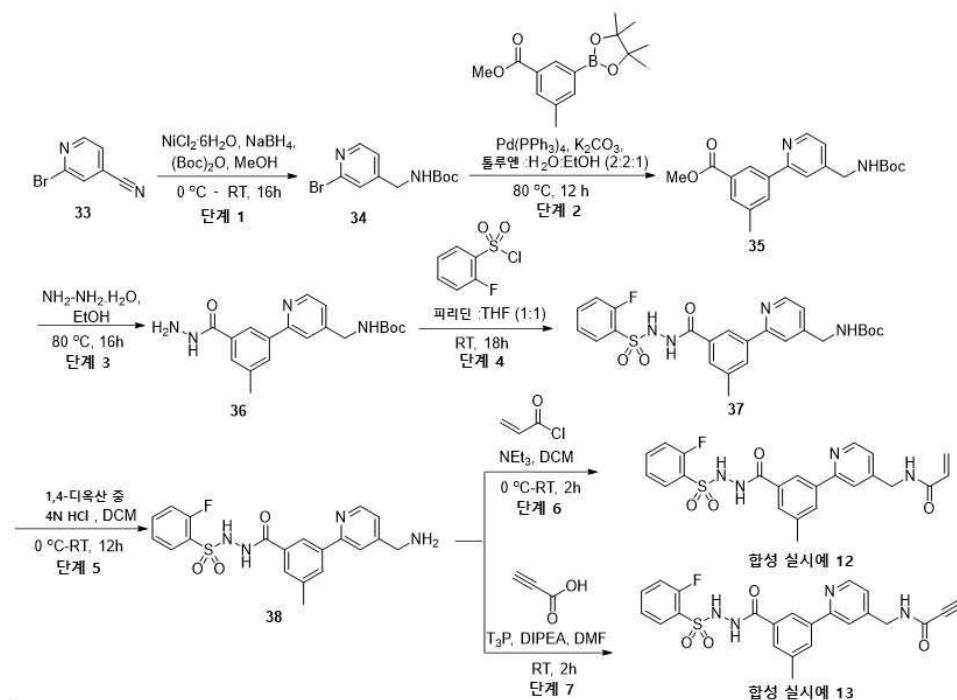
[0848] **합성 실시예 11**

[0849] *N*-((2-플루오로페닐)설포닐)-6-(프로피올아미도메틸)벤조푸란-2-카르복사미드의 합성

[0850] 0°C에서 DMF(2 mL) 중 **32**(150 mg, 0.43 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.22 mL, 1.29 mmol)에 이어, T_3P (205 μ L, 0.64 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피올산(30 mg, 0.43 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 용매를 고진공 하에 농축했다. 잔류물을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(7 mg, 4%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

[0851] **합성 실시예 12-13**

[0852] 반응식 10: *N*-((2-(3-(2-((2-플루오로페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)아크릴아미드 및 *N*-((2-(3-(2-((2-플루오로페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성



[0853]

[0854]

[0855]

tert-부틸 ((2-(브로모피리딘-4-일)메틸)카르바메이트(**34**)의 합성

0℃에서 MeOH(30 mL) 중 화합물 **33**(2 g, 10.92 mmol)의 교반 용액에 (Boc)₂O(2.5 mL, 10.92 mmol)에 이어, NiCl₂·6H₂O(0.490 g, 2.06 mmol)를 첨가했다. 몇 분간 교반한 후, 동일한 온도에서 결과적으로 생성된 혼합물에 NaBH₄(1.24 g, 32.70 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온으로 가온한 다음 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 수집하고 포화 NaHCO₃ 용액, 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-15% EtOAc/헵탄의 구배법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **34**(1.0 g, 32.0%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f: 0.35); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.29(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.52(t, J = 5.6Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.27(d, J = 4.8Hz, 1H), 4.14(d, J = 6.0Hz, 2H), 1.34(s, 9H); C₁₁H₁₅BrN₂O₂에 대한 LCMS 계산치: 287.16; 실측치: 286.89(M-1).

[0856]

메틸 3-(4-(((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피리딘-2-일)-5-메틸벤조에이트(**35**)의 합성

[0857]

톨루엔:H₂O:EtOH(37 mL)의 2:2:1 혼합물 중 화합물 **34**(1.73 g, 6.03 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(2.89 g, 20.90 mmol)에 이어, Pd(PPh₃)₄(0.231 g, 0.2 mmol) 및 메틸 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1.2 g, 4.19 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헵탄 구배법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **35**(0.9 g, 60.46%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.25). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.61(d, J = 4.4Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.85(s, 2H), 7.59-7.54(m, 1H), 7.24(d, J = 3.6Hz, 1H), 4.24(d, J = 6.0Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.42(s, 9H); C₂₀H₂₄N₂O₄에 대한 LCMS 계산치: 356.42; 실측치: 357.2(M+1).

[0858]

tert-부틸 ((2-(3-(하이드라진카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)카르바메이트(**34**)의 합성

[0859]

EtOH(10 mL) 중 화합물 **35**(1.5 g, 4.21 mmol)의 교반 용액에 하이드라진 수화물(5 mL)을 첨가하고 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **36**(1.4 g, 93.33%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.3). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ

9.83(넓은 s, 1H), 8.60(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.28(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.56(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.51(s, 2H), 4.24(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.43(s, 3H), 1.41(s, 9H); $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ 에 대한 LCMS 계산치: 356.43; 실측치: 355.13(M-1).

[0860] *tert*-부틸 ((2-(3-(2-((2-플루오로페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)카르바메이트(37)의 합성

[0861] 피리딘과 THF(3 mL)의 1:1 혼합물 중 화합물 36(100 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 2-플루오로벤젠설포닐 클로라이드(60 mg, 0.30 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 고진공 하에 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 켄칭한 후 추출했다. 합친 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 37(110 mg, 76.18%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.6); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.82(s, 1H), 10.33(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.91(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.65(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.58-8.52(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.03(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.91(s, 1H), 7.81(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.54(m, 1H), 7.42-7.28(m, 2H), 7.11(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.28(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.41(s, 3H), 1.41(s, 9H); $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 514.57; 실측치: 514.89(M+1).

[0862] *N'*-(3-(4-(아미노메틸)피리딘-2-일)-5-메틸벤조일)-2-플루오로벤젠설포노하이드라지드(38)의 합성

[0863] 0°C에서 DCM(2 mL) 중 화합물 37(100 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(0.2 mL) 중 4N HCl을 첨가하고 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 합친 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 38(80 mg, 91%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.3); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.81(s, 1H), 10.32(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.91(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.72(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.56(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.25(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.04(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.79(m, 1H), 7.72-7.62(m, 1H), 7.50(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.40(t, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.30(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.16(q, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.42(s, 3H); $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 414.46; 실측치: 415.84(M+1).

[0864] 합성 실시예 12

[0865] *N*-((2-(3-(2-((2-플루오로페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)아크릴아미드의 합성

[0866] 0°C에서 DCM(4 mL) 중 화합물 38(100 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.067 mL, 0.48 mmol)에 이어, DCM(1 mL)에 사전 용해된 아크릴로일 클로라이드(20 mg, 0.21 mmol) 용액을 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트로 희석하고 물을 첨가하고 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(12 mg, 10.6%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.4). (표 1의 분석 데이터 참조).

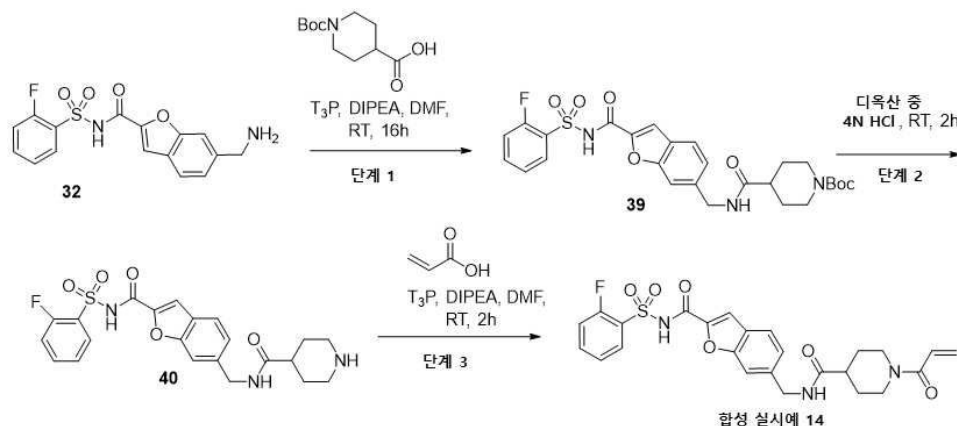
[0867] 합성 실시예 13

[0868] *N*-((2-(3-(2-((2-플루오로페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성:

[0869] 0°C에서 DMF(2 mL) 중 화합물 38(100 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.11 mL, 0.66 mmol)에 이어, T_3P (0.31 mL, 0.44 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피올산(14 mg, 0.22 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 용매를 고진공 하에 농축했다. 잔류물을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(5 mg, 4.4%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5); (분석 데이터는 표 1 참조).

[0870] **합성 실시예 14**

[0871] 반응식 11: 1-아크릴로일-N-((2-((2-플루오로페닐)설포닐)카르바모일)벤조푸란-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드의 합성



[0872]

[0873] *tert*-부틸 4-((2-((2-플루오로페닐)설포닐)카르바모일)벤조푸란-6-일)메틸)카르바모일)피페리딘-1-카르복실레이트 (37)의 합성

[0874] 0℃에서 DMF(2 mL) 중 1-(*tert*-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실 (100 mg, 0.43 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(221 μ L, 0.61 mmol)에 이어, T₃P(201 mg, 1.29 mmol)를 첨가하고, 32(150 mg, 0.43 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 DCM과 *n*-헵탄으로의 분쇄로 정제하여 화합물 39(134 mg, 56%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.42(s, 1H), 7.95(d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.20(d, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 7.38(d, *J* = 5.2Hz, 1H), 3.93(d, *J* = 11.2Hz, 2H), 2.88(s, 1H), 2.72(m, 2H), 2.23(t, *J* = 11.2Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.25(m, 2H); 2개의 양성자는 관찰되지 않음; C₂₇H₃₀FN₃O₇S에 대한 LCMS 계산치: 559.61; 실측치: 558.93(M-1).

[0875] N-((2-((2-플루오로페닐)설포닐)카르바모일)벤조푸란-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드(40)의 합성

[0876] 0℃에서 DCM(2 mL) 중 화합물 39(130 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(2 mL) 중 4N HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 수득한 잔류물을 DCM/헵탄으로 분쇄하여 화합물 40(100 mg, 93%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.3). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.02(brs, 1H), 8.63(d, *J* = 6.0Hz, 2H), 8.01(t, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.77(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.48(d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.26(d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 4.40(d, *J* = 6.0Hz, 1H), 3.56(s, 1H), 3.24(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.33(m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H); C₂₂H₂₂FN₃O₅S에 대한 LCMS 계산치: 459.49; 실측치: 458.63 (M-1).

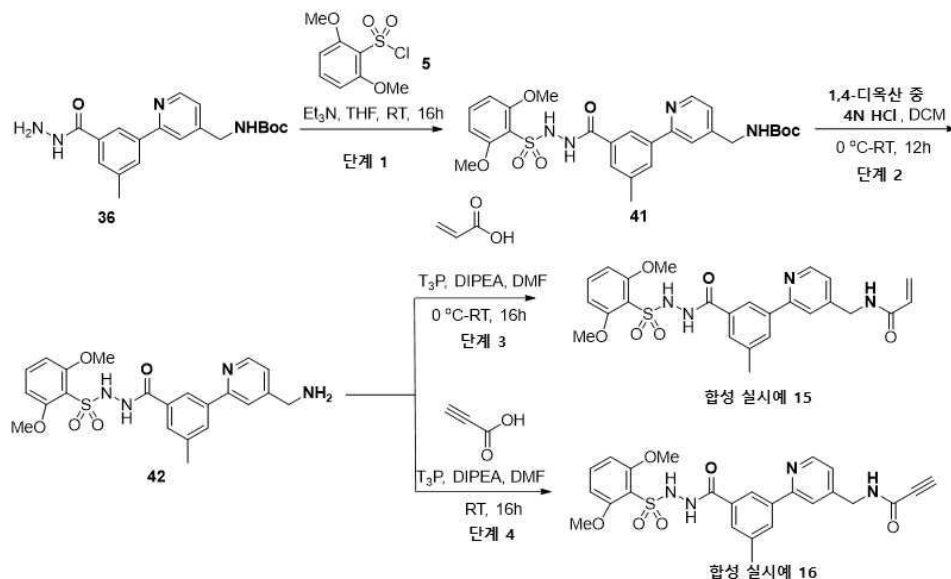
[0877] 1-아크릴로일-N-((2-((2-플루오로페닐)설포닐)카르바모일)벤조푸란-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드의 합성

[0878] 0℃에서 DMF(2 mL) 중 아크릴산(20 mg, 0.26 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(187 μ L, 1.08 mmol)에 이어, T₃P(104 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 30분 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물에 화합물 40(100 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반을 계속했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 수득한 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(14 mg, 12.6%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

[0879] **합성 실시예 15-16**

[0880] 반응식 12: N-((2-(3-(2-((2,6-디메톡시페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)아크릴아미드 및 N-((2-(3-(2-((2,6-디메톡시페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)프

로피올아미드의 합성



[0881]

[0882]

tert-부틸 ((2-(3-(2-((2,6-디메톡시페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (41)의 합성

[0883]

THF(10 mL) 중 화합물 36(450 mg, 1.26 mmol)의 교반 용액에 화합물 5(298 mg, 1.26 mmol)에 이어, Et₃N(0.88 mL, 6.32 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 수득한 미정제 화합물을 DCM/헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물 41(350 mg, 50%)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. C₂₇H₃₂N₄O₅에 대한 계산치: 556.63; 실측치: 557.89(M+1).

[0884]

N'-(3-(4-(아미노메틸)피리딘-2-일)-5-메틸벤조일)-2,6-디메톡시벤젠설포노하이드라지드(42)의 합성

[0885]

0°C에서 DCM(2 mL) 중 화합물 41(400 mg, 0.71 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(0.2 mL) 중 4N HCl을 첨가하고 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액을 사용하여 중화하고 DCM으로 추출했다. 합친 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 42(250 mg, 78.12%)를 흰색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.3); C₂₂H₂₄N₄O₅에 대한 LCMS 계산치: 456.52; 실측치: 457.01(M+1).

[0886]

합성 실시예 15

[0887]

N-((2-(3-(2-((2,6-디메톡시페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)아크릴아미드의 합성

[0888]

0°C에서 DMF(0.8 mL) 중 아크릴산(15.15 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.09 mL, 0.52 mmol) 및 T₃P(111 mg, 0.35 mmol)에 이어, 화합물 42(80 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트로 희석하고 물을 첨가하여 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(12 mg, 13.4%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.6). (표 1의 분석 데이터 참조).

[0889]

합성 실시예 16

[0890]

N-((2-(3-(2-((2,6-디메톡시페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성

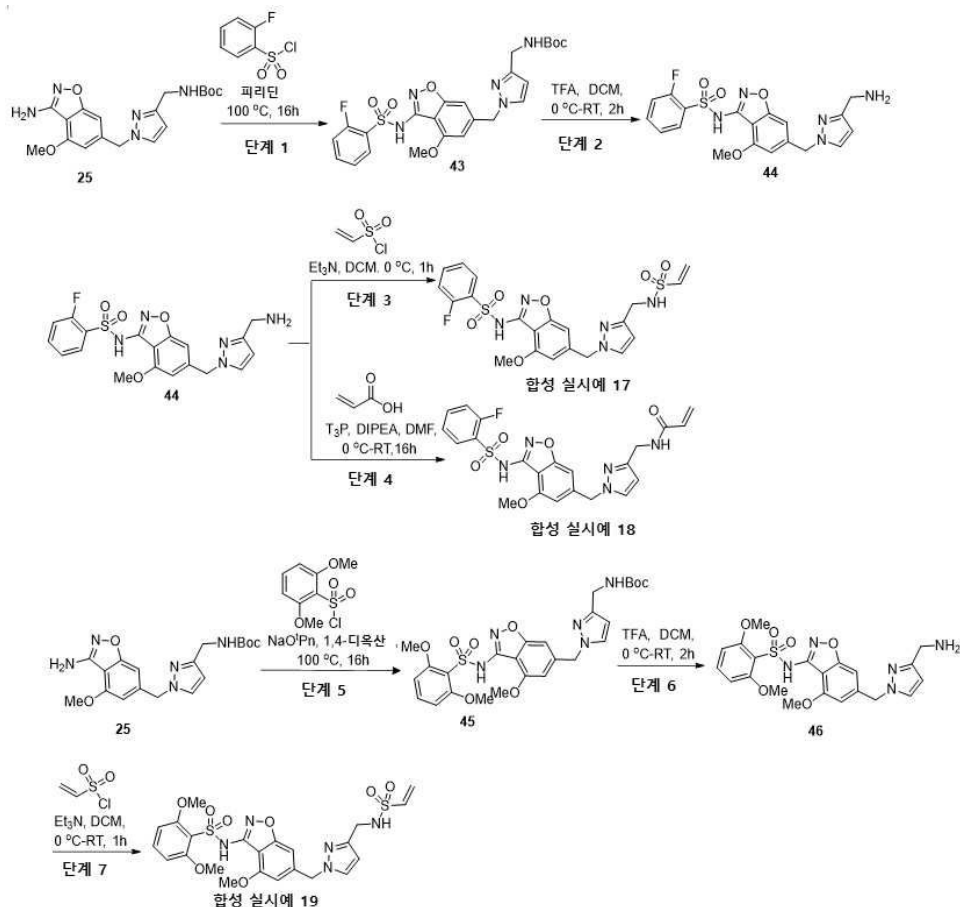
[0891]

0°C에서 DMF(2 mL) 중 프로피올산(16.5 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.11 mL, 0.59 mmol)에 이어, T₃P(125 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10분간 교반했다. 상기 반응 혼합물에 화합물

42(90 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고 수득한 잔류물을 DCM에 용해한 다음 추출했다. 합친 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 제공했고, 이를 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(10 mg, 10%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.6); (표 1의 분석 데이터 참조).

[0892] **합성 실시예 17-19**

[0893] 반응식 13: 2-플루오로-N-(4-메톡시-6-((3-(비닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드, N-((1-((3-((2-플루오로페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)아크릴아미드 및 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((3-(비닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[0894]

[0895] *tert*-부틸 ((1-((3-((2-플루오로페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(43)의 합성

[0896] 실온에서 피리딘(3 mL) 중 화합물 25(0.3 g, 0.80 mmol)의 교반 용액에 2-플루오로벤젠설폰일 클로라이드(0.186 g, 0.96 mmol)를 첨가하고 반응물을 100 °C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1N HCl로 켄칭하고 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 40-80% EtOAc/헵탄 구배법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 43(0.220 g, 51.52%)을 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.35); $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S}_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 531.56; 실측치: 530.01(M-1).

[0897] N-(6-((3-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-플루오로벤젠설폰아미드(44)의 합성

[0898] 0 °C에서 DCM(3 mL) 중 화합물 43(0.22 g, 0.41 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.31 mL, 4.14 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표

제 화합물 **44**(0.19 g, 정량적)를 갈색의 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.3); $C_{19}H_{18}FN_5O_4S$ 에 대한 LCMS 계산치: 431.44; 실측치: 432.00 (M+1).

[0899] **합성 실시예 17**

[0900] 2-플루오로-N-(4-메톡시-6-((3-(비닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[0901] DCM(5 mL) 중 화합물 **44**(160 mg, 0.37 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 TEA(0.15 mL, 1.07 mmol)에 이어, 에텐 설폰일 클로라이드(42 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(3.8 mg, 2.03 %)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (표 1의 분석 데이터)

[0902] **합성 실시예 18**

[0903] N-((1-((3-((2-플루오로페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)아크릴아미드의 합성

[0904] 0℃에서 DMF(0.8 mL) 중 아크릴산(16 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.09 mL, 0.52 mmol) 및 T_3P (86 mg, 0.27 mmol)에 이어, 화합물 **44**(85 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물을 첨가하고 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 키랄 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(18 mg, 19%)을 흰색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.6). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0905] *tert*-부틸 ((1-((3-((2,6-디메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트 (**45**)의 합성

[0906] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 화합물 **25** (0.3 g, 0.80 mmol)의 교반 용액에 화합물 2,6-디메톡시벤젠설폰일 클로라이드 (0.379 g, 1.60 mmol)에 이어, NaO^tPn (0.264 g, 2.40 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 구배 70-80% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 표제 화합물 **45**(80 mg, 17.46%)를 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.6). $C_{26}H_{31}N_5O_8S$ 에 대한 LCMS 계산치: 573.62; 실측치: 572.06(M-1).

[0907] N-(6-((3-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)4메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드(**46**)의 합성

[0908] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **45**(0.15 g, 0.26 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.20 mL, 2.61 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **46**(0.13 g, 정량적)을 갈색의 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). $C_{21}H_{23}N_5O_6S$ 에 대한 LCMS 계산치: 473.50; 실측치: 사용 불가

[0909] **합성 실시예 19**

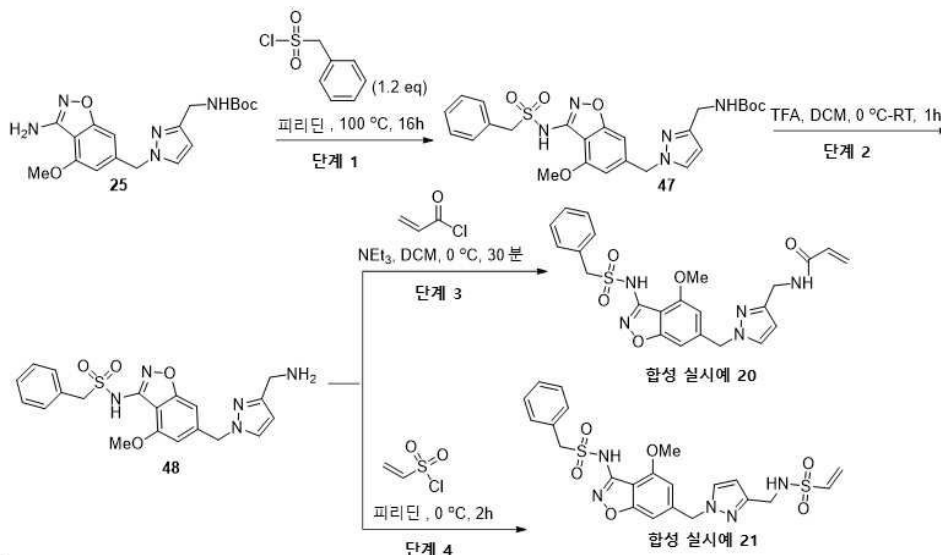
[0910] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((3-(비닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[0911] DCM(6 mL) 중 화합물 **46**(110 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 TEA(0.088 mL, 0.63 mmol)를 첨가하고, 이어서 에텐 설폰일 클로라이드(26 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용

HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(3 mg, 2.54 %)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0912] **합성 실시예 20-21**

[0913] 반응식 14: N-((1-((4-메톡시-3-((페닐메틸)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)아크릴아미드 및 N-((1-((4-메톡시-3-((페닐메틸)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)에텐설폰아미드의 합성



[0914]

[0915] *tert*-부틸 ((1-((4-메톡시-3-((페닐메틸)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트(47)의 합성

[0916] 실온에서 피리딘(3 mL) 중 화합물 25(0.3 g, 0.80 mmol)의 교반 용액에 페닐메탄설폰닐 클로라이드(0.18 g, 0.96 mmol)를 첨가하고 반응물을 100 °C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 1N HCl로 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-80% EtOAc/헥산 구배법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 47(0.220 g, 51.52%)을 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헥산(R_f : 0.35). C₂₅H₂₉N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 527.60; 실측치: 428.84(M-Boc+1).

[0917] *N*-(4-메톡시-6-((3-(((2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)-1-페닐메탄설폰아미드(48)의 합성

[0918] 0 °C에서 DCM(3 mL) 중 화합물 47(0.22 g, 0.51 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.39 mL, 5.14 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 감압 하에 농축하여 표제 화합물 48(0.18 g, 정량적)을 갈색 고무질 고체로서 제공했다. 이 중 일부를 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 SL-IST-193(6 mg, 11.36%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). 이는 도시된 바와 같은 순수 위치이성질체였다.

[0919] TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). C₂₀H₂₁N₅O₄S에 대한 LCMS 계산치: 427.48; 실측치: 428.2(M+1).

[0920] **합성 실시예 20**

[0921] *N*-((1-((4-메톡시-3-((페닐메틸)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-3-일)메틸)아크릴아미드의 합성

[0922] 0 °C에서 DCM(5 mL) 중 화합물 48(120 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.12 mL, 0.84 mmol)에 이어, 아크릴로일 클로라이드(25 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로

정제하여 표제 화합물(12 mg, 8.8%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조)

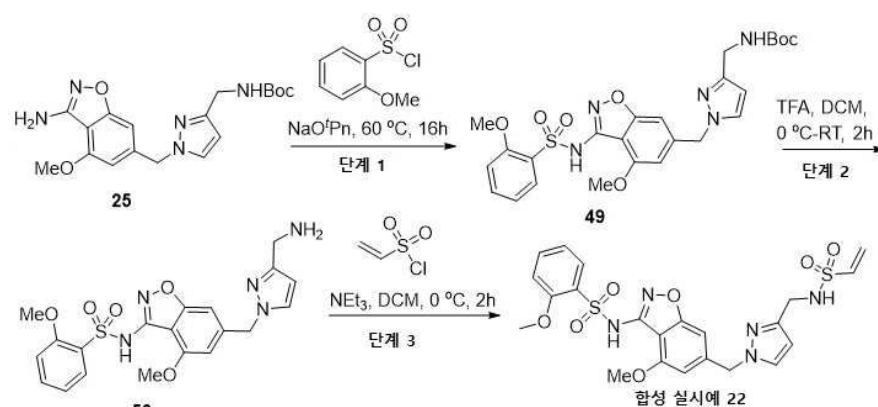
[0923] **합성 실시예 21**

[0924] *N*-((1-((4-메톡시-3-((페닐메틸)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)에텐설폰아미드의 합성

[0925] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **48**(120 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.12 mL, 0.84 mmol)에 이어, 에텐 설폰일 클로라이드(42 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후 (반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 3.4%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0926] **합성 실시예 22**

[0927] 반응식 15: 2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((3-(비닐설폰아미도메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[0928]

[0929] *tert*-부틸 ((1-((4메톡시3((2메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)카르바메이트 (**49**)의 합성

[0930] THF(5 mL) 중 화합물 **25**(0.45 g, 1.20 mmol)의 교반 용액에 2-메톡시벤젠설폰일 클로라이드(0.49 g, 2.41 mmol)에 이어, NaOPn (0.396 g, 3.60 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 60-80% 에틸 아세테이트/헵탄 구배법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **49**(0.130 g, 19.9%)를 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6). $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 543.60; 실측치: 542.1(M-1).

[0931] 2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((3-((2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드(**50**)의 합성

[0932] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **49**(0.13 g, 0.23 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.18 mL, 2.39 mmol)를 첨가하고 반응 물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **50**(0.1 g, 94.3%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 443.48; 실측치: 442.4(M-1).

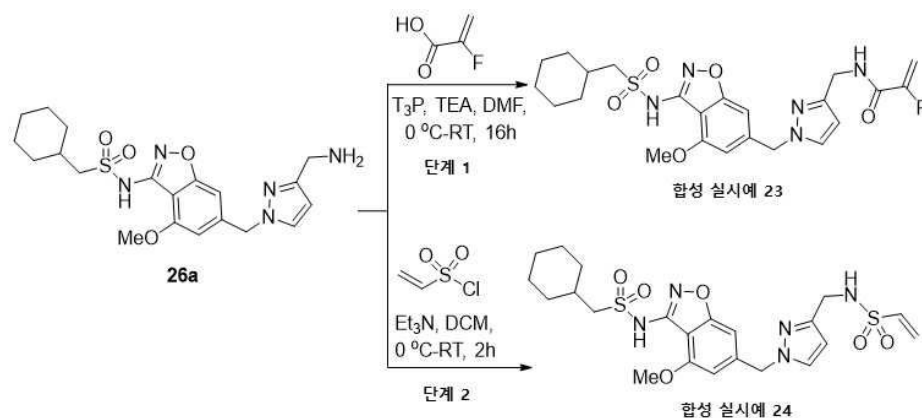
[0933] 2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((3-(비닐설폰아미도메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[0934] DCM(3 mL) 중 화합물 **50**(0.1 g, 0.22 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 TEA(0.1 mL, 0.66 mmol)에 이어, 에텐 설폰일 클로라이드(27.85 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안

안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(6 mg, 5%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0935] **합성 실시예 23-24**

[0936] 반응식 16: *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)-2-플루오로아크릴아미드 및 *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)에텐설폰아미드의 합성



[0937]

[0938] **합성 실시예 23**

[0939] *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)-2-플루오로아크릴아미드의 합성

[0940] 0°C에서 DMF(3 mL) 중 화합물 **26a**(150 mg, 0.34 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.14 mL, 1.03 mmol) 및 T₃P(162 mg, 0.51 mmol)에 이어, 2-플루오로아크릴산(30.6 mg, 0.34 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물을 첨가하고 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(8.0 mg, 4.5%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.6). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0941] **합성 실시예 24**

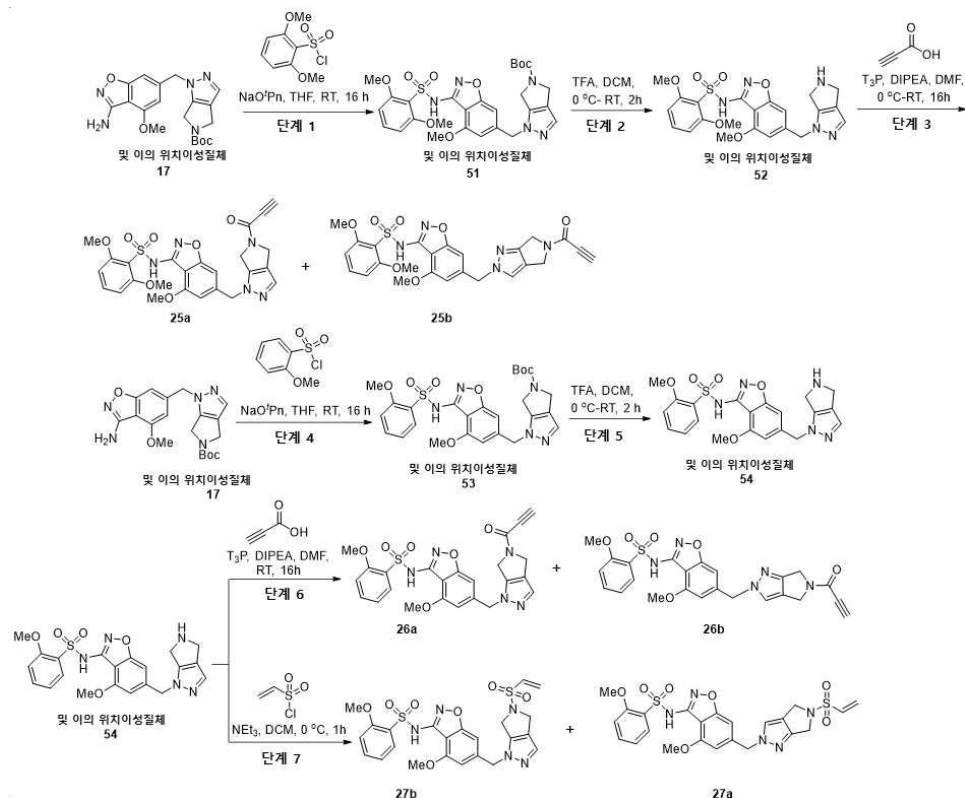
[0942] *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)에텐설폰아미드의 합성

[0943] DCM(3 mL) 중 화합물 **26a**(15 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 TEA(0.01 mL, 0.103 mmol)에 이어, 에텐설폰일 클로라이드(44 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(5.8 mg, 32%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄 (R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0944] **합성 실시예 25A 및 25B, 26A 및 26B, 및 27A 및 27B**

[0945] 반응식 17: 2,6-디메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-1(4*H*)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드, 2,6-디메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-2(4*H*)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드, 2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-1(4*H*)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드, 2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-2(4*H*)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드, 2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((5-비닐설폰일)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-2(4*H*)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드 및 2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((5-비닐설폰일)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-*c*]피라졸-

1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[0946]

[0947]

tert-부틸 1-((3-((2,6-디메톡시페닐) 설폰아미도)-4메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-4,6-디하이드로피롤로 [3,4-c]피라졸-5(1H)-카복실레이트 (51 및 이의 위치이성질체)의 합성

[0948]

THF(5 mL) 중 화합물 17(0.22 g, 0.57 mmol)의 교반 용액에 NaOPh(0.377 g, 3.42 mmol)에 이어, 2,6-디메톡시 벤젠설폰일 클로라이드(0.405 g, 1.71 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 50-80% 에틸 아세테이트/헥산 구 배법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 51(91 mg, 27.22%, 분리 불가능한 위치이 성질체 혼합물로서 단리됨)을 고무질 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.6). C₂₇H₃₁N₅O₈S에 대한 LCMS 계산치: 585.63; 실측치: 586.2(M+1). ¹H NMR은 복잡하고 위치이성질체 혼합물을 나타낸다.

[0949]

2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-5,6-디하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드(52 및 이의 위치이성질체)의 합성

[0950]

0°C에서 DCM(1 mL) 중 화합물 51(0.1 g, 0.17 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.13 mL, 1.70 mmol)를 첨가하고, 반응 물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류 물을 제공했고, 이는 에테르로 분쇄하고 진공 하에 건조하여 표제 이성질체 혼합물인 화합물 52(120 mg, 미정제 물, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)를 갈색 오일로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.3). C₂₂H₂₃N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 485.52; 실측치: 486.50(M+1). ¹H NMR은 복잡하고 위치이성질체 혼합물을 나타 낸다.

[0951]

합성 실시예 25A 및 25B

[0952]

2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속 사졸-3-일)벤젠설폰아미드 및 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라 졸-2(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[0953]

0°C에서 DMF(1.5 mL) 중 화합물 52(0.13 g, 0.26 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.16 mL, 0.937 mmol) 및 T₃P(0.166 g, 0.52 mmol)에 이어 프로피올산(21 mg, 0.309 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안

교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 얼음물로 켄칭한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 키랄 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(7 mg, 5%)를 회백색 고체로서, 그리고 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(8 mg, 5.5%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0954] tert-부틸 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-카복실레이트(**53** 및 이의 위치이성질체)의 합성

[0955] THF(5 mL) 중 화합물 **17**(0.3 g, 0.77 mmol)의 교반 용액에 2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(0.320 g, 1.55 mmol)에 이어, NaOPn(0.428 g, 3.89 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 얼음물로 반응을 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 70-80% 에틸 아세테이트/헵탄 구배법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **53**(310 mg, 71.75%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6). $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 555.61; 실측치: 556.2(M+1). ^1H NMR은 복잡하고 위치이성질체 혼합물을 나타낸다.

[0956] 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-5,6-디하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(**54** 및 이의 위치이성질체)의 합성

[0957] 0°C에서 DCM(4 mL) 중 화합물 **53**(0.4 g, 0.72 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.54 mL, 7.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득했고, 이를 에테르로 분쇄하고 진공 하에 건조하여 표제 화합물 **54**(410 mg, 미정제물, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)를 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 455.49; 실측치: 454.3(M-1). ^1H NMR은 복잡하고 위치이성질체 혼합물을 나타낸다.

[0958] 합성 실시예 26A 및 26B

[0959] 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 및 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성

[0960] 0°C에서 DMF(3 mL) 중 화합물 **54**(0.2 g, 0.43 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.22 mL, 1.3 mmol) 및 T_3P (0.27 g, 0.86 mmol)에 이어, 프로피올산(30 mg, 0.43 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 얼음물로 켄칭한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 키랄 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(17 mg, 7.6%)를 회백색 고체로서, 그리고 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(19 mg, 8.55%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0961] 합성 실시예 27B 및 27A

[0962] 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-(비닐설포닐)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 및 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-(비닐설포닐)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성

[0963] DCM(4 mL) 중 화합물 **54**(0.5 g, 1.09 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.65 mL, 4.52 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 이어서 에텐설포닐 클로라이드(343 mg, 2.71 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로

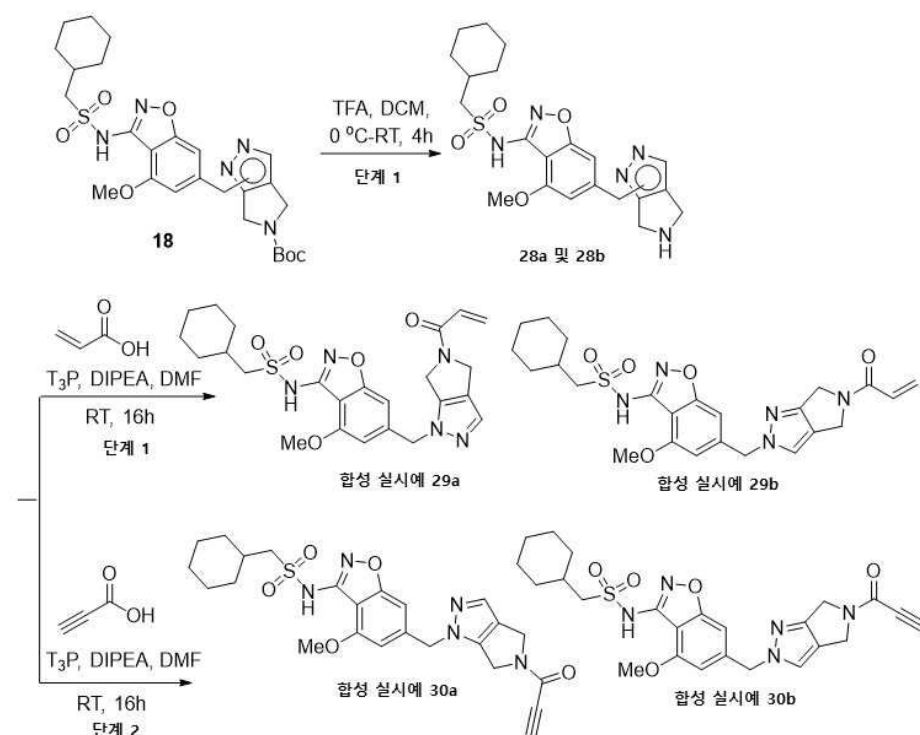
추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 키랄 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 27b(12 mg, 2.02%)를 회백색 고체로서, 그리고 27a(9 mg, 1.51%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0964]

합성 실시예 28A, 28B, 29A, 29B, 30A 및 30B

[0965]

반응식 18: 1-사이클로헥실-N-(6-((5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드, 1-사이클로헥실-N-(6-((5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드, N-(6-((5-아크틸로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드, N-(6-((5-아크틸로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드, 1-사이클로헥실-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드 및 1-사이클로헥실-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드의 합성



[0966]

[0967]

합성 실시예 28A 및 28B

[0968]

1-사이클로헥실-N-(6-((5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드 및 1-사이클로헥실-N-(6-((5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드의 합성

[0969]

DCM(3 mL) 중 화합물 18(180 mg, 0.33 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 TFA(0.13 mL, 1.73 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액으로 염기성화하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 잔류물을 수득했고, 이를 디에틸 에테르/펜탄으로 분쇄하여 혼합물(100 mg, 67.10%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 흰색 고체로서 제공했고, 이를 키랄 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 28a: (6.5 mg, 4.42%)를 흰색 고체로서, 그리고 28b: (12 mg, 8.16%)를 흰색 고체로서 얻었다. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 445.54; 실측치: 446.50(M+1). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0970]

합성 실시예 29A 및 29B

[0971]

N-(6-((5-아크틸로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사

이클로헥실메탄설폰아미드 및 N-(6-((5-아크릴로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드의 합성

[0972] 0℃에서 DMF(1.5 mL) 중 화합물 **18a**(150 mg, 0.33 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.17 mL, 0.96 mmol)에 이어, T3P(175 mg, 0.55 mmol)를 첨가하고, 내용물을 실온에서 20분간 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 아크릴산(22 mg, 0.31 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 키랄 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 N-(6-((5-아크릴로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드(4 mg, 2.4%)를 회백색 고체로서, 그리고 N-(6-((5-아크릴로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드(6 mg, 3.6%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

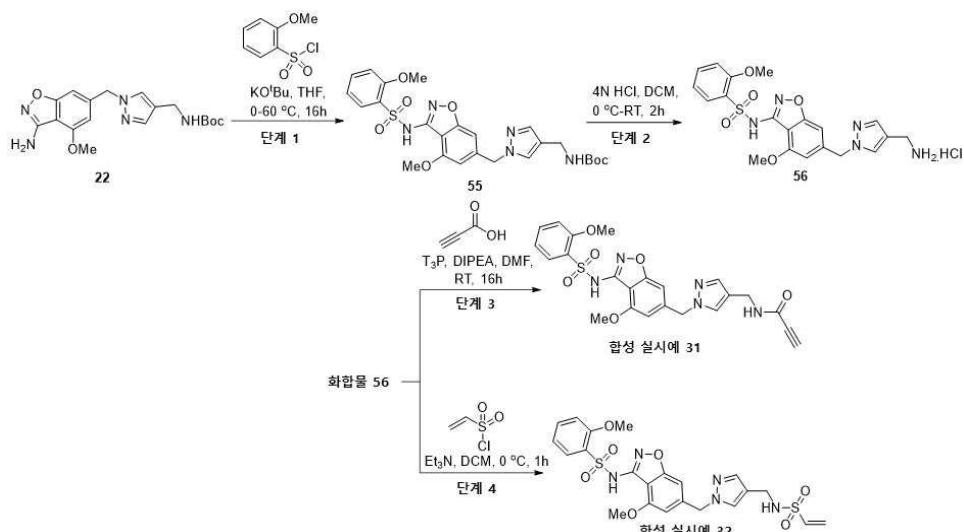
[0973] 합성 실시예 30A 및 30B

[0974] 1-사이클로헥실-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드 및 1-사이클로헥실-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드의 합성

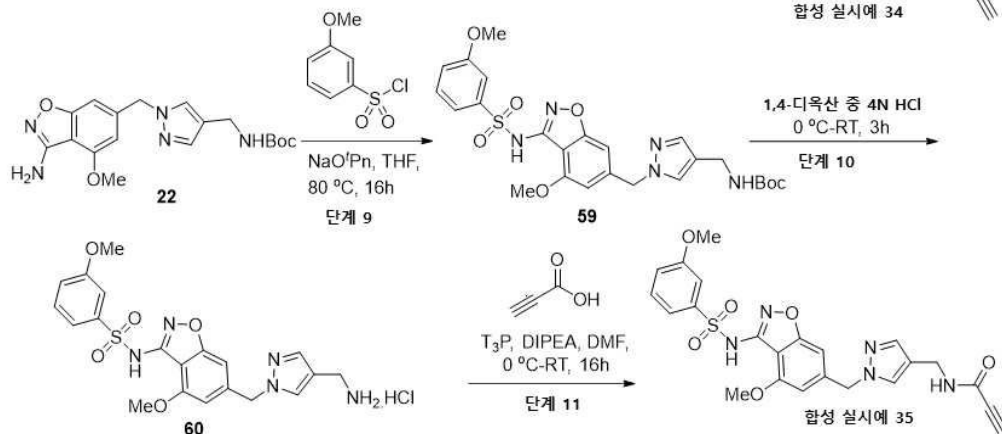
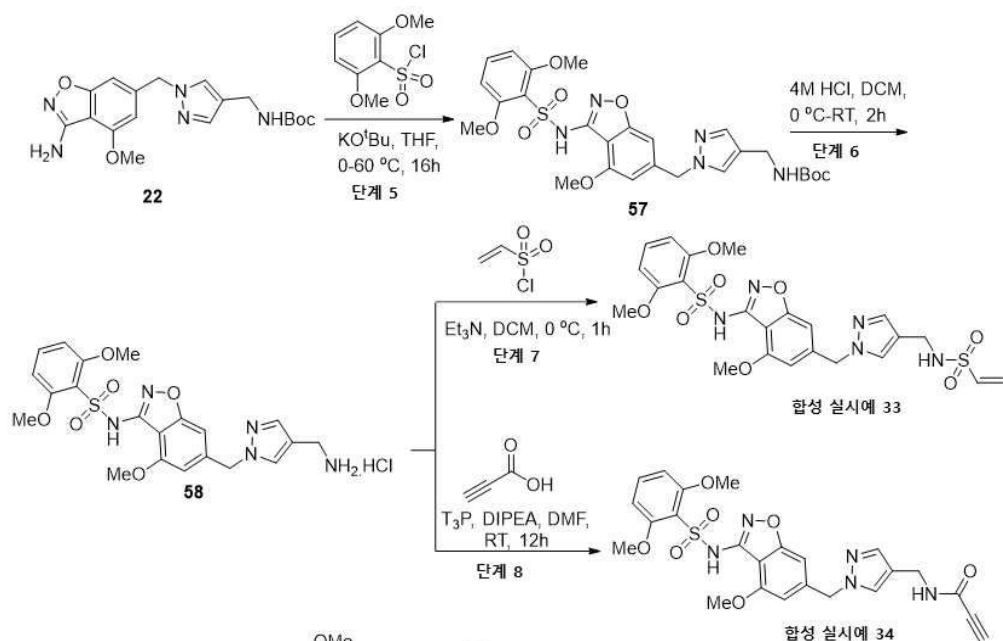
[0975] 0℃에서 DMF(1 mL)에 1-사이클로헥실-N-(6-((5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드와 1-사이클로헥실-N-(6-((5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-2(4H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드(130 mg, 0.29 mmol)의 혼합물을 교반한 용액에 DIPEA(0.15 mL, 0.87 mmol)에 이어, T3P(138 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고 내용물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피올산(20 mg, 0.29 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 고진공 하에 농축했다. 잔류물을 물로 쉐킷하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 역상 HPLC로 정제하여 혼합물(16.5 mg, 11.36%, 분리 불가능한 위치이성질체 혼합물로서 단리됨)을 회색 고체로서 수득했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). 위치이성질체 혼합물은 다시 키랄 HPLC로 정제하여 표제 화합물 30a(8 mg, 5.5%)를 회백색 고체로서, 그리고 30b(8.5 mg, 5.8%)를 회백색 고체로서 제공했다(분석 데이터는 표 1에 있음).

[0976] 합성 실시예 31-35

[0977] 반응식 19: N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드, 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(비닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드, 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(비닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드, N-((1-((3-((2,6-디메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올라미드 및 N-((1-((4-메톡시-3-((3-메톡시페닐)설폰아미도)-벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성



[0978]



[0979]

[0980]

tert-부틸 ((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(55)의 합성

[0981]

0℃에서 THF(4 mL) 중 화합물 22(0.250 g, 0.66 mmol)의 교반 용액에 KO^tBu(0.225 g, 2.01 mmol)에 이어, 2-메톡시벤젠설폰일 클로라이드(0.166 g, 0.80 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물을 첨가하여 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로

세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-60% EtOAc/헵탄 구배법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **55**(0.081 g, 22.3%)를 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(R_f : 0.35). ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.10(s, 1H), 7.79(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.63(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.20(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.10(t, J = 8.0Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.37(s, 2H), 3.95(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.78(s, 3H), 1.36(s, 9H); $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 543.60; 실측치: 545.2(M+2).

[0982] *N*-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포나미드 염산염(**56**)의 합성

[0983] 0℃에서 DCM(2 mL) 중 화합물 **55**(80 mg, 0.147 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.15 mL, 0.589 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **56**(70 mg, 98%, HCl 염)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.17(s, 1H), 8.02(넓은 s, 2H), 7.91(s, 1H), 7.80(d, J = 7.6Hz, 2H), 7.65(t, J = 8.4Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.21(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.11(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.80(s, 1H), 5.44(s, 2H), 3.89(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.79(s, 3H); $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 479.94; 실측치: 444.08(M+1). 염은 임의의 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

[0984] **합성 실시예 31**

[0985] *N*-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포나미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸 프로피올아미드의 합성

[0986] 0℃에서 DMF(2 mL) 중 화합물 **56**(70 mg, 0.145 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.08 mL, 0.437 mmol)에 이어, T_3P (69 mg, 0.217 mmol)를 첨가하고, 내용물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피올산(15.2 mg, 0.217 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(27 mg, 37.3%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0987] **합성 실시예 32**

[0988] 2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((4-(비닐설포나미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[0989] 0℃에서 DCM(4 mL) 중 화합물 **56**(70 mg, 0.145 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.06 mL, 0.435 mmol)에 이어, 에텐설포닐 클로라이드(19 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조한 다음, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(1 mg, 1.2%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 100% E. A. (R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[0990] **합성 실시예 33**

[0991] *tert*-부틸 ((1-((3-((2,6-디메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 (**57**)의 합성

[0992] THF(20 mL) 중 화합물 **22**(1 g, 2.67 mmol)의 교반 용액에 KOTu (8.0 mL, 8.03 mmol)에 이어, 2,6-디메톡시벤젠설포닐 클로라이드(950 mg, 4.02 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 화합물 **57**(650 mg, 42.31%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 100 EtOAc(R_f : 0.6). $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치:

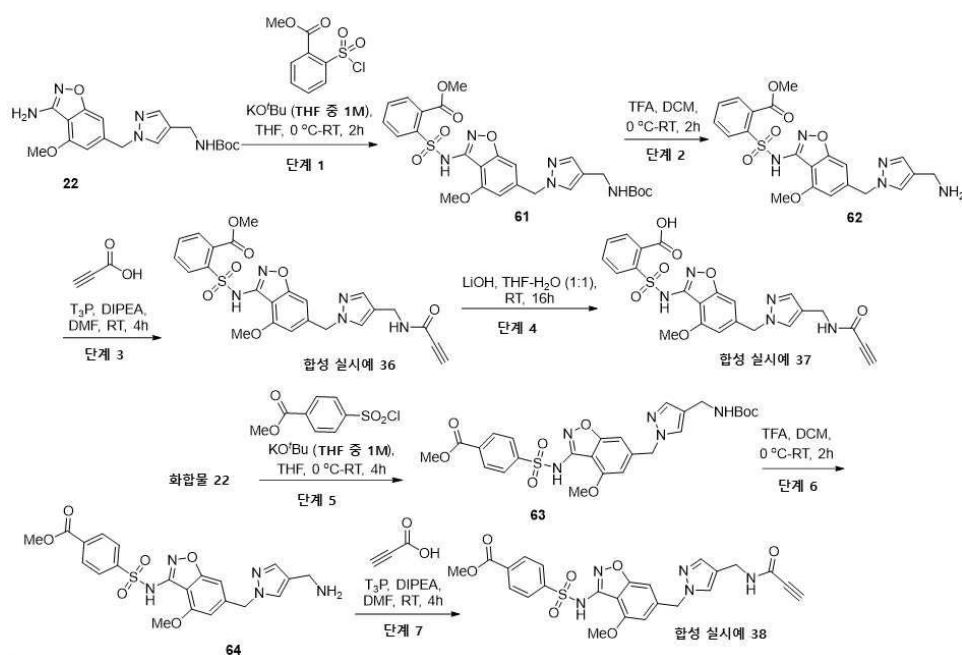
573.19; 실측치: 573.30(M+).

- [0993] N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포아미드 염산염(58)의 합성
- [0994] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 57(0.65 g, 1.13 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(1.4 mL, 5.66 mmol) 중 4M HCl을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 Et₂O로 세척하여 표제 화합물 58(500 mg, 87.0%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.1). C₂₁H₂₃N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 473.14; 실측치: 474.30(M+1).
- [0995] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(비닐설포아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성
- [0996] 0℃에서 DCM(4 mL) 중 화합물 58(70 mg, 0.137 mmol)의 교반 용액에 TEA(0.06 mL, 0.411 mmol)에 이어, 에텐설포닐 클로라이드(19 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(7.6 mg, 9.87%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 100% E.A. (R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).
- [0997] **합성 실시예 34**
- [0998] N-((1-((3-((2,6-디메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성
- [0999] 0℃에서 DMF(2 mL) 중 화합물 58(60 mg, 0.117 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.063 mL, 0.353 mmol)에 이어, T₃P(44.5 mg, 0.140 mmol)를 첨가하고 내용물을 실온에서 5분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL) 중 사전 용해된 프로피올산(12.2 mg, 0.175 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물은 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(7 mg, 11.3%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).
- [1000] **합성 실시예 35**
- [1001] tert-부틸 ((1-((4-메톡시-3-((3-메톡시페닐)설포아미도) 벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카바메이트(59)의 합성
- [1002] 실온에서 THF(4 mL) 중 화합물 22(0.400 g, 1.07 mmol)의 교반 용액에 NaO^tPn(0.353 g, 3.21 mmol)을 첨가하고 내용물을 15분간 교반했다. 3-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(0.33 g, 1.60 mmol)를 실온에서 첨가하고 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 70-80% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 59(248 mg, 42.6%)를 흰색 고체로 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.2); C₂₅H₂₉N₅O₇S에 대한 LCMS 계산치: 543.60; 실측치: 544.2(M+1).
- [1003] N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-3-메톡시벤젠설포아미드(60)의 합성
- [1004] 0℃에서 1,4-디옥산(1 mL) 중 화합물 59(0.4 g, 0.76 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(0.4 mL) 중 4M HCl을 첨가하고 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르/헵탄으로 세척하여 표제 화합물 60(250 mg, 70.8%)을 옅은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.17(s, 1H), 8.10(br s, 3H), 7.92(s, 2H), 7.59-7.50(m, 4H), 7.25(d, J = 6.8Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.81(s, 1H), 5.45(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.80(s, 3H); C₂₀H₂₂CIN₅O₅S에 대한 LCMS 계산치: 540.49; 실측치: 444.08(유리염기+1).
- [1005] N-((1-((4-메톡시-3-((3-메톡시페닐)설포아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성

[1006] 0℃에서 DMF(2 mL) 중 화합물 **60**(125 mg, 0.260 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.14 mL, 0.84 mmol)에 이어, T₃P(270 mg, 0.846 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 5분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피올산(39.5 mg, 0.56 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(14.2 mg, 11.02%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[1007] 합성 실시예 36-38

[1008] 반응식 20: 메틸 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트, 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조산 및 메틸 4-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트의 합성



[1009]

[1010] 메틸 2-(N-(6-((4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트 (**61**)의 합성

[1011] 0℃에서 THF(10 mL) 중 화합물 **22**(1 g, 2.67 mmol)의 교반 용액에 THF(8 mL, 8.03 mmol) 중 KO^tBu의 1M 용액에 이어, 메틸 메틸-2-(클로로설포닐)벤조에이트(1.25 g, 5.34 mmol)를 첨가하고 반응물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물을 첨가하여 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-50% EtOAc/헵탄 구배법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **61**(0.065 g, 43.9%)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc(R_f: 0.35). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.36(br s, 1H), 8.06-8.04(m, 1H), 7.76-7.67(m, 4H), 7.35(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.88(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.72(t, J = 7.2Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 3.95(t, J = 5.6Hz, 2H), 3.80(s, 6H, 병합), 1.35(s, 9H); C₂₆H₂₉N₅O₈S에 대한 LCMS 계산치: 571.61; 실측치: 572.20(M+1).

[1012] 메틸 2-(N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트(**62**)의 합성

[1013] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **61**(100 mg, 1.75 mmol)의 교반 용액에 TFA(1.32 mL, 17.51 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표

제 화합물 **62**(75 mg, 90.90%)를 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). $C_{21}H_{21}N_5O_6S$ 에 대한 LCMS 계산치: 471.50; 실측치: 472.3(M+1).

[1014] **합성 실시예 36**

[1015] 메틸 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트의 합성

[1016] 0℃에서 DMF(2 mL) 중 화합물 **62**(100 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.11 mL, 0.63 mmol)에 이어, T_3P (87 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고 내용물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.3 mL)에 사전 용해된 프로피올산(14.7 mg, 0.211 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(8.5 mg, 7.7%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[1017] **합성 실시예 37**

[1018] 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조산의 합성

[1019] THF-H₂O(2 mL)의 1:1 혼합물 중 메틸 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트(100 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 LiOH(13 mg, 0.57 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 1N HCl로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(6 mg, 6.16%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc/헵탄(R_f : 0.2)(분석 데이터는 표 1에 있음).

[1020] 메틸 4-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트(**63**)의 합성

[1021] 0℃에서 THF(4 mL) 중 화합물 **22**(0.50 g, 1.33 mmol)의 교반 용액에 THF(4 mL, 4.01 mmol) 중 $KOtBu$ 의 1M 용액에 이어, 메틸 4-(클로로설펜모일)벤조에이트(0.63 g, 2.67 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물을 첨가하여 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-60% EtOAc/헵탄 구배법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **63**(0.090 g, 11.71%)을 흰색 고체로 제공했다. TLC: 100% EtOAc(R_f : 0.35). 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.10(s, 1H), 7.81-7.79(dd, J = 7.6, 2.0Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.63(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.20(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.10(t, J = 8.0Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.37(s, 1H), 3.95(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 3.28(s, 3H), 1.36(s, 9H), 1.25(m, 2H); $C_{26}H_{29}N_5O_8S$ 에 대한 LCMS 계산치: 571.61; 실측치: 572.2(M+1).

[1022] 메틸 4-(N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트(**64**)의 합성

[1023] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **63**(0.2 g, 0.35 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.4 mL, 3.49 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **64**(150 mg, 90.9%)를 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). $C_{21}H_{21}N_5O_6S$ 에 대한 LCMS 계산치: 471.49; 실측치: 472.2(M+1).

[1024] **합성 실시예 38**

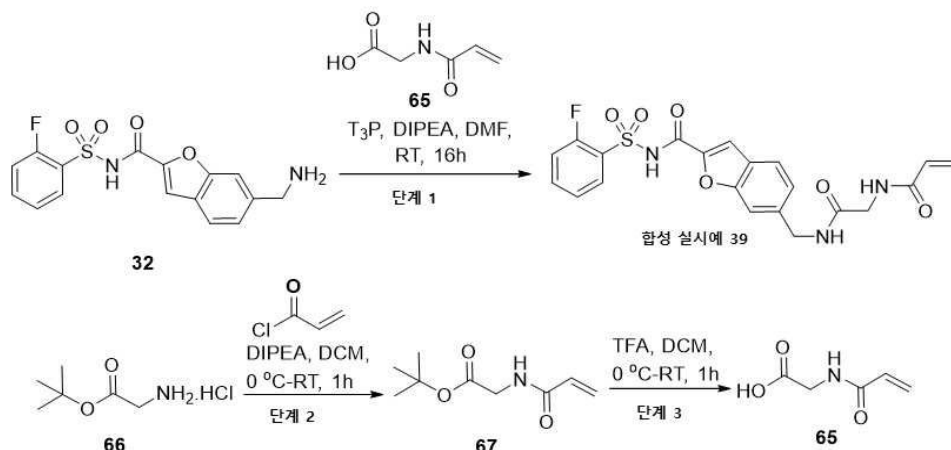
[1025] 메틸 4-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트의 합성

[1026] 0℃에서 DMF(1 mL) 중 화합물 **64**(100 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.1 mL, 0.53 mmol)에 이어,

T₃P(100 mg, 0.31 mmol)를 첨가하고 내용물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 프로피올산(15 mg, 0.217 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(2.5 mg, 2.71%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[1027] **합성 실시예 39**

[1028] 반응식 21: 6-((2-아크릴아미도아세트아미도)메틸)-N-((2-플루오로페닐) 설포닐)벤조푸란-2-카르복사미드의 합성



[1029]

[1030] *tert*-부틸 아크릴로일글리시네이트(**67**)의 합성

[1031] 0°C에서 DCM(10 mL) 중 **66**(0.500 g, 2.99 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(1.55 mL, 8.97 mmol)에 이어, 아크릴로일 클로라이드(0.4 g, 4.49 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 물을 첨가하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **67**(581 mg, 정량적)을 노란색 액체로서 제공했고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.40(brs, 1H), 6.25(q, *J* = 10.0Hz, 1H), 6.10(dd, *J* = 16.0, 2.0Hz, 1H), 5.62(d, *J* = 2.4Hz, 1H), 3.79(d, *J* = 6.4Hz, 2H), 1.39(s, 9H); C₉H₁₅NO₃에 대한 LCMS 계산치: 185.22; 실측치: 187.20(M+2).

[1032] 아크릴로일글리신(**65**)의 합성

[1033] 0°C에서 DCM(5 mL) 중 화합물 **67**(560 mg, 3.02 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.47 mL, 6.05 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득했고, 이를 디에틸 에테르/펜탄으로 분쇄하여 **65**(420 mg, 정량적)를 노란색 고체로서 제공했고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에 사용했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.6). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.41(brs, 1H), 6.28(q, *J* = 10.0Hz, 1H), 6.12(d, *J* = 16.8Hz, 1H), 5.62(d, *J* = 10.0Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 5.2Hz, 2H). ¹H-NMR은 산 양성자를 암시하지 않았다. C₅H₇NO₃에 대한 LCMS 계산치: 129.12; 실측치: 257.05(2M-1).

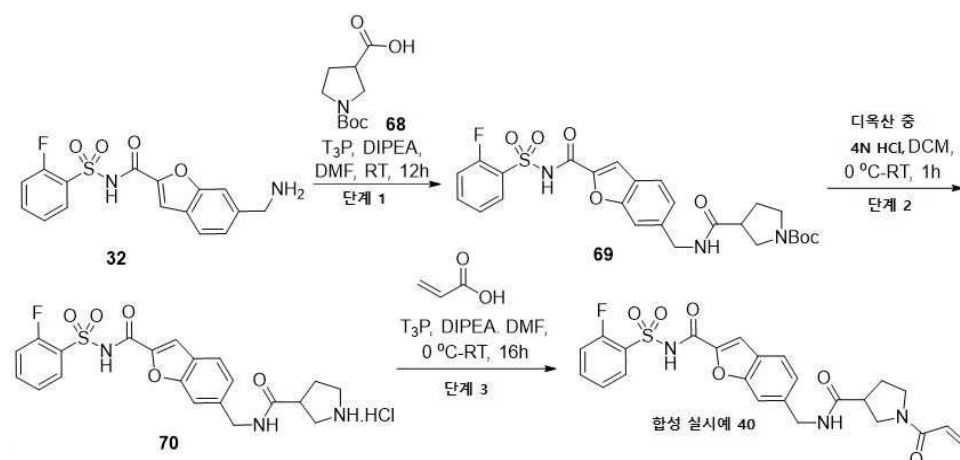
[1034] 6-((2-아크릴아미도아세트아미도)메틸)-N-((2-플루오로페닐)설포닐)벤조푸란-2-카르복사미드의 합성

[1035] 0°C에서 DMF(5 mL) 중 **32**(200 mg, 0.57 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.294 mL, 1.71 mmol)에 이어, T₃P(0.273 mg, 0.86 mmol)를 첨가하고, 내용물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, 화합물 **65**(112 mg, 0.86 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 25% IPA/DCM으로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(2.5 mg, 1%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f:

0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[1036] 합성 실시예 40

[1037] 반응식 22: 1-아크릴로일-N'-((2-(((2-플루오로페닐)설포닐)카르바모일)벤조푸란-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복사미드의 합성



[1038] *tert*-부틸 3-(((2-(((2-플루오로페닐)설포닐)카르바모일)벤조푸란-6-일)메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트(**69**)의 합성

[1040] 0℃에서 DMF(4 mL) 중 화합물 **68**(203 mg, 0.94 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.443 mL, 2.58 mmol)에 이어, T₃P(410 mg, 1.29 mmol)를 첨가했다. 내용물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그런 다음, DMF(0.5 mL)에 사전 용해된 화합물 **32**(300 mg, 0.86 mmol) 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후 (반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 킨칭하고 10% MeOH/DCM으로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득했고, 이를 디에틸 에테르/헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물 **69**(220 mg, 47%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5); C₂₆H₂₈FN₃O₇S에 대한 LCMS 계산치: 545.58; 실측치: 547.01(M+1).

[1041] N'((2-(((2-플루오로페닐) 설포닐) 카르바모일) 벤조푸란6일) 메틸) 피롤리딘-3-카르복사미드 염산염(**70**)의 합성

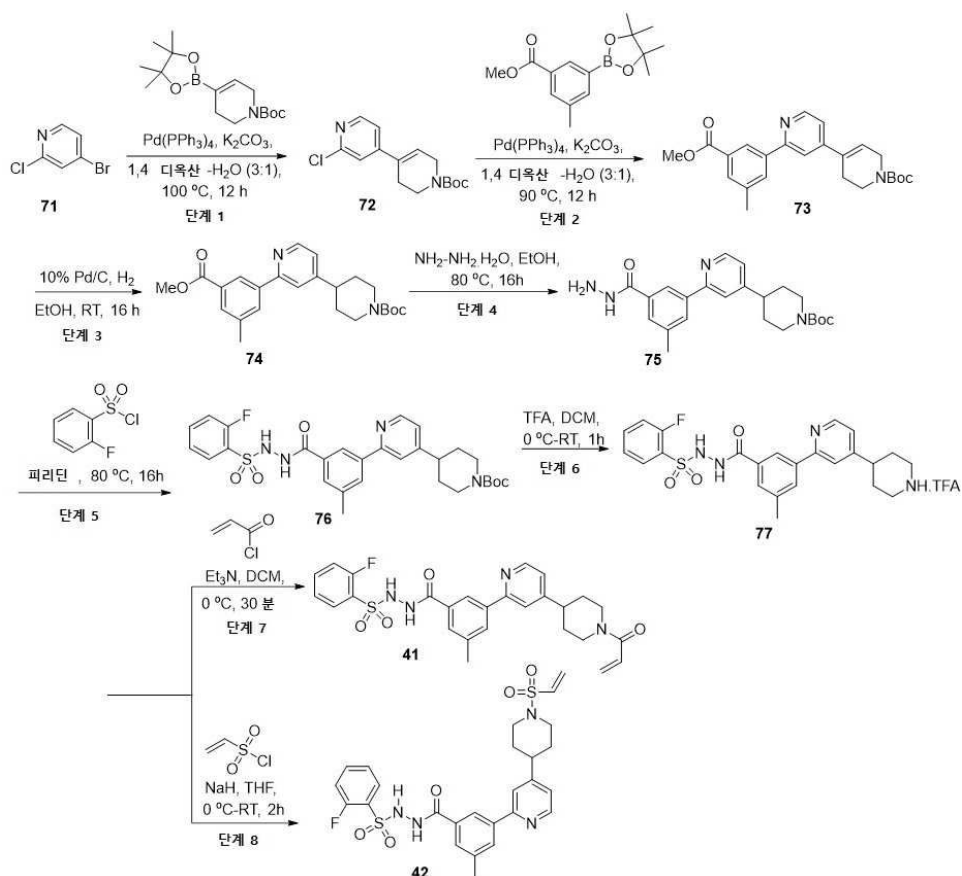
[1042] 0℃에서 DCM(2 mL) 중 화합물 **69**(200 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산 중 4N HCl(1 mL)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득했고, 이를 DCM/n-헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물 **70**(170 mg, HCl 염, 96%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.3); C₂₁H₂₀ClFN₃O₅S에 대한 LCMS 계산치: 481.92; 실측치: 446.29(유리염기 M+1).

[1043] 1-아크릴로일-N'-((2-(((2-플루오로페닐)설포닐)카르바모일)벤조푸란-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복사미드의 합성

[1044] 0℃에서 DMF(2 mL) 중 화합물 **70**(120 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.13 mL, 0.76 mmol)에 이어, T₃P(120 mg, 0.39 mmol), 아크릴산(21 mg, 0.28 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 냉수로 킨칭하고 10% IPA/DCM으로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득했고, 이를 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(4.7 mg, 4%)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[1045] 합성 실시예 41 및 42

[1046] 반응식 23: N'-(3-(4-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)피리딘-2-일)-5-메틸벤조일)-2-플루오로벤젠설포노하이드라지드 및 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(1-(비닐설포닐)피페리딘-4-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설포노하이드라지드의 합성



[1047] .

[1048] *tert*-부틸 2'-클로로-3,6-디하이드로-[4,4'-비피리딘]-1(2*H*)-카르복실레이트(**72**)의 합성

[1049] 1,4-디옥산:물(80 mL)의 3:1 혼합물에 4-브로모-2-클로로피리딘 **71**(3 g, 15.58 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(10.77 g, 77.94 mmol)를 첨가한 다음 Pd(PPh₃)₄(0.9 g, 0.779 mmol)와 *tert*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트(5.78 g, 18.69 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **72**(2.8 g, 61%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.56 (brs, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.42 (s, 9H); C₁₅H₁₉ClN₂O₂에 대한 LCMS 계산치: 294.78; 실측치: 294.97 (M+1).

[1050] *tert*-부틸 2'-(3-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐)-3,6-디하이드로-[4,4'-비피리딘]-1(2*H*)-카르복실레이트(**73**)의 합성

[1051] 1,4-디옥산:물(40 mL)의 3:1 혼합물 중 화합물 **72**(1 g, 3.40 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(2.34 g, 17.00 mmol)를 첨가에 이어, Pd(PPh₃)₄(196 mg, 0.17 mmol)와 메틸 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1.12 g, 4.08 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **73**(1.0 g, 72%)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (q, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.60 (brs, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.40 (s, 9H);

$C_{24}H_{28}N_2O_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 408.50; 실측치: 409.0 (M+1).

[1052] *tert*-부틸 4-(2-(3-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트(**74**)의 합성

[1053] 오토클레이브에 EtOH(15 mL) 중 화합물 **73**(700 mg, 1.7 mmol)의 현탁액을 충전하고 혼합물을 5분 동안 질소로 퍼지했다. 이후, 질소 분위기에서 10% Pd/C(350 mg)를 첨가했다. 반응 혼합물을 수소 가스로 퍼지하고 실온에서 16시간 동안 수소 분위기(100 psi) 하에 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 MeOH로 세척했다. 여과액을 감압 하에 농축하여 건조시켰다. 미정제 생성물은 0-5% MeOH/DCM의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 표제 화합물 **74**(600 mg, 85%)를 흰색 고체로 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.6). $C_{24}H_{30}N_2O_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 410.51; 실측치: 411.08 (M+1).

[1054] *tert*-부틸 4-(2-(3-(하이드라진카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트(**75**)의 합성

[1055] EtOH(20 mL) 중 화합물 **74**(1.0 g, 2.43 mmol)의 교반 용액에 하이드라진 수화물(6 mL)을 첨가하고 반응물을 80 °C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득했고, 이를 DCM/n-헵탄으로 분쇄한 후 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **75**(600 mg, 60%)를 옅은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); $C_{23}H_{30}N_4O_3$ 에 대한 LCMS 계산치: 410.52; 실측치: 409.01 (M-1).

[1056] *tert*-부틸 4-(2-(3-(2-((2-플루오로페닐)설폰닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)피페리딘-1-카르복실레이트(**76**)의 합성

[1057] 피리딘(3 mL) 중 화합물 **75**(300 mg, 0.73 mmol)의 교반 용액에 2-플루오로벤젠설폰닐 클로라이드(142 mg, 0.73 mmol)를 첨가하고 반응물을 80 °C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1N HCl로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **76**(230 mg, 미정제물)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6); $C_{29}H_{33}FN_4O_5S$ 에 대한 LCMS 계산치: 568.66; 실측치: 569.86 (M+1).

[1058] 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설폰노하이드라지드(**77**)의 합성

[1059] 0 °C에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **76**(230 mg, 0.40 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.3 mL, 4.04 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **77**(180 mg, TFA 염)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). $C_{26}H_{25}F_4N_4O_4S$ 에 대한 LCMS 계산치: 565.56; 실측치: 469.15 (유리 염기 M+1).

[1060] **합성 실시예 41**

[1061] N'-(3-(4-(1-아크틸로일피페리딘-4-일)피리딘-2-일)-5-메틸벤조일)-2-플루오로벤젠설폰노하이드라지드의 합성

[1062] 0 °C에서 DCM(4 mL) 중 **77**(60 mg, 0.11 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.04 mL, 0.30 mmol)에 이어, 아크틸로일 클로라이드(8.1 mg, 0.09 mmol)를 첨가했다. 반응물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(3.5 mg, 6.73%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[1063] **합성 실시예 42**

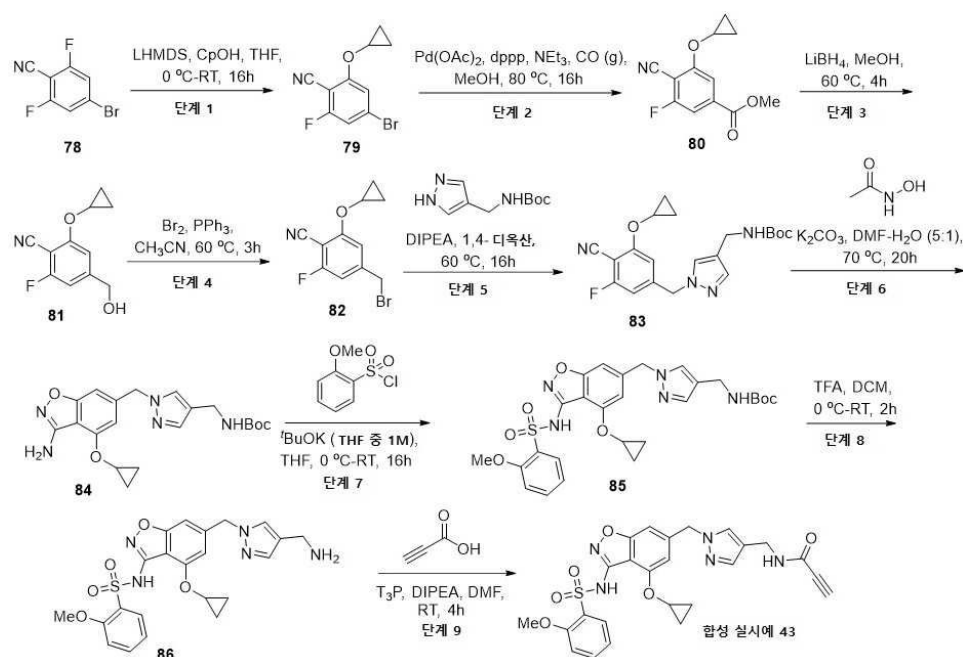
[1064] 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(1-(비닐설폰닐)피페리딘-4-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설폰노하이드라지드의 합성

[1065] 0 °C에서 THF(5 mL) 중 화합물 **77**(200 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 NaH[미네랄 오일 중 60% 분산액](42 mg, 1.05 mmol)를 첨가하고 내용물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반했다. 그 후, 에텐설폰닐 클로라이드(80 mg, 0.64 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 2.53%)을 흰색 고체로서 제공했다.

다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2); (분석 데이터는 표 1에 있음).

[1066] 합성 실시예 43

[1067] 반응식 24: *N*-((1-((4-사이클로프로폭시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성



[1068] 4-브로모-2-사이클로프로폭시-6-플루오로벤조니트릴(79)의 합성

[1069] 0°C에서 THF(50 mL) 중 사이클로프로판올(1.6 g, 27.64 mmol)의 교반 용액에 THF에 LHMDS를 용해한 1.0M 용액 (27.64 mL, 27.64 mmol)을 첨가하고 내용물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 이후, THF(5 mL)에 화합물 78(5 g, 23.04 mmol)을 미리 용해한 용액을 첨가하고, 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 천천히 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 키텅하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음 여과하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-70% EtOAc/헥산의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 79(2.5 g, 42.37%)를 얻은 노란색 액체로서 제공했다. TLC: 30% EtOAc/헥산(R_f : 0.4). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H); C₁₀H₇BrFNO에 대한 LCMS 계산치: 256.07; 실측치: 256.1 (M+1).

[1071] 메틸 4-시아노-3-사이클로프로폭시-5-플루오로벤조에이트(80)의 합성

[1072] MeOH(70 mL)에서 아르곤 퍼징된 화합물 79(2.8 g, 10.93 mmol)의 용액에 TEA(4.73 mL, 32.80 mmol)에 이어, Pd(OAc)₂(0.122 g, 0.54 mmol) 및 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판(0.45 g, 1.09 mmol)을 첨가했다. 반응물을 다시 아르곤으로 15분간 퍼징했다. 그 후, 결과적으로 생성된 반응 혼합물에 CO(g)를 충전하고 반응물을 강철 용기(steel bomb)에서 80°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물은 셀라이트 패드를 통해 여과했고 이를 에틸 아세테이트로 세척했다. 여과액을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 10-40% EtOAc/헥산 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 80(1.76 g, 68.71%)을 얻은 노란색 액체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥산(R_f : 0.4); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 0.81 (s, 2H); C₁₂H₁₀FNO₃에 대한 LCMS 계산치: 235.21; 실측치: 236.40 (M+1).

[1073] 2-사이클로프로폭시-6-플루오로-4-(하이드록시메틸)벤조니트릴(81)의 합성

[1074] 실온에서 THF(20 mL) 중 화합물 80(2 g, 8.50 mmol)의 교반 용액에 LiBH₄(0.56 g, 25.50 mmol)를 첨가하고 결

과적으로 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **81**(1.5 g, 미정제물)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 30% EtOAc/헵탄 (R_f : 0.35). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.77 (s, 2H); C₁₁H₁₆FN₂O에 대한 LCMS 계산치: 207.20; 실측치: 208.2 (M+1).

[1075] 4-(브로모메틸)-2-사이클로프로폭시-6-플루오로벤조니트릴(**82**)의 합성

[1076] 0℃에서 ACN(15 mL)에 화합물 **81**(1.5 g, 7.23 mmol)을 교반한 용액에 PPh₃(3.03 g, 11.58 mmol)에 이어, Br₂(0.61 mL, 12.00 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 20-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **82**(1.5 g, 76.9%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄 (R_f : 0.45). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.46 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.78 (s, 2H); C₁₁H₉BrFNO에 대한 LCMS 계산치: 270.10; 실측치: 269.7 (M-1).

[1077] tert-부틸 ((1-(4-시아노-3-사이클로프로폭시-5-플루오로벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**83**)의 합성

[1078] 실온에서 1,4-디옥산(15 mL)에 화합물 **82**(1.5 g, 5.55 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(1.93 mL, 11.10 mmol)에 이어, tert-부틸 ((1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(1.2 g, 6.10 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 30-40% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **83**(1.25 g, 58.41%)을 노란색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.5). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.72 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.74 (s, 2H); C₂₀H₂₃FN₄O₃에 대한 LCMS 계산치: 386.43; 실측치: 387.43 (M+1).

[1079] tert-부틸 ((1-((3-아미노-4-사이클로프로폭시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**84**)의 합성

[1080] 실온에서 DMF:H₂O의 6:1 혼합물(7 mL)에 화합물 **83**(1.1 g, 2.84 mmol)을 교반한 용액에 *N*-하이드록시 아세트아미드(0.64 g, 8.54 mmol)에 이어, K₂CO₃(1.97 g, 14.23 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 얼음물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 50-60% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **84**(0.90 g, 79.64%)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.30). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H); C₂₀H₂₅N₅O₄에 대한 LCMS 계산치: 399.45; 실측치: 400.02 (M+1).

[1081] tert부틸((1((4사이클로프로폭시3((2메톡시페닐) 설펜아미도) 벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 (**85**)의 합성

[1082] 0℃에서 THF(5 mL) 중 화합물 **84**(0.3 g, 0.75 mmol)의 교반 용액에 THF(2.25 mL, 2.25 mmol) 중 KO^tBu의 1.0*M* 용액에 이어 2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(0.31 g, 1.50 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물을 첨가하여 추출했다. 유기층

을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-60% EtOAc/헥탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **85**(0.180 g, 42.55%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc (R_f : 0.5). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.11 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, J = 6.8, Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 0.63 (s, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 569.63; 실측치: 570.8 (M+1).

[1083] *N*-(4-사이클로프로폭시-6-((4-((2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포아미드(**86**)의 합성

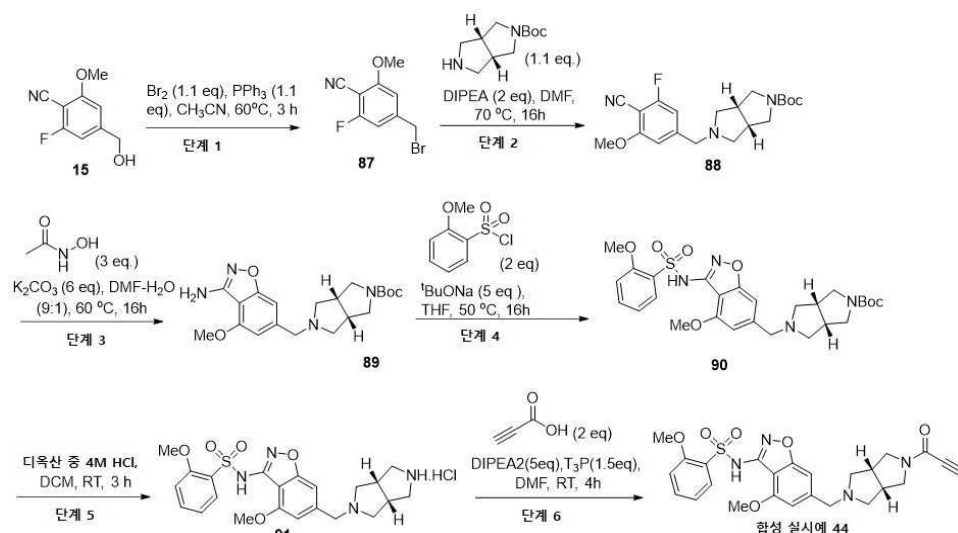
[1084] 0℃에서 DCM(3 mL) 중 화합물 **85**(0.15 g, 0.26 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.2 mL, 2.63 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 디에틸 에테르/헥탄으로 세척하여 표제 화합물 **86**(0.1 g, 80.8%)을 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM (R_f : 0.5). $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 469.52; 실측치: 470.4 (M+1).

[1085] *N*-((1-((4-사이클로프로폭시-3-((2-메톡시페닐)설포아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성

[1086] 0℃에서 DMF(2 mL) 중 화합물 **86**(100 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 DIPEA(0.1 mL, 0.63 mmol)에 이어, T_3P (87 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고 내용물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.3 mL)에 미리 용해한 프로피올산(17.6 mg, 0.25 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조한 다음, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(5 mg, 4.5%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1에 있음).

[1087] 합성 실시예 44

[1088] 반응식 25:
2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-(((3aR,6aS)-5-프로피올로일헥사하이드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성



[1089]

[1090] 4-(브로모메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴(**87**)의 합성

[1091] 0℃에서 ACN(15 mL) 중 2-플루오로-4-(하이드록시메틸)-6-메톡시벤조니트릴 **15**(3 g, 16.54 mmol)의 교반 용액에 PPh_3 (6.94 g, 26.46 mmol)에 이어, Br_2 (1.34 mL, 26.46 mmol)을 첨가했다. 반응물을 60℃에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염

수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 20-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **87**(3 g, 74.62%)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄 (Rf: 0.45). $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrFN}$ 에 대한 LCMS 계산치: 242.97; 실측치: 244.7 (M+2).

[1092] tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질) 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(**88**)의 합성

[1093] \$\$실온에서 DMF(5 mL) 중 4-(브로모메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴 **87**(0.5 g, 2.048 mmol)의 교반 용액에 tert-부틸 (3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 **87**(0.478 g, 2.25 mmol)에 이어, DIPEA(1.14 mL, 4.09 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후 (TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 얼음물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **88**(0.550 g, 71.52%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 90% EtOAc/헵탄(Rf: 0.40). ^1H NMR은 복잡하며 위치이성질체 혼합물을 나타낸다. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$ 에 대한 LCMS 계산치: 375.20; 실측치: 376.42(M+1)

[1094] tert-부틸 (3aR,6aS)-5-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸) 헥사하이드로피롤로[3,4-c] 피롤-2(1H)-카르복실레이트(**89**)의 합성

[1095] DMF:H₂O(20 mL, 18:2) 혼합물에 tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질) 헥사하이드로피롤로[3,4-c] 피롤-2(1H)-카르복실레이트 **88**(0.85 g, 2.26 mmol)의 화합물을 실온에서 교반한 용액에 N-하이드록시 아세트아미드(0.4 g, 6.79 mmol)에 이어, K_2CO_3 (1.87 g, 13.56 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 미정제 화합물은 DCM 중 1-5% MeOH의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피(230-400 메시 실리카)로 정제하여 표제 화합물 **89**(800 mg, 92%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.40). $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 388.21; 실측치: 389.4(M+1)

[1096] tert-부틸 (3aR,6aS)-5-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(**90**)의 합성

[1097] 실온에서 THF(1.5 mL) 중 tert-부틸 (3aR,6aS)-5-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 **89**(0.15 g, 0.386 mmol)의 교반 용액에 tBuONa(0.186 g, 1.93 mmol)을 첨가하고 15분간 교반한 다음 3-메톡시벤젠설폰일 클로라이드(0.159 g, 0.772 mmol)를 첨가했다. 반응물을 50°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 5% 메탄올/DCM/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **90**(0.2 g, 93.02%)을 옅은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: EtOAc/헵탄(Rf: 0.50). $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 558.21; 실측치: 559.02 (M+1)

[1098] N-(6-(((3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드 염산염(**91**)의 합성

[1099] 0°C에서 DCM(5 mL) 중 tert-부틸 (3aR,6aS)-5-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 **90**(0.8 g, 1.43 mmol)의 교반 용액에 1,4-디옥산(5 mL) 중 4M HCl을 첨가했다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **91**(0.690 g, 97.45%, HCl 염)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 494.14; 실측치: NA(M+1). 염은 임의의 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

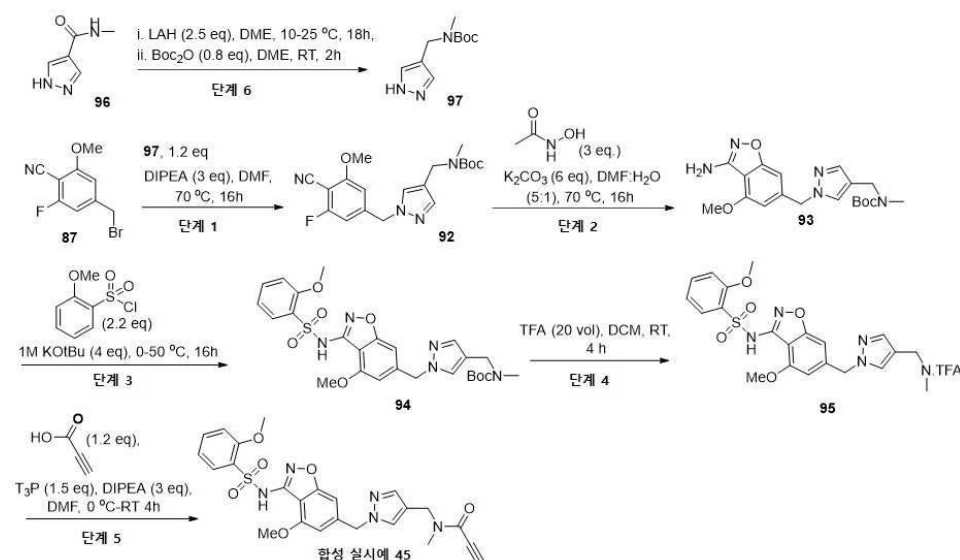
[1100] 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(((3aR,6aS)-5-프로피올로일헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[1101] 0°C에서 DMF(1 mL)에 N-(6-(((3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드 염산염 **91**(0.2 g, 0.404 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.176 mL, 1.01 mmol), T_3P (0.192 g, 0.606 mmol)에 이어 프로피올산(56 mg, 0.808 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 고체를 얻었

다. 미정제물을 5%-10%의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 얻었고, 이를 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(55 mg, 26.6%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

합성 실시예 45

반응식 26: N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N-메틸프로피올아미드의 합성



tert-부틸 ((1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(92)의 합성

실온에서 DMF(12 mL)에 4-(브로모메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴 87(1.2 g, 4.916 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(2.57 mL, 14.75 mmol)를 첨가하고 10분간 교반한 다음 tert-부틸 ((1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 97(1.2 g, 5.89 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 0-50% EtOAc/헥산의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피(100-200 메시)로 정제하여 표제 화합물 92(0.6 g, 33.33%)를 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥산(Rf: 0.30) C₁₉H₂₃FN₄O₃에 대한 LCMS 계산치: 374.18; 실측치: 375.3.

tert-부틸 ((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)(메틸)카르바메이트(93)의 합성

DMF:H₂O(5 mL, 5:1) 용액에 tert-부틸 ((1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-일) 메틸)(메틸)카르바메이트 92(0.5 g, 1.33 mmol)를 실온에서 교반한 용액에 N-하이드록실 아세트아미드(0.35 g, 3.99 mmol)와 K₂CO₃(1.1 g, 7.98 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물과 에틸 아세테이트로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 tert-부틸 ((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)(메틸)카르바메이트 93(0.4 g, 77.36%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥산(Rf: 0.20). C₁₉H₂₅N₅O₄에 대한 LCMS 계산치: 387.19; 실측치: 388.4(M+1).

tert-부틸 ((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트(94)의 합성

0°C에서 THF(3 mL) 중 tert-부틸 ((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 93(0.33 g, 0.851 mmol)의 교반 용액에 THF 중 1.0M KOtBu 용액(3.4 mL, 3.406 mmol)에 이어, 2-메톡시벤젠설폰일 클로라이드(386 mg, 1.87 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 쉐킷하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 100% EtOAc/헥산의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시

(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **94**(0.130 g, 27.42%)를 회백색 고체로 제공했다. TLC: 70% EtOAc(Rf: 0.5). C₂₆H₃₁N₅O₇S에 대한 LCMS 계산치: 557.19; 실측치: 558.5(M+1).

[1111] 2,2,2-트리플루오로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)-N-메틸아세트아미드(**95**)

[1112] 0℃에서 DCM(5 mL)에 tert-부틸((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)(메틸)카르바메이트 **94**(13 mg, 0.233 mmol)를 교반한 용액에 TFA(0.52 mL)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **95**(100 mg, 94%)를 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). C₂₃H₂₂F₃N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 553.12; 실측치: 458.0(M+1). 이는 임의의 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

[1113] N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)-N-메틸프로피올아미드의 합성

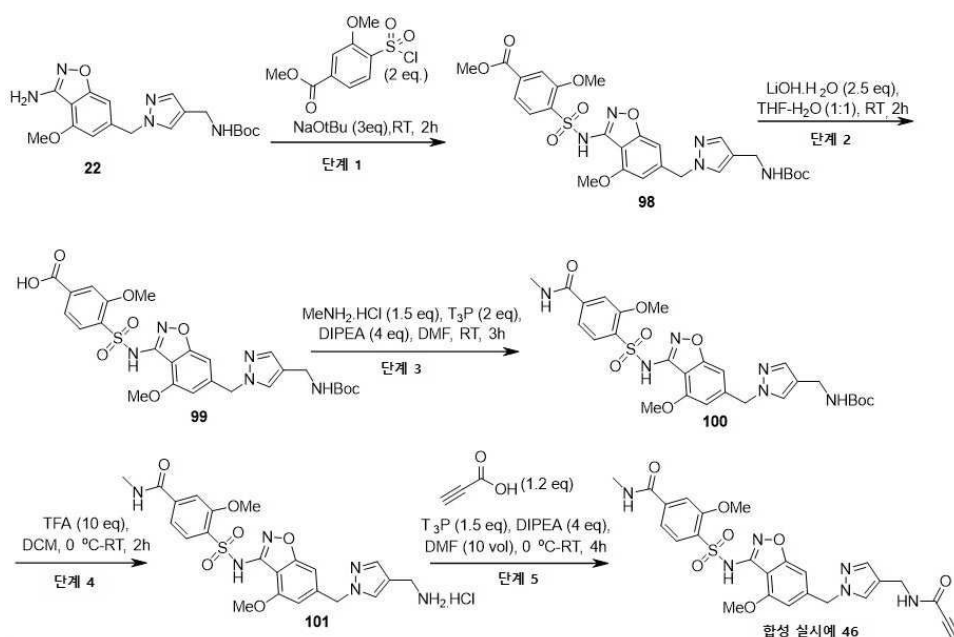
[1114] 0℃에서 DMF(1 mL)에 2,2,2-트리플루오로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)-N-메틸아세트아미드 **95**(90 mg, 0.162 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.08 mL, 0.487 mmol), EtOAc 중 T₃P 50% 용액(77 mg, 0.243 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 미리 용해한 프로피올산(13.6 mg, 0.194 mmol) 용액을 적하하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(39 mg, 85%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조). TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.4). C₂₄H₂₃N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 509.14; 실측치 510.1(M+1) (분석 데이터는 표 1 참조).

[1115] tert-부틸 ((1H-피라졸-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (**97**)의 합성

[1116] -10℃에서 DMF(10 mL)에 N-메틸-1H-피라졸-4-카르복사미드 **96**(2 g, 15.98 mmol)을 교반한 용액에 LAH(1.5 g, 39.95 mmol)를 첨가했다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 20% NaOH(100 mL)로 켄칭하고 DCM(20 mL)으로 희석했다. 유기층을 수집하고 (Boc)₂O(2.78 mL, 12.78 mmol)를 적하하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(230-400 메시)로 정제하여 표제 화합물 **97**(1.2 g, 35.6%)을 제공했다. TLC: 20% EA/헵탄(Rf: 0.3). C₁₀H₁₇N₃O₂에 대한 LCMS 계산치: 211.13; 실측치: 212.60(M+1).

[1117] **합성 실시예 46**

[1118] 반응식 27: -(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸) 벤조[d]이속사졸-3-일) 설파모일)-N-메틸벤즈아미드의 합성



[1119]

[1120]

메틸 4-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐) 아미노) 메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일) 설파모일)-3-메톡시벤조에이트(98)

[1121]

THF(3 mL) 중 *tert*-부틸 ((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 22(200 mg, 0.535 mmol)의 교반 용액에 NaOtBu(154 mg, 1.605 mmol)에 이어, 메틸 4-(클로로설파모일)-3-메톡시벤조에이트(283 mg, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 채칭한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 98(92 mg, 28.57%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 100 EtOAc(R_f: 0.6). C27H31N5O9S에 대한 LCMS 계산치: 601.18; 실측치: 602.5(M+1).

[1122]

4-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)-3-메톡시벤조산(99)의 합성

[1123]

THF-H₂O(1.6 mL, 1:1) 용액에 메틸 4-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)-3-메톡시벤조에이트 98(80 mg, 0.132 mmol)를 교반한 용액에 LiOH·H₂O(13.96 mg, 0.332 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 세척했다. 수성 층을 1N HCl(pH = 5)로 중화하고 10% MeOH/DCM으로 추출했다. 유기 층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 미정제 표제 화합물 99(70 mg, 89.74%)를 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.2) C26H29N5O9S에 대한 LCMS 계산치: 587.17; 실측치: 589.08(M+1).

[1124]

tert-부틸 ((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시-4-(메틸카르바모일) 페닐) 설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(100)의 합성

[1125]

0 °C에서 DMF (2 mL)에 4-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐) 아미노) 메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일) 설파모일)-3-메톡시벤조산 99 (60 mg, 0.1021 mmol)를 교반한 용액에 메틸아민 염산염 (10.34 mg, 0.153 mmol), DIPEA (0.071 mL, 0.408 mmol), 그 다음 EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.129 mL, 0.204 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 채칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 화합물 100(70 mg, 미정제물)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). C27H32N6O8S에 대한 LCMS 계산치: 600.20; 실측치: 601.8(M+1) 미정제 화합물은 임의의 정제 없이 다음 반응에 사용했다.

[1126]

4-(N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)-3-메톡시-N-메틸벤

즈아미드 염산염(**101**)의 합성

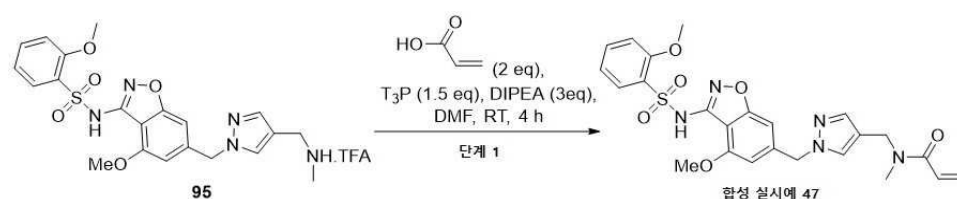
[1127] DCM(1 mL)에 tert-부틸 ((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시-4-(메틸카르바모일) 페닐) 설펜아미도) 벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸) 카르바메이트 **100**(70 mg, 0.1165 mmol)을 0℃에서 교반한 용액에 TFA(0.094 mL, 1.165 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔과 공증류하여 표제 화합물 **101**(72 mg, 미정제물,)을 갈색 오일로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.3). C₂₂H₂₅C₁N₆O₆S에 대한 LCMS 계산치: 536.12; 실측치: 501.50(M+1).

[1128] 3-메톡시-4-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜아미드)-N-메틸벤즈아미드의 합성

[1129] 0℃에서 DMF(1 mL)에 4-(N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설펜아미드)-3-메톡시-N-메틸벤즈아미드 염산염 **101**(50 mg, 0.093 mmol)을 교반한 용액에 프로피올산(7.8 mg, 0.111 mmol)에 이어, DIPEA(0.064 mL, 0.372 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 10분간 교반하고, T₃P(44 mg, 0.139 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(7 mg, 13.7%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1130] 합성 실시예 47

[1131] 반응식 28: N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설펜아미도) 벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N-메틸아크릴아미드의 합성



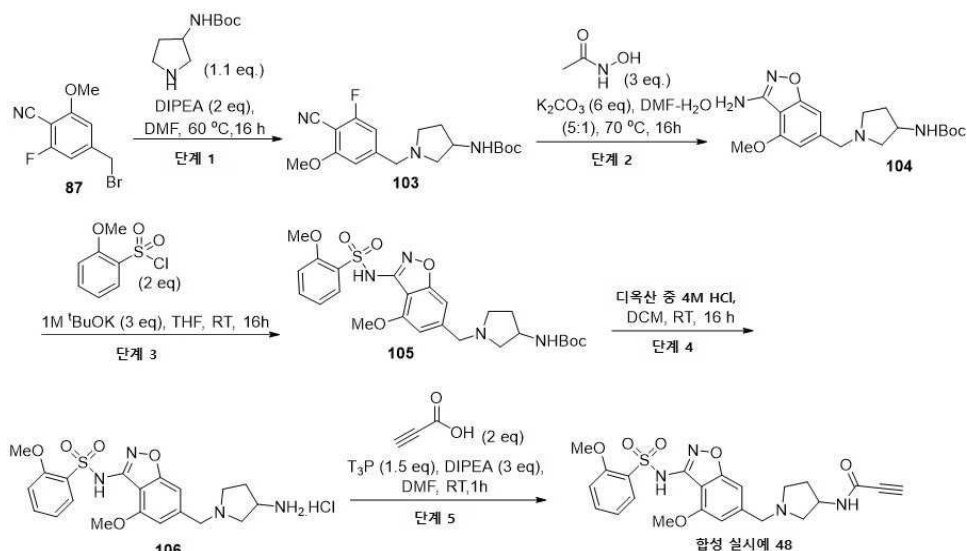
[1132]

[1133] N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설펜아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-N-메틸아크릴아미드의 합성

[1134] 0℃에서 DMF(1 mL)에 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-((메틸(2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설펜아미드 **95**(0.100 g, 0.180 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.094 mL, 0.54 mmol) 및 EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.114 mL, 0.270 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, DMF(0.3 mL)에 미리 용해한 아크릴산 용액(25 mg, 0.360 mmol)을 적하하여 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(32 mg, 34.78%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조)

[1135] 합성 실시예 48

[1136] 반응식 29: N-(1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설펜아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)프로피올아미드의 합성



[1137]

[1138]

[1139]

tert-부틸 (1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트(**103**)의 합성

실온에서 DMF(10 mL)에 4-(브로모메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴 **87**(1.5 g, 6.14 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(2.14 mL, 12.28 mmol)에 이어 tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트(1.25 g, 6.76 mmol)를 첨가했다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 가열했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 얼음물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **103**(1 g, 46.72%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(Rf: 0.5). C₁₈H₂₄FN₃O₃에 대한 LCMS 계산치: 349.18; 실측치: 350.4(M+1).

[1140]

[1141]

tert-부틸 (1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트(**104**)의 합성

실온에서 DMF:H₂O(7 mL, 6:1)에 tert-부틸 (1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)피롤리딘-3-일)카르바메이트 **103**(1 g, 2.86 mmol)을 교반한 용액에 N-하이드록시 아세트아미드(0.644 g, 8.59 mmol)에 이어 K₂CO₃(2.37 g, 17.16 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 70% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **104**(600 mg, 58.25%)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(Rf: 0.50); C₁₈H₂₆N₄O₄에 대한 LCMS 계산치: 362.20; 실측치: 363.02(M+1).

[1142]

tert-부틸 (1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트(**105**)의 합성

[1143]

0℃에서 THF(6 mL)에 tert-부틸 (1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 **104**(0.6 g, 1.65 mmol)를 교반한 용액에 THF 중 K₂CO₃ 1M 용액(5.0 mL, 4.96 mmol)에 이어, 3-메톡시벤젠설폰아미드 클로라이드(0.681 g, 3.31 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 70-80% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피(230-400 메시)로 정제하여 표제 화합물 **105**(300 mg, 34.09%)를 흰색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5); C₂₅H₃₂N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 532.20; 실측치: 533.02(M+1)

[1144]

N-(6-((3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시 벤젠설폰아미드 염산염(**106**)의 합성

[1145]

0℃에서 DCM(3 mL)에 tert-부틸(1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)카르바메이트 **105**(0.3 g, 0.563 mmol)를 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(3 mL)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 생성물을 디에틸 에테르와 헵탄으로 세척하여 표제 화합물 **106**(250 mg, 90%)을 얻은 갈색 반고체로서 제공했다.

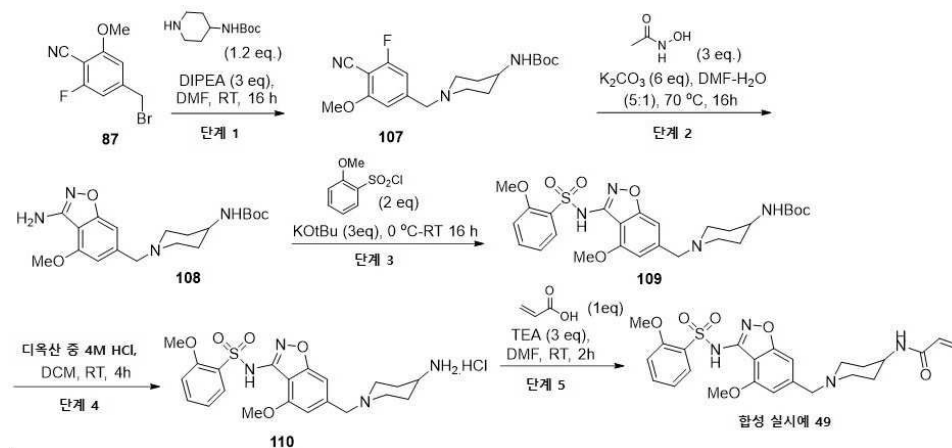
TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). C₂₂H₂₄F₃N₄O₆S에 대한 LCMS 계산치: 529.14; 실측치: 432.08(유리 염기 +1).

[1146] N-(1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-일)프로피올아미드의 합성

[1147] 0℃에서 DMF(1 mL)에 N-(6-((3-아미노피롤리딘-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드 염산염 **106**(35 mg, 0.066 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.034 mL, 0.198 mmol), EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.062 mL, 0.099 mmol)에 이어, 프로피올산(9.2 mg, 0.132 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 얼음물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 후, 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(5 mg, 15.62%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.6). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1148] 합성 실시예 49

[1149] 반응식 30: N-(1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)아크릴아미드의 합성



[1150]

[1151] tert-부틸 (1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)피페리딘-4-일)카르바메이트 (**107**)의 합성

[1152] 0℃에서 DMF (10 mL)에 4-(브로모메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴 **87** (1 g, 4.09 mmol)을 교반한 용액에 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (0.984 g, 4.915)와 DIPEA (2.14 mL, 12.27 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 20-40% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 **107**(850 mg, 57.43%)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4): C₁₉H₂₆N₄O₄에 대한 LCMS 계산치: 363.20; 실측치: 364.0(M+1).

[1153] tert-부틸 (1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)피페리딘-4-일)카르바메이트(**108**)의 합성

[1154] 실온에서 DMF:H₂O(10.5 mL, 6:1) 용액에 화합물 tert-부틸 (1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)피페리딘-4-일)카르바메이트 **107**(0.3 g, 0.825 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(0.684 g, 4.95 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 N-하이드록실 아세트아미드(0.185 g, 2.475 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석한 다음, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 10-70% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **108**(290 mg, 93.54%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.50); C₁₉H₂₈N₄O₄에 대한 LCMS 계산치: 376.21; 실측치: 377.4(M+1).

[1155] tert-부틸 (1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)카르바메이트(**109**)의 합성

[1156] 0℃에서 THF(5 mL)에 화합물 tert-부틸 (1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)카르바메이트 **108**(0.5 g, 1.328 mmol)을 교반한 용액에 THF 중 KOtBu 1.0M(3.98 mL, 3.98 mmol)에 이어 2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(0.548 g, 2.656 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-5% MeOH/DCM의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **109**(0.250 g, 34.4%)를 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(Rf: 0.45); C26H34N4O7S에 대한 LCMS 계산치: 546.21; 실측치: 547.5(M+1).

[1157] N(6((4아미노피페리딘-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이소자졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포나미드 염산염(**110**)의 합성

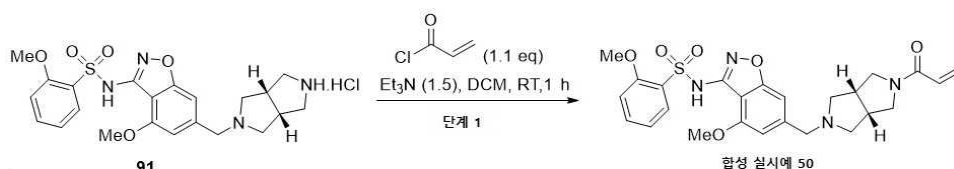
[1158] 0℃에서 DCM(5 mL)에 화합물 tert-부틸(1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)카르바메이트 **109**(0.250 g, 0.4573 mmol)를 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(2.5 mL)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **110**(240 mg, 100%)을 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). C₂₁H₂₇C₁N₄O₅S에 대한 LCMS 계산치; 482.14; 실측치: 447.0(유리 얹기 +1).

[1159] N-(1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-일)아크릴아미드의 합성

[1160] 0°C에서 DCM(4 mL)에 N-(6-((4-아미노피페리딘-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드 염산염 **110**(0.100 mg, 0.207 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.087 mL, 0.621 mmol)와 아크릴로일 클로라이드(15 mg, 0.207 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 키텁하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(15 mg, 13.3%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). C₂₄H₂₈N₄O₆S에 대한 LCMS 계산치: 500.17; 실측치: 501.5(M+1). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1161] 합성 실시예 50

[1162] 반응식 31: N-(6-(((3aR,6aS)-5-아크릴로일헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이소속사줄-3-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드의 합성



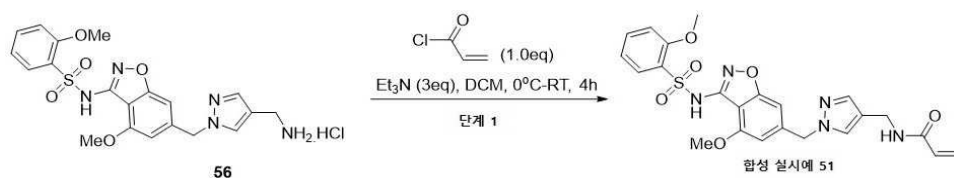
[1163]

[1164] N-(6-(((3aR,6aS)-5-아크릴로일헥사하이드로피콜로[3,4-c]피콜-2(1H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤제설폰아미드의 합성

[1165] 0℃에서 DMF(1 mL)에 N-(6-(((3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포나미드 염산염 **91**(0.1 g, 0.202 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.0425 mL, 0.303 mmol)와 아크틸로일 클로라이드(20 mg, 0.222 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 생성물을 얻었다. 미정제물을 DCM에서 5-10% MeOH의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(8.5 mg, 8.09%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (표 1의 분석 데이터 참조).

[1166] 합성 실시예 51

[1167] 반응식 32: N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아크릴아미드의 합성



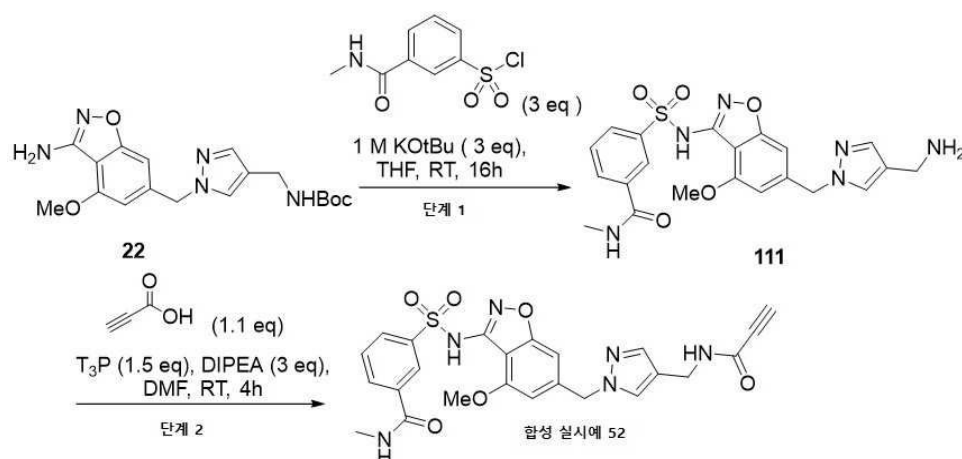
[1168]

[1169] N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아크릴아미드의 합성

[1170] 0℃에서 DCM(2 mL)에 N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포아미드 염산염 **56**(60 mg, 0.125 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.05 mL, 0.375 mmol) 및 DCM(0.6 mL) 중 아크릴로일 클로라이드(11 mg, 0.125 mmol) 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(8 mg, 12.90%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1171] **합성 실시예 52**

[1172] 반응식 33: 3-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸) 벤조[d]이속사졸-3-일) 설포닐)-N-메틸벤즈아미드의 합성



[1173]

[1174] 3-(N-(6-((4-(아미노메틸)-1H피라졸1일)메틸)4메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설포모일)-N-메틸 벤즈아미드(**111**)의 합성

[1175] 0℃에서 THF(5 mL)에 tert-부틸((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 **22**(100 mg, 0.267 mmol)를 교반한 용액에 THF 중 KOtBu의 1.0M 용액(0.8 mL 0.8034 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분간 교반한 다음 3-(메틸 카르바모일) 벤젠 설포닐 클로라이드(187 mg, 0.801 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-60% EtOAc/헥산의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **111**(110 mg, 88%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc(Rf: 0.5). C₂₁H₂₂N₆O₅S에 대한 LCMS 계산치: 470.14; 실측치: 471.8(M+1).

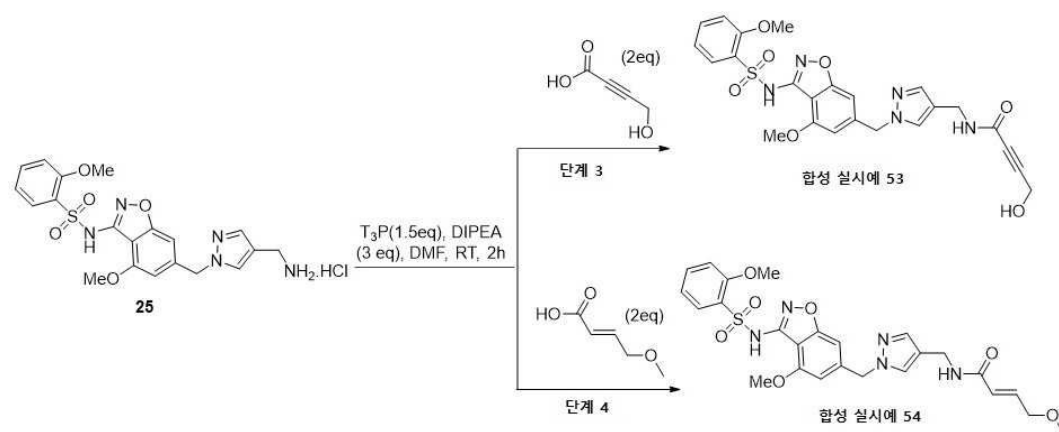
[1176] 3-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)벤조[d]이속사졸-3-일) 설포닐)-N-메틸벤즈아미드의 합성

[1177] 0℃에서 DMF(1.5 mL)에 3-(N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일) 설포모일)-N-메틸 벤즈아미드 **111**(110 mg, 0.233 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(122 mg, 0.699 mmol), T₃P(111 mg, 0.349 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반했다. 그 후, T₃P(0.304 g, 0.95 mmol)에 미리 용해한 프로피올산(44.6 mg, 0.63 mmol) 용액을 적하하여 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(5.5 mg, 3.3%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.2). C₂₄H₂₂N₆O₆S에 대한 LCMS 계산치: 522.13; 실측치: 523.47(M-1). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1178] **합성 실시예 53 및 54**

[1179] 반응식 34: 4-하이드록시-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포아미도) 벤조[디]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피

라졸-4-일)메틸)부트-2-인아미드의 합성 및 (E)-4-메톡시-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포나미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)부트-2-엔아미드의 합성



[1180]

[1181]

4-하이드록시-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포나미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)부트-2-인아미드의 합성

[1182]

0℃에서 DMF(1 mL)에 N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포나미드 염산염 **25**(0.1 g, 0.208 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.11 mL, 0.626 mmol), EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.198 mL, 0.312 mmol)에 이어, 4-하이드록시부트-2-인 산(41 mg, 0.416 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(20 mg, 18.34%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.6). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1183]

(E)-4-메톡시-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포나미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)부트-2-엔아미드의 합성

[1184]

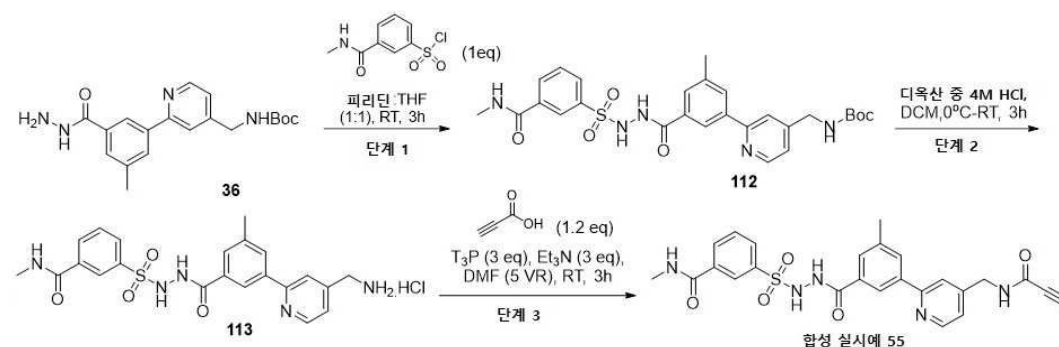
0℃에서 DMF(1 mL)에 N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포나미드 염산염 **25**(0.1 g, 0.208 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.11 mL, 0.626 mmol), EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.198 mL, 0.312 mmol)에 이어, (E)-4-메톡시부트-2-엔 산(48 mg, 0.416 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(22.5 mg, 18.86%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.6). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1185]

합성 실시예 55

[1186]

반응식 35: N-메틸-3-[[[3-메틸-5-[4-[(프로프-2-이노일아미노)메틸]-2-피리딜]벤조일]아미노]설포모일]벤즈아미드의 합성



[1187]

[1188]

tert-부틸 N-[[2-[3-메틸-5-[[[3-(메틸카르바모일)페닐]설포닐아미노]카르바모일]페닐]-4-피리딜]메틸]카르바메이트(**112**)의 합성

[1189]

실온에서 THF:피리딘(10 mL, 1:1)에 tert-부틸 ((2-(3-(하이드라진카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)카르바메이트 **36**(0.25 g, 0.701 mmol)을 교반한 용액에 3-(메틸카르바모일)벤젠설포닐 클로라이드(163 mg, 0.701

mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1N HCl로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-48% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **112**(220 mg, 56.70%)를 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(Rf: 0.4); C27H31N5O6S에 대한 LCMS 계산치: 553.20; 실측치: 554.01(M+1).

[1190] 3-((2-(3-(4-(아미노메틸)피리딘-2-일)-5-메틸벤조일)하이드라진일)설포닐)-N-메틸벤즈아미드 염산염(**113**)의 합성

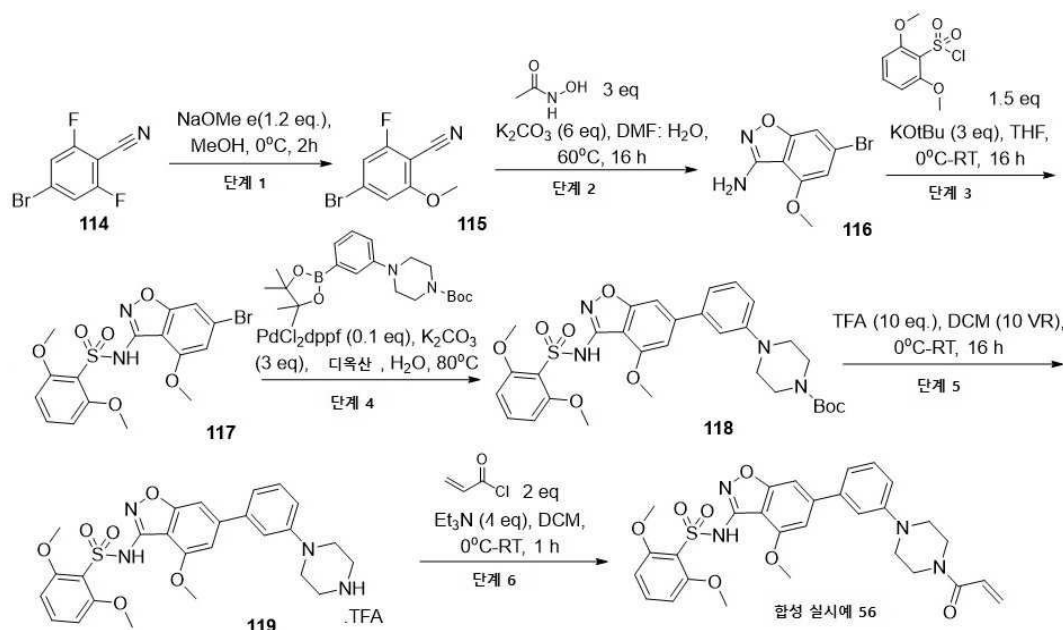
[1191] 0°C에서 DCM(3.4 mL)에 tert-부틸 ((2-(3-메틸-5-(2-((3-(메틸카르바모일)페닐)설포닐)하이드라진-1-카르보닐)페닐)피리딘-4-일)메틸)카르바메이트 **112**(170 mg, 0.307 mmol)를 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(1.7 mL)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 디에틸 에테르와 헵탄으로 세척하여 표제 화합물 **113**(0.130 g, HCl 염)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). C20H22C1N5O5S에 대한 LCMS 계산치: 489.12; 실측치: 454.08(유리 염기 +1).

[1192] N-메틸-3-[[[3-메틸-5-[4-[(프로프-2-이노일아미노)메틸]-2-피리딜]벤조일]아미노]설포모일]벤즈아미드의 합성

[1193] 0°C에서 DMF(1 mL)에 3-((2-(3-(4-(아미노메틸)피리딘-2-일)-5-메틸벤조일)하이드라진일)설포닐)-N-메틸벤즈아미드 염산염 **113**(80 mg, 0.163 mmol)을 교반한 용액에 Et_3N (0.068 mL, 0.489 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 15분간 교반한 다음 프로피올산(13 mg, 0.195 mmol) 및 EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.311 mL, 0.489 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(23 mg, 28.04%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1194] 합성 실시예 56

[1195] 반응식 36: N-(6-(3-(4-아크릴로일피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이소자졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포아미드의 합성



[1196]

[1197] 4-브로모-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴(**115**)의 합성

[1198] MeOH(500 mL)에 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴 **114**(50 mg, 229.35 mmol)를 교반한 용액에 NaOMe(14.86 g, 275.22 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 30°C에서 감압 농축하여 표제 화합물 **115**(55 g, 미정제물)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 100 EtOAc(Rf: 0.6). C8H5BrFN0에 대한

LCMS 계산치: 228.95; 실측치: 229.5(M+1). 미정제 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[1199] 6-브로모-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-아민(**116**)의 합성

[1200] 실온에서 DMF:H₂O(7 mL)의 6:1 혼합물에 4-브로모-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴 **115**(15 g, 65.20 mmol)를 교반한 용액에 N-하이드록시 아세트아미드(14.68 g, 195.61 mmol)에 이어 K₂CO₃(27 g, 195.6 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 70% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **116**(7 g, 44.19%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(Rf: 0.50); C₈H₇BrN₂O₂에 대한 LCMS 계산치: 241.97; 실측치: 242.02(M+1).

[1201] N-(6-브로모-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드(**117**)의 합성

[1202] THF(10 mL)에 6-브로모-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-아민 **116**(1 g, 4.11 mmol)을 교반한 용액에 NaOtPn(1.18 g, 12.34 mmol)에 이어 2,6-디메톡시벤젠설포닐 클로라이드(3.40 g, 14.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 **117**(1 g, 54.94%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 100 EtOAc(Rf: 0.6). C₁₆H₁₅BrN₂O₆S에 대한 LCMS 계산치: 441.98; 실측치: 442.5(M+1).

[1203] tert-부틸 4-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐) 설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (**118**)의 합성

[1204] 1,4-디옥산:H₂O의 2:1 혼합물(9 mL)에 N-(6-브로모-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드 **117** (200 mg, 0.451 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (210 mg, 0.541 mmol)를 교반한 용액에 K₂CO₃(0.187 g, 1.353 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음, Pd(dppf)Cl₂(33 mg, 0.0451 mmol)를 첨가하고 5분 동안 다시 탈기했다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 패드에서 여과한 다음 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **118**(180 mg, 64.05%)을 옅은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 40% EtOAc/헵탄(Rf: 0.4). C₃₁H₃₆N₄O₈S에 대한 LCMS 계산치: 624.23; 실측치: 625.02(M+1).

[1205] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-414-피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드(**119**)의 합성

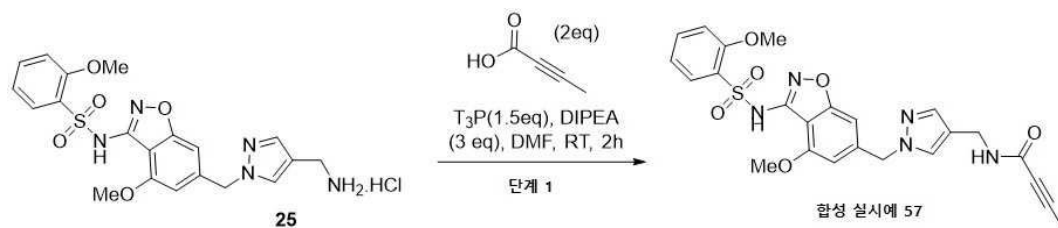
[1206] 0℃에서 DCM(2 mL)에 tert-부틸 4-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 **118**(150 mg, 0.240 mmol)을 교반한 용액에 TFA(0.185 mL, 2.401 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔과 함께 공증류하여 표제 화합물 **119**(120 mg, 미정제 TFA 염)를 갈색 오일로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.3). C₂₈H₂₈F₃N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 621.16; 실측치: 525.50(유리 염기 +1).

[1207] N-(6-(3-(4-아크릴로일피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드의 합성

[1208] 0℃에서 DMF(2 mL)에 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-414-피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드 **119**(120 mg, 0.193 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.101 mL, 0.579 mmol), 아크릴로일 클로라이드(20 mg, 0.231 mmol)에 이어, EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.184 mL, 0.289 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(8.9 mg, 8%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

[1209] 합성 실시예 57

[1210] 반응식 37: N-[[1-[[4-메톡시-3-[(2-메톡시페닐) 설포나미노]-1,2-벤조사졸-6-일] 메틸] 피라졸-4-일] 메틸] 부트-2-인아미드의 합성



[1211]

[1212]

N-[[1-[[4-메톡시-3-[(2-메톡시페닐)설포닐아미노]-1,2-벤즈사졸-6-일]메틸]피라졸-4-일]메틸]부트-2-인아미드의 합성

[1213]

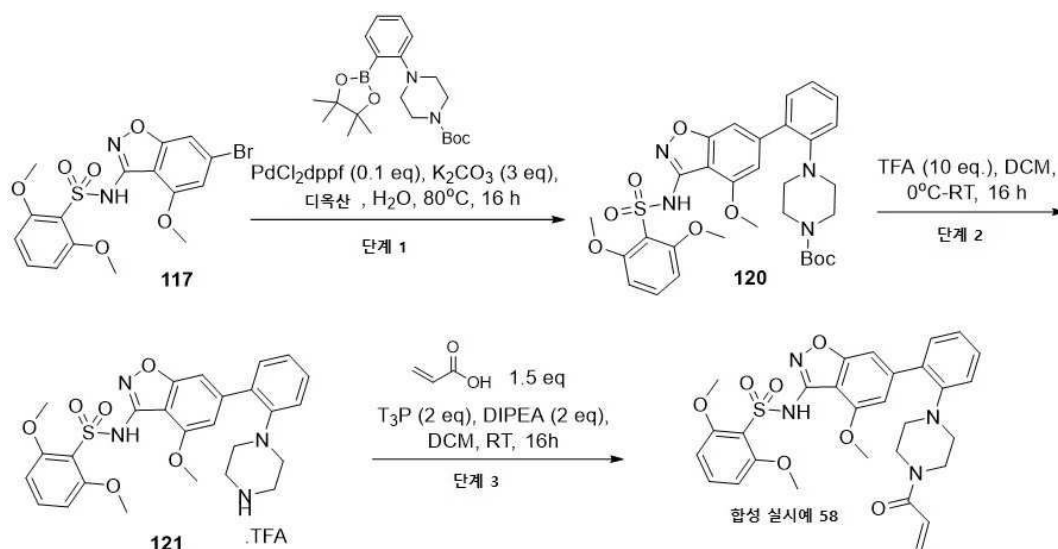
0℃에서 DMF(1 mL)에 N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포나미드 염산염 **25**(0.1 g, 0.208 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.11 mL, 0.626 mmol), EtOAc 중 T3P 50% 용액(0.198 mL, 0.312 mmol)에 이어, 부트-2-인 산(35 mg, 0.416 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(20 mg, 18.86%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.6). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1214]

합성 실시예 58

[1215]

반응식 38: N-(6-(2-(4-아크릴로일피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드의 합성



[1216]

[1217]

tert-부틸 4-(2-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(**120**)의 합성

[1218]

1,4-디옥산:H₂O의 2:1 혼합물(9 mL)에 N-(6-브로모-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드 **117** (200 mg, 0.451 mmol) 및 tert-부틸 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (210 mg, 0.541 mmol)를 교반한 용액에 K₂CO₃ (0.187 g, 1.353 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음 Pd(dppf)Cl₂(33 mg, 0.0451 mmol)를 첨가하고 5분 동안 다시 탈기했다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여과액을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 10-50% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **120**(220 mg, 72.36 %)을 옅은 노란색 고체로서 제공했다.

[1219]

2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-4H-피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드(**121**)의 합성

[1220]

0℃에서 DCM(2 mL)에 tert-부틸 4-(2-(3-((2,6-디메톡시페닐)

설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 **120**(150 mg, 0.240 mmol)을 교반한 용액에 TFA(0.185 mL, 2.401 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔과 함께 공증류하여 표제 화합물 **121**(200 mg, 미정제 TFA 염)을 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.3). C₂₈H₂₈F₃N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 621.16; 실측치: 525.50(유리염기 +1).

[1221] N-(6-(2-(4-아크릴로일피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드의 합성

[1222] 0℃에서 DMF(2 mL)에 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(4-(2,2-트리플루오로아세틸)-414-피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드 **121**(100 mg, 0.160 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.083 mL, 0.48 mmol), 아크릴로일 클로라이드(14 mg, 0.193 mmol)에 이어 EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.152 mL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(3.6 mg, 3.87%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (표 1의 분석 데이터 참조).

[1223] **합성 실시예 59**

[1224] 반응식 39: 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(((3aR,6aS)-5-(비닐설폰일) 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-(1H)일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

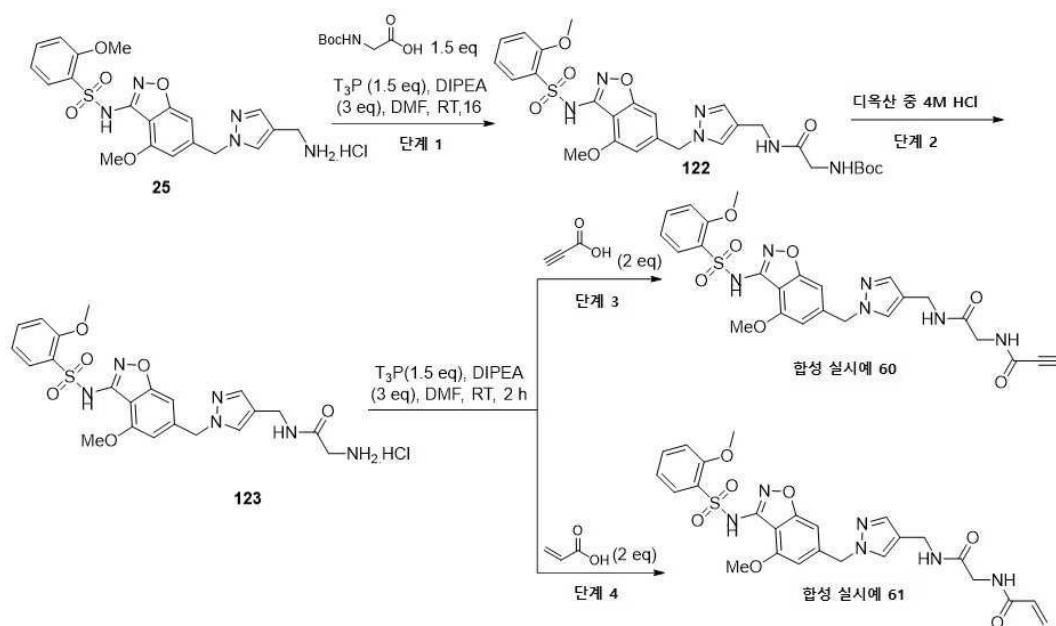


[1225]

[1226] 0℃에서 DMF(1 mL)에 N-(6-(((3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-(1H)-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드 염산염 **91**(0.1 g, 0.202 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.0425 mL, 0.303 mmol)에 이어, 에틸설폰일 클로라이드(51 mg, 0.404 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(1.85 mg, 1.68%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1227] **합성 실시예 60 및 61**

[1228] 반응식 40: N-(2-(((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)프로피올아미드의 합성 및 N-[2-[[1-[[4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)-1,2-벤조사졸-6-일]메틸]피라졸-4-일]메틸아미노]-2-옥소에틸]프로프-2-엔아미드의 합성



[1229]

[1230]

tert-부틸 (2-(((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설포닐아미도)벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트(**122**)의 합성

[1231]

0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **25**(0.12 g, 0.25 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.13 mL, 0.75 mmol) 및 (tert-부톡시카르보닐)글리신(29 mg, 0.16 mmol)에 이어, EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.1 mL, 0.16 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 수성 염화암모늄으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 농축하여 표제 화합물 **122**(0.110 g, 74.07%)를 흰색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). C₂₇H₃₂N₆O₈S에 대한 LCMS 계산치: 600.20; 실측치: 601.5(M+1).

[1232]

2-아미노-N-[[1-[[4-메톡시-3-[(2-메톡시페닐) 설포닐아미노]-1,2-벤족사졸-6-일] 메틸]피라졸-4-일] 메틸]아세트아미드;염산염(**123**)의 합성

[1233]

0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 **122**(0.110 g, 0.183 mmol)를 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(3 mL)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 디에틸 에테르로 분쇄하고 감압 하에 건조하여 표제 화합물 **123**(150 mg, HCl 염)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 15% MeOH/DCM(R_f: 0.3); C₂₂H₂₅C₁N₆O₆S에 대한 LCMS 계산치:536.12; 실측치:501.8(유리염기 M+1).

[1234]

N-(2-(((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포닐아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)프로피올아미드의 합성

[1235]

0℃에서 DMF(1 mL)에 2-아미노-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포닐아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸]아세트아미드 염산염 **123**(60 mg, 0.11 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.058 mL, 0.33 mmol)에 이어, EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.1 mL, 0.165 mmol), 프로피올산(15 mg, 0.22 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(4 mg, 6.55%)을 흰색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1236]

N-[2-[[1-[[4-메톡시-3-[(2-메톡시페닐)설포닐아미노]-1,2-벤족사졸-6-일]메틸]피라졸-4-일]메틸아미노]-2-옥소-에틸]프로프-2-엔아미드의 합성

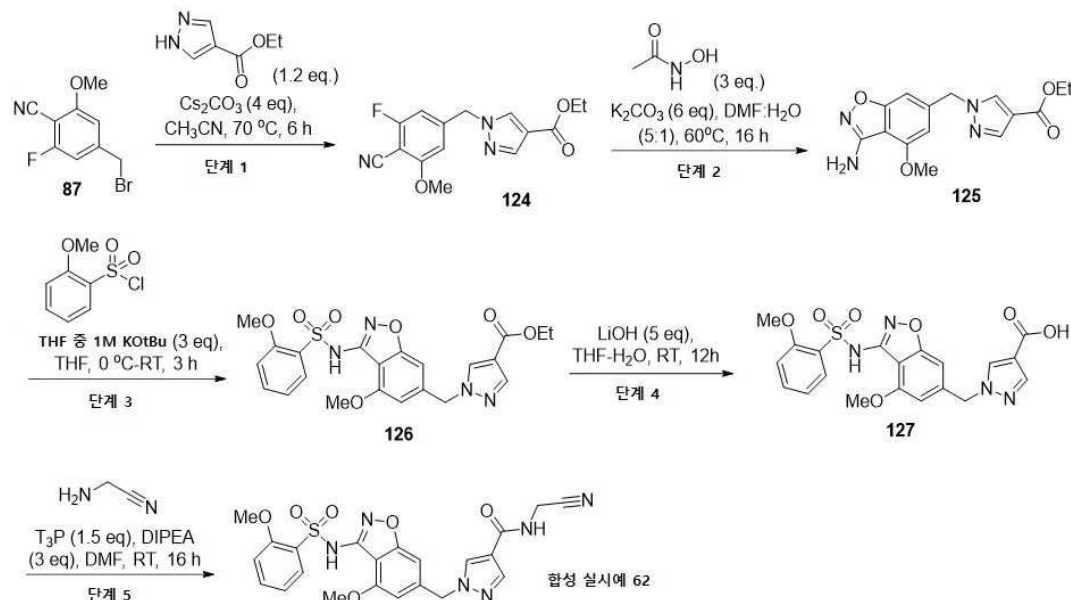
[1237]

0℃에서 DMF(1 mL)에 2-아미노-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설포닐아미도) 벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸] 아세트아미드 염산염 **123**(60 mg, 0.11 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.058 mL, 0.33 mmol)에 이어 EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.1 mL, 0.165 mmol) 및 아크릴산(15 mg, 0.22 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. TLC로 완료를 모니터링한 후, 반응 혼합물을 감압 하에

농축하고, 이를 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(13.2 mg, 21.63%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1238] **합성 실시예 62**

[1239] 반응식 41: N-(시아노메틸)-1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드의 합성



[1240]

[1241] 에틸 1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(124)의 합성

[1242] 실온에서 아세트니트릴(5 mL)에 4-(브로모메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴 87(1 g, 4.01 mmol)을 교반한 용액에 Cs₂CO₃(5.2 g, 16.04 mmol)에 이어 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트(0.674 g, 4.81 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 70 °C에서 6시간 동안 가열했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-70% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 124(800 mg, 45.4%)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.45). C₁₅H₁₄FN₃O₃에 대한 LCMS 계산치: 303.10; 실측치: 304.08(M+1).

[1243] 에틸 1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(125)의 합성

[1244] 실온에서 DMF:H₂O(6 mL)의 5:1 혼합물에 에틸 1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 124(800 mg, 2.63 mmol)를 교반한 용액에 아세트하이드록삼산(59 mg, 7.91 mmol)에 이어 K₂CO₃(2.18 g, 15.78 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60 °C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 30-50% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 125(800 g, 95.9%)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.40). C₁₅H₁₆N₄O₄에 대한 LCMS 계산치: 316.12; 실측치: 317.02(M+1).

[1245] 에틸 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트(126)의 합성

[1246] 0 °C에서 THF(5 mL)에 에틸 1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 125(0.800 g, 2.52 mmol)를 교반한 용액에 THF 중 1M tBuOK(7.5 mL, 7.58 mmol)에 이어, 2-메톡시벤질설폰닐 클로라이드(0.52 g, 3.02 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-60% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 126(300 mg, 24.39%)를 갈색 고체로 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf:

0.35). C22H22N4O7S에 대한 LCMS 계산치: 486.12; 실측치: 487.03(M+1).

[1247]

1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사줄-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산(**127**)의 합성

[1248]

0℃에서 THF-H₂O (5:1)의 혼합물(6 mL)에 화합물 에틸 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사줄-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 **126** (150 mg, 0.308 mmol)을 교반한 용액에 LiOH·H₂O(64 mg, 1.54 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물은 1N HCl로 ~pH 7.0으로 중화했고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 3-5% MeOH/DCM의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **127**(6 mg, 11.36%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.5). C₂₀H₁₈N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 458.09; 실측치: 459.5(M+1).

[1249]

N-(시아노메틸)-1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사줄-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드의 합성

[1250]

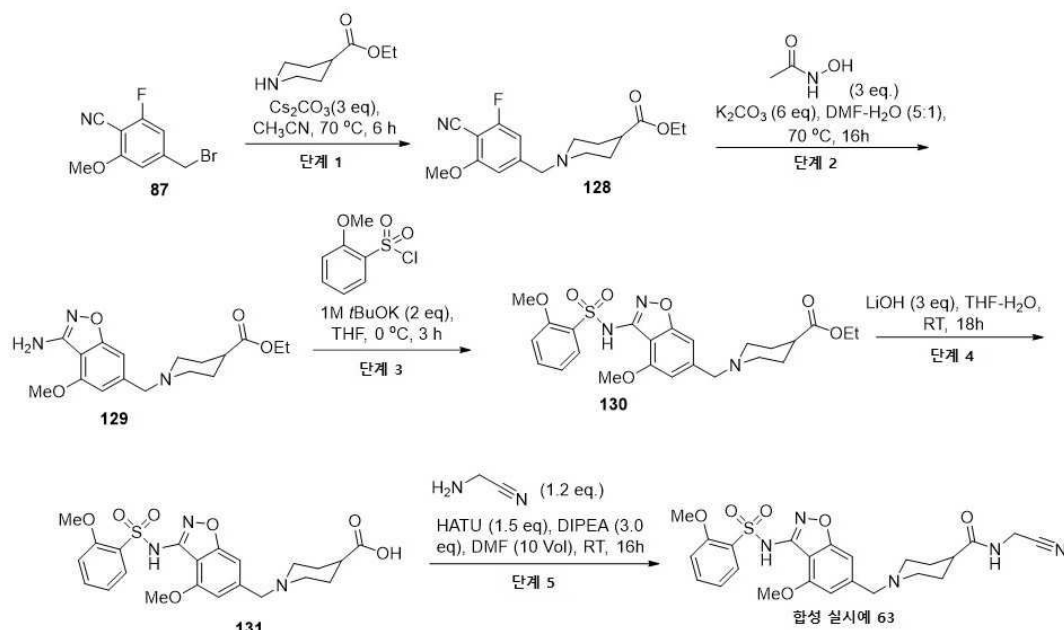
0℃에서 DMF(2 mL)에 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사줄-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 **127**(60 mg, 0.130 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.068 mL, 0.39 mmol), DMF(0.5 mL)에 미리 용해한 2-아미노아세트나이트릴(17 mg, 0.156 mmol) 용액에 이어, HATU(74 mg, 0.195 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(15 mg, 23.43%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5)(표 1의 분석 데이터 참조)

[1251]

합성 실시예 63

[1252]

반응식 42: N-(시아노메틸)-1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사줄-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드의 합성



[1253]

[1254]

에틸 1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)피페리딘-4-카르복실레이트(**128**)의 합성

[1255]

실온에서 아세트나이트릴(5 mL)에 4-(브로모메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조나이트릴 **87**(0.2 g, 0.819 mmol)을 교반한 용액에 Cs_2CO_3 (0.8 g, 2.45 mmol)에 이어, 에틸 1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-카르복실레이트(0.231 g, 0.982 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 가열했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 열음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-70% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비-플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **128**(0.180 g, 68.70%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.45). C₁₇H₂₁NF₂O₃에 대한 LCMS 계산치: 320.15; 실측치: 321.02(M+1).

[1256] 에틸 1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트(129)의 합성

[1257] 실온에서 DMF:H₂O의 6:1 혼합물(7 mL)에 화합물 에틸 1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)피페리딘-4-카복실레이트 **128**(0.18 g, 0.56 mmol)을 교반한 용액에 아세트하이드록삼산(0.126 g, 1.68 mmol)에 이어, K₂CO₃(0.465 g, 3.37 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 30-60% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **129**(0.150 g, 80.21%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄 (R_f: 0.40). C₁₇H₂₃N₃O₄에 대한 LCMS 계산치: 333.17; 실험치: 334.05(M+1).

[1258] 에틸 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트(130)의 합성

[1259] 0℃에서 THF(3 mL)에 에틸 1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트 **129**(0.150 g, 0.449 mmol)를 교반한 용액에 THF 중 tBuOK 1M(0.9 mL, 0.899 mmol)에 이어, 2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(185 mg, 0.898 mmol)를 첨가하고 반응물을 0℃에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물을 첨가하여 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 40-60% EtOAc/헥산의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **130**(120 mg, 54.09%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헥산(Rf: 0.35). C₂₄H₂₉N₃O₇S에 대한 LCMS 계산치: 503.17; 실측치: 504.03(M+1).

[1260] 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복실산(131)의 합성

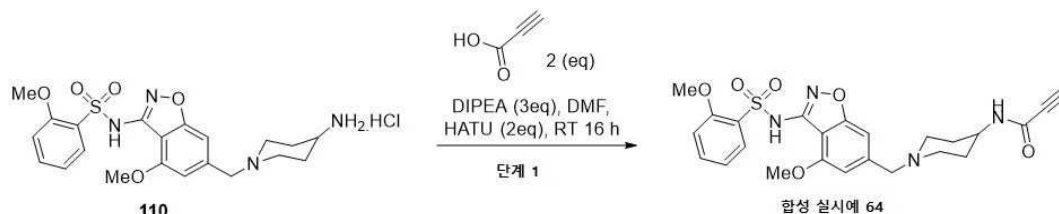
[1261] 0℃에서 THF-H₂O 혼합물(5:1)(6 mL)에 에틸 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복실레이트 **130**(120 mg, 0.238 mmol)을 교반한 용액에 LiOH·H₂O (30 mg, 0.714 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1N HCl로 ~pH 7.0으로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 3-5% MeOH/DCM의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **131**(100 mg, 88.49%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.5). C₂₂H₂₅N₃O₇S에 대한 LCMS 계산치: 475.14; 실측치: 476.05(M+1).

[1262] N-(시아노메틸)-1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포아미도)벤조[d]이소사졸-6-일)메틸)피페리딘-4-카르복사미드의 합성

[1263] 0℃에서 DMF(2 mL)에 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이소자졸-6-일)페틸)피페리딘-4-카르복실산 **131**(100 mg, 0.210 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.11 mL, 0.630 mmol), DMF(0.5 mL)에 미리 용해된 2-아미노아세토니트릴(14 mg, 0.252 mmol) 용액에 이어, HATU(119 mg, 0.315 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(8.5 mg, 23.43%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5)(분석 데이터는 표 1 참조).

[1264] 합성 실시예 64

[1265] 반응식 43: N-(1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설펜아미도) 벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸) 피페리딘-4-일) 프로피올아미드의 합성

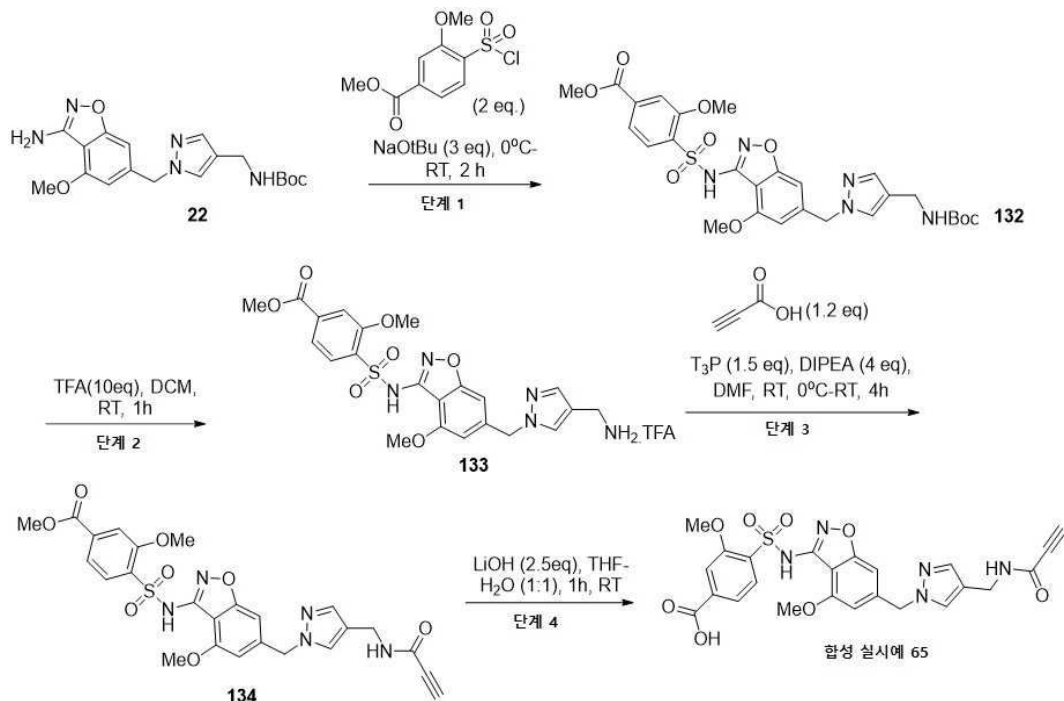


[1267] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 N-[6-[(4-아미노-1-피페리디)메틸]-4-메톡시-1,2-벤즈사졸-3-일]-2-메톡시-벤젠설폰아미드 **110**(50 mg, 0.103 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.054 mL, 0.310 mmol) 및 DMF(0.5 mL)에 미리 용해한 프로피올산(14 mg, 0.206 mmol) 용액에 이어, HATU(78 mg, 0.206 mmol)를 추가했다. 반응물을 실온에서 16

시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(15 mg, 29.41%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM (Rf: 0.5) C24H26N4O6S에 대한 LCMS 계산치: 498.16; 실측치: 499.2(M+1). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1268] 합성 실시예 65

[1269] 반응식 44: 3-메톡시-4-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)벤조산의 합성



[1270] 메틸 4-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)-3-메톡시벤조에이트(**132**)의 합성

[1272] 0°C에서 THF(3 mL)에 tert-부틸((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 **22**(200 mg, 0.5356 mmol)를 교반한 용액에 NaOtBu(154 mg, 1.6068 mmol)에 이어, 메틸 4-(클로로설포닐)-3-메톡시벤조에이트(283 mg, 1.0712 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후 (TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **132**(180 g, 55.90 %)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(Rf: 0.5) C27H31N5O9S에 대한 LCMS 계산치: 601.18; 실측치: 602.5(M+1).

[1273] 메틸 3-메톡시-4-(N-(4-메톡시-6-((4-(((2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)벤조에이트(**133**)의 합성

[1274] 0°C에서 DCM(1 mL)에 화합물 메틸 4-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐) 아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)-3-메톡시벤조에이트 **132**(90 mg, 0.1495 mmol)를 교반한 용액에 TFA(0.12 mL, 1.49 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **133**(92 mg, 100%)을 제공했다. C24H23F3N5O8S에 대한 LCMS 계산치: 598.12; 실측치: 502.5(M+1).

[1275] 메틸-3-메톡시-4-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)벤조[d]이속사졸-3-일) 설파 모일)벤조에이트(**134**)의 합성

[1276] 0°C에서 DMF(1 mL)에 메틸 3-메톡시-4-(N-(4-메톡시-6-((4-(((2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)벤조에이트 **133**(80 mg, 0.133 mmol)을 교반한 용액에 프로피올산(11 mg, 0.160 mmol), DIPEA(0.09 mL, 0.532 mmol)에 이어, EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.126 g, 0.199 mmol)

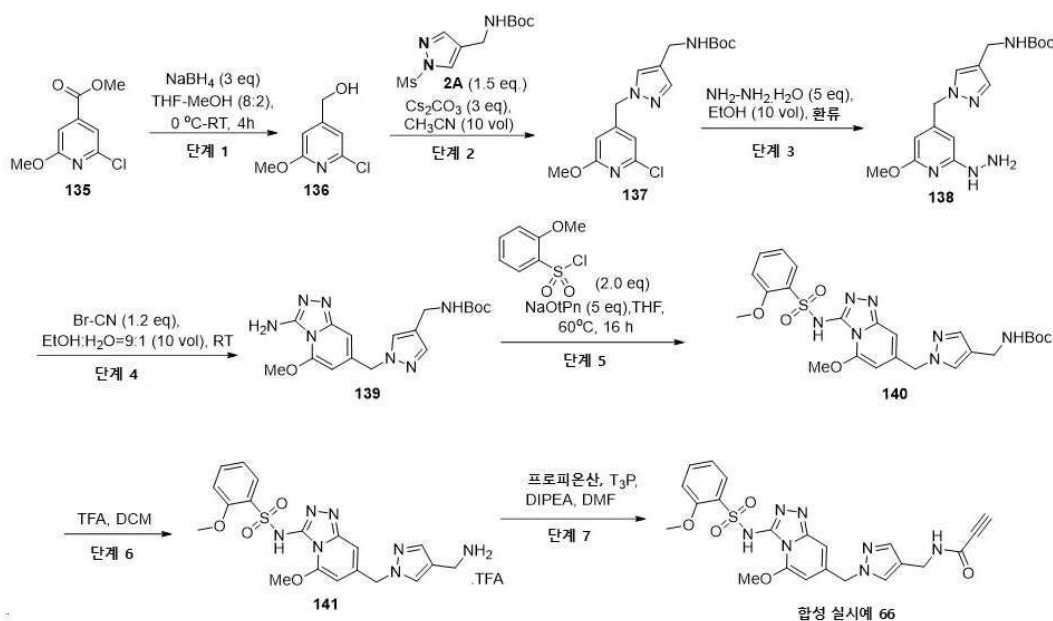
을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **134**(45 mg, 미정제물)를 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.4) $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 553.13; 실측치: 554.8(M+1). 미정제 물질은 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[1277] 3-메톡시-4-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜아미도)벤조산의 합성

[1278] THF- H_2O 의 1:1 혼합물(2 mL)에 메틸-3-메톡시-4-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설펜아미도)벤조에이트 **134**(45 mg, 0.0182 mmol)를 교반한 용액에 LiOH· H_2O (8.5 mg, 0.203 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 진행은 TLC로 모니터링했다. 반응 혼합물을 2N HCl로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC 정제로 정제하여 표제 화합물(6.2 mg, 14.41%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc/헵탄(Rf: 0.2)(분석 데이터는 표 1 참조).

[1279] 합성 실시예 66

[1280] 반응식 45: N-((1-((5-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설펜아미도)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성



[1281]

[1282] (2-클로로-6-메톡시피리딘-4-일)메탄올(**136**) 합성

[1283] 0°C에서 THF(50 mL)에 화합물 **135**(5 g, 29.00 mmol)를 교반한 용액에 NaBH_4 (1.6 g, 44.00 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1N HCl로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **136**(4.5 g, 88.93%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(Rf: 0.35). $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 173.02; 실측치: 172.8(M+1).

[1284] tert-부틸 ((1-((2-클로로-6-메톡시피리딘-4-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸) 카르바메이트 (**137**)의 합성

[1285] 0°C에서 ACN(50 mL)에 화합물 **136**(4.5 g, 25.91 mmol)을 교반한 용액에 Cs_2CO_3 (25.32 g, 77.73 mmol), tert-부틸 ((1-(메틸설포닐)-1H-피라졸-4-일) 메틸) 카르바메이트(8.5 g, 31.09 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물

137(2 g, 21.88%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 40% EtOAc/헵탄(Rf: 0.35). C₁₆H₂₁CIN₄O₃에 대한 LCMS 계산치: 352.13; 실측치: 353.9(M+1).

[1286] *tert*-부틸 ((1-((2-하이드라진일-6-메톡시피리딘-4-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 (**138**)의 합성

[1287] 0℃에서 EtOH (5 mL)에 화합물 **137** (0.5 g, 1.41 mmol)을 교반한 용액에 하이드라진 수화물 (0.1 mL, 2.12 mmol)을 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후 (TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **138** (0.3 g, 60.85%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 30% EtOAc/헵탄 (Rf: 0.35). C₁₆H₂₄N₆O₃에 대한 LCMS 계산치: 348.19; 실측치: 349.2(M+1).

[1288] *tert*-부틸 ((1-((3-아미노-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸) 카르바메이트 (**139**)의 합성

[1289] 실온에서 EtOH:H₂O(4:1)의 혼합물(5 mL)에 화합물 **138** (500 mg, 1.435 mmol)을 교반한 용액에 시아노젠 브로마이드(182 mg, 1.72 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **139**(260 mg, 48.59%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 40% EtOAc/헵탄(Rf: 0.3). C₁₇H₂₃N₇O₃에 대한 LCMS 계산치: 373.19; 실측치: 374.1(M+1).

[1290] *tert*-부틸 ((1-((5-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 (**140**)의 합성

[1291] THF (5 mL)에 화합물 **139** (260 mg, 0.696 mmol)를 교반한 용액에 나트륨 *tert*-펜톡사이드 (383 mg, 3.48 mmol)에 이어, 2-메톡시벤젠설폰일 클로라이드 (287 mg, 1.39 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후 (반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피 (중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 **140**(160 mg, 42.32%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.6). C₂₄H₂₉N₇O₆S에 대한 LCMS 계산치: 543.19; 실측치: 544.5(M+1).

[1292] 2-메톡시-N-(5-메톡시-7-((4-((2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)벤젠설폰아미드 (**141**)의 합성

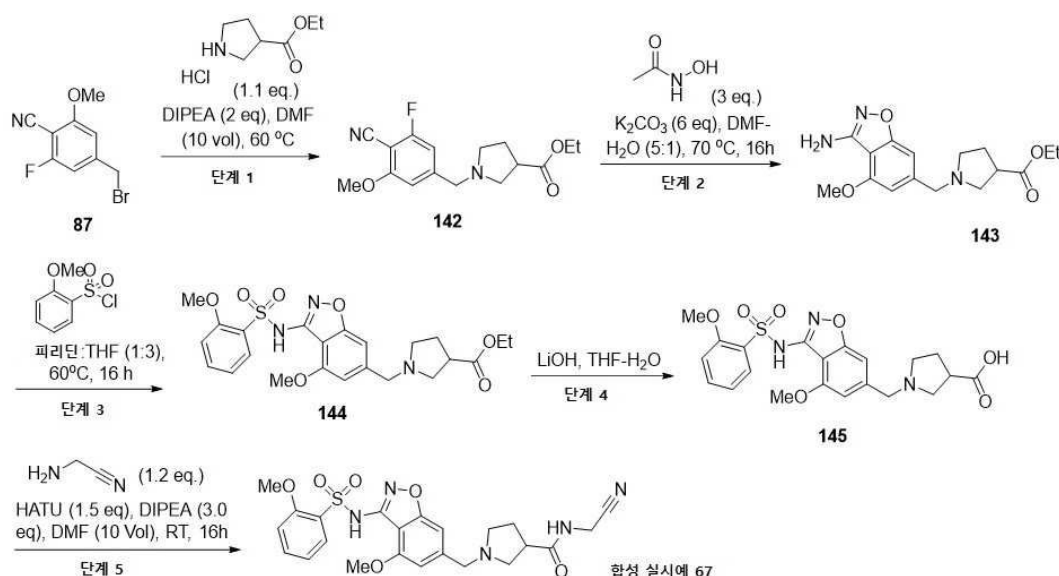
[1293] 실온에서 DCM(3 mL)에 화합물 **140**(70 mg, 0.129 mmol)을 교반한 용액에 TFA(0.2 mL, 1.29 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **141**(70 mg, TFA 염)을 갈색 액체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). C₂₁H₂₀F₃N₇O₅S에 대한 LCMS 계산치: 539.12; 실측치: NA.

[1294] N-((1-((5-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-7-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성

[1295] 실온에서 DMF(3 mL)에 화합물 **141**(70 mg, 0.129 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.067 mL, 0.389 mmol), EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.123 mL, 0.193 mmol)에 이어, 프로피올산(10 mg, 0.154 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 표제 화합물(14 mg, 21.87%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1296] **합성 실시예 67**

[1297] 반응식 46: N-(시아노메틸)-1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설폰아미도) 벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸) 피롤리딘-3-카르복사미드의 합성



[1298]

[1299]

에틸 1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)피롤리딘-3-카르복실레이트(**142**)의 합성

[1300]

실온에서 DMF(10 mL)에 4-(브로모메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴 **87**(1.5 g, 6.14 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(2.14 mL, 12.29 mmol)에 이어, 에틸 1-(12-클로라닐)피롤리딘-3-카르복실레이트(1.2 g, 6.75 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 가열했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **142**(1.3 g, 69.14%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(Rf: 0.5). C16H19FN2O3에 대한 LCMS 계산치: 306.14; 실측치: 307.4(M+1).

[1301]

에틸 1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트(**143**)의 합성

[1302]

실온에서 DMF:H₂O의 6:1 혼합물(7 mL)에 에틸 1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)피롤리딘-3-카르복실레이트 **142**(1.3 g, 4.24 mmol)를 교반한 용액에 N-하이드록시 아세트아미드(0.955 g, 12.73 mmol)에 이어, K₂CO₃(3.5 g, 25.44 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 70% EtOAc/헥탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **143**(600 mg, 46.15%)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(Rf: 0.50); C16H21N3O4에 대한 LCMS 계산치: 319.15; 실측치: 320.02(M+1).

[1303]

에틸 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트(**144**)의 합성

[1304]

실온에서 THF:피리딘의 혼합물(20 mL, 3:1)에 에틸 1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트 **143**(600 mg, 1.87 mmol)을 교반한 용액에 2-메톡시벤젠설폰일 클로라이드(465 mg, 2.25 mmol)를 첨가했다. 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1N HCl로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-48% EtOAc/헥탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **144**(300 mg, 61.11%)를 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헥탄(Rf: 0.4); C23H27N3O7S에 대한 LCMS 계산치: 489.16; 실측치: 490.01(M+1).

[1305]

1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복실산(**145**)

[1306]

에틸 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복실레이트 **144**(0.3 g, 0.612 mmol)를 THF-H₂O의 1:1 혼합물(5 mL)에 교반한 용액에 LiOH·H₂O(77 mg, 1.83 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 구연산으로 켄칭하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 콤비 플래시 크로마토그래피 10-15% MeOH/DCM으로 정제하여 표제 화합물 **145**(0.250 g, 88.65%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.2)

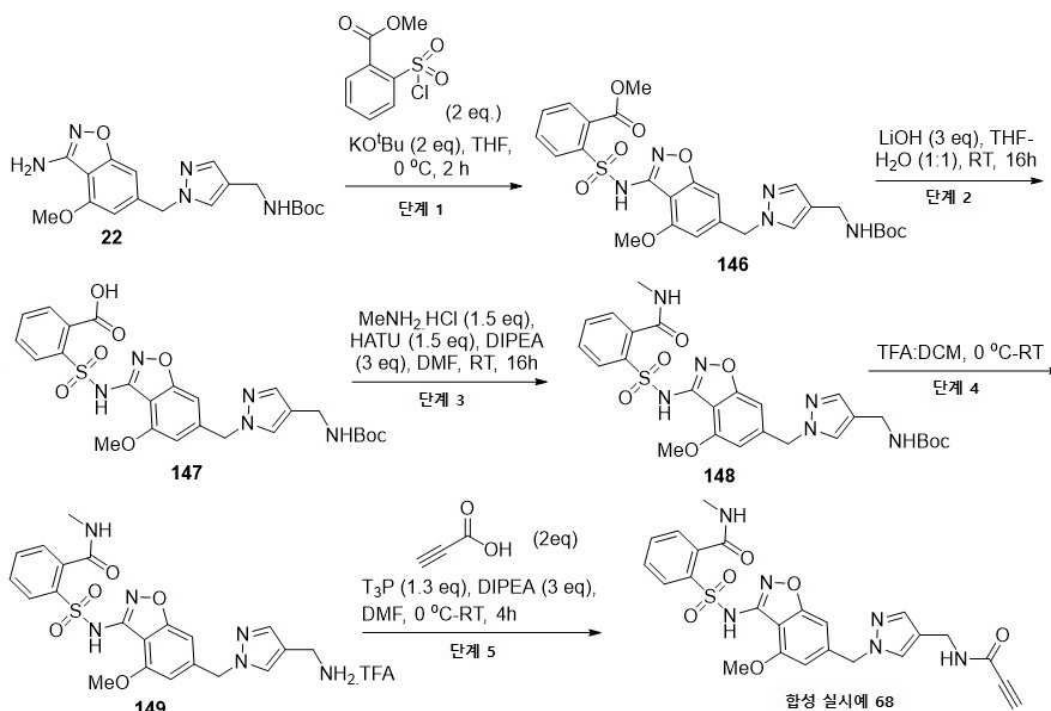
C21H23N3O7S에 대한 LCMS 계산치: 461.13; 실측치: 462.4(M+1).

[1307] N-(시아노메틸)-1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복사미드의 합성

[1308] 0℃에서 DMF(2 mL)에 1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)피롤리딘-3-카르복실산 **145**(50 mg, 0.108 mmol)를 교반한 용액에 2-아미노아세트니트릴(7 mg, 0.130 mmol), DIPEA(0.055 mL, 0.324 mmol)에 이어, HATU(123 mg, 0.324 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 콤비 플래시 크로마토그래피 10-15% EtOAc/헥탄을 사용하여 정제하여 표제 화합물(3 mg, 5.55%)을 회백색 고무질 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.6). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1309] 합성 실시예 68

[1310] 반응식 47: 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸) 벤조[d]이속사졸-3-일) 설펜모일)-N-메틸벤즈아미드의 합성



[1311]

[1312] 메틸 2-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐) 아미노) 메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일) 설펜모일) 벤조에이트 (**146**)의 합성

[1313] 0℃에서 THF (3 mL)에 tert-부틸 ((1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 **22** (0.5 g, 1.33 mmol)를 교반한 용액에 THF 중 1.0M KOtBu 용액(2.67 mL, 2.67 mmol)에 이어, 메틸 2-(클로로설포닐)벤조에이트(0.624 mg, 2.66 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 20-80% EtOAc/헥탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **146**(0.3 g, 27.42%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헥탄(Rf: 0.5). C26H29N5O8S에 대한 LCMS 계산치: 571.17; 실측치: 572.8(M+1).

[1314] 2-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조산(**147**)의 합성

[1315] THF-H₂O의 1:1 혼합물(2 mL)에 메틸 2-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐) 아미노) 메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설펜모일)벤조에이트 **146**(0.3 g, 0.52 mmol)을 교반한 용액에 LiOH·H₂O(66 mg, 1.57 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응의 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 구연산으로 켄칭하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을

콤비 플래시 크로마토그래피 10-15% MeOH/DCM으로 정제하여 표제 화합물 **147**(0.250 g, 85.61%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.2) C25H27N5O8S에 대한 LCMS 계산치: 557.16; 실측치: 558.4(M+1).

[1316] tert-부틸 ((1-((4-메톡시-3-((2-(메틸카르바모일)페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**148**)의 합성

[1317] 0℃에서 DMF(5 mL)에 2-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설폰아미도) 벤조산 **147**(0.15 g, 0.269 mmol)을 교반한 용액에 메틸아민 염산염(27 mg, 0.40 mmol), DIPEA(0.14 mL, 0.807 mmol)에 이어, HATU(153 mg, 0.403 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 콤비 플래시 크로마토그래피 10-15% EtOAc/헥산을 사용하여 정제하여 표제 화합물 **148**(0.12 g, 78.43%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.6). C26H30N6O7S에 대한 LCMS 계산치: 570.19; 실측치: 571.4(M+1).

[1318] 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(((2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설폰아미도)-N-메틸벤즈아미드(**149**)의 합성

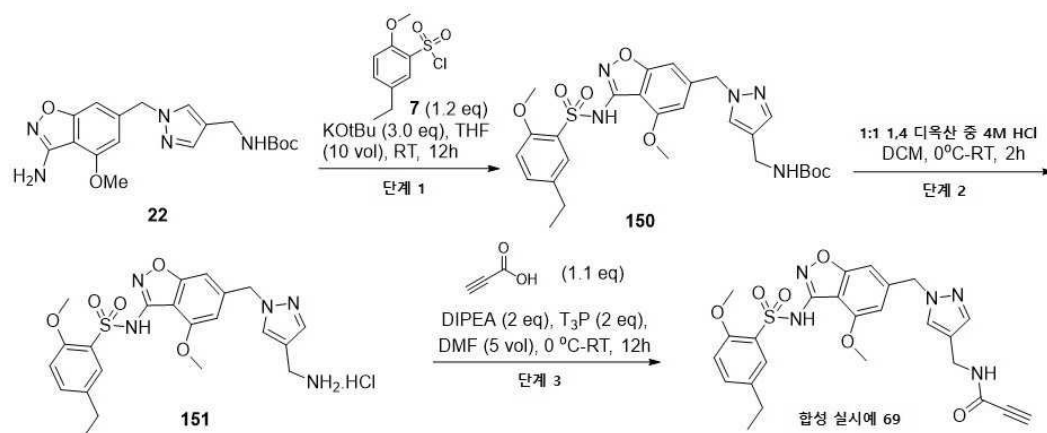
[1319] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **148**(0.2 g, 0.35 mmol)을 교반한 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **149**(70 mg, TFA 염)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). C23H22F3N6O6S에 대한 LCMS 계산치: 567.13; 실측치: 사용 불가. 이것은 임의의 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시켰다.

[1320] 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일) 메틸)벤조[d]이속사졸-3-일) 설폰아미도)-N-메틸벤즈아미드의 합성

[1321] 0℃에서 DMF(5 mL)에 2-(N-(4-메톡시-6-((4-(((2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설폰아미도)-N-메틸벤즈아미드 **149**(60 mg, 0.105 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.055 mL, 0.317 mmol)에 이어, T₃P(43 mg, 0.136 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 미리 용해한 프로피올산(14 mg, 0.21 mmol) 용액을 적하했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(20 mg, 36.36%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5); (표 1의 분석 데이터 참조).

[1322] 합성 실시예 69

[1323] 반응식 48:
N-((1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸) 프로피올아미드의 합성



[1324]

[1325] tert-부틸 ((1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**150**)의 합성

[1326] 0℃에서 THF (3 mL)에 화합물 **22** (0.150 g, 0.401 mmol)를 교반한 용액에 THF 중 tBuOK 1M (1.2 mL, 1.20 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설폰일 클로라이드 (185 mg, 0.898 mmol)를 첨가했다. 반응물을 0℃에서 3시

간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-60% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **150**(130 mg, 56.76%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.35). $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 571.21; 실측치: 578.03(M+1).

[1327] N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-5-에틸-2-메톡시벤젠설포나미드 염산염(**151**)의 합성

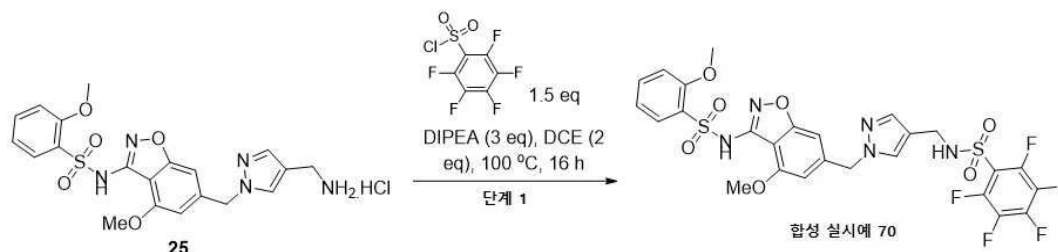
[1328] 0℃에서 DCM(2 mL)에 tert-부틸((1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐) 설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 **150**(130 mg, 0.227 mmol)을 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(2 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 유기 용매를 감압 하에 증발시키고, 수득한 잔류물을 DCM/헵탄으로 분쇄하여 **151**(100 mg, 염)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.3). $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 507.13; 실측치: 사용 불가.

[1329] N-((1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성

[1330] 0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 **151**(100 mg, 0.196 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.068 mL, 0.393 mmol), 프로피올산(15 mg, 0.215 mmol)에 이어, EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.249 mL, 0.392 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 수득한 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(14 mg, 13.46%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1331] 합성 실시예 70

[1332] 반응식 49: 2,3,4,5,6-펜타플루오로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포나미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)벤젠설포나미드의 합성

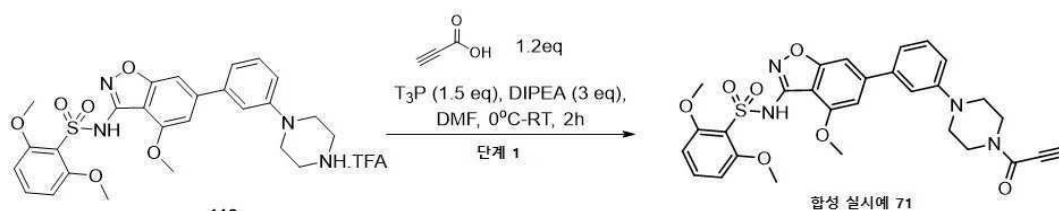


[1333] 2,3,4,5,6-펜타플루오로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포나미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)벤젠설포나미드의 합성

[1335] 0℃에서 DCE(2 mL)에 **25**(50 mg, 0.104 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.054 mL, 0.312 mmol)에 이어, 2,3,4,5,6-펜타플루오로벤젠설포닐 클로라이드(41 mg, 0.156 mmol)를 첨가했다. 반응물을 100℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(11.2 mg, 16%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1336] 합성 실시예 71

[1337] 반응식 50: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1338]

[1339]

2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1340]

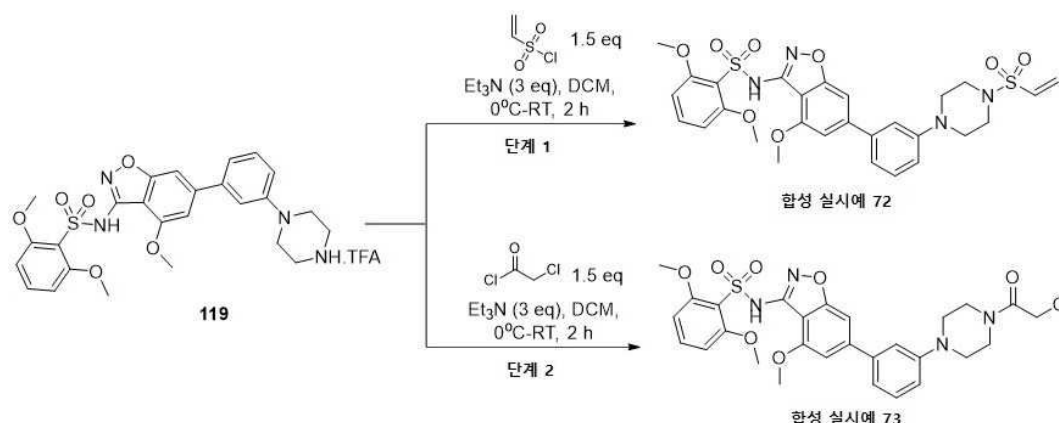
0°C에서 DMF(2 mL)에 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-4H-피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드 **119**(120 mg, 0.193 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.101 mL, 0.579 mmol), 프로피올산(16 mg, 0.231 mmol)에 이어, EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.184 mL, 0.289 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(26 mg, 23.42%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1341]

합성 실시예 72 및 73

[1342]

반응식 51: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-(비닐설포닐)피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드 및 N-(6-(3-(4-(2-클로로아세틸)피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드의 합성



[1343]

[1344]

2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-(비닐설포닐)피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1345]

0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 **119**(0.12 g, 0.193 mmol)를 교반한 용액에 TEA(0.081 mL, 0.579 mmol)에 이어, 에텐 설포닐 클로라이드(36 mg, 0.289 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 얻었다. 미정제물은 DCM 중 5%-10% MeOH의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었고, 이를 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(10 mg, 8.47%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1346]

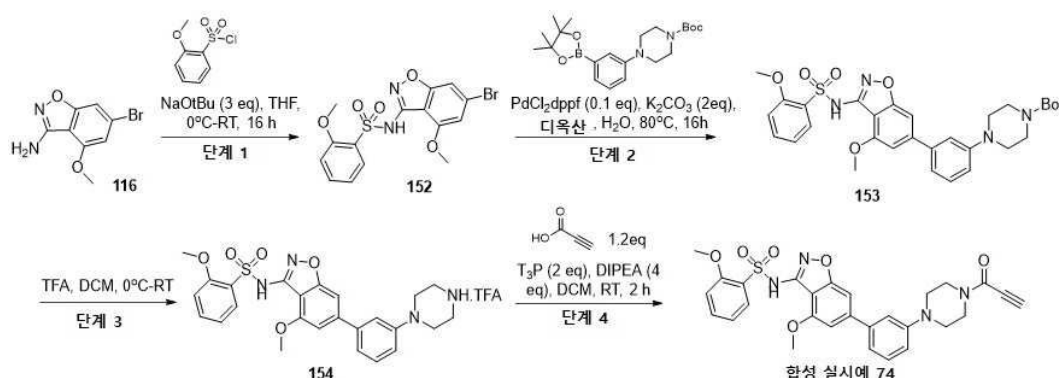
N-(6-(3-(4-(2-클로로아세틸)피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드의 합성

[1347]

0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 **119**(0.12 g, 0.193 mmol)를 교반한 용액에 TEA(0.081 mL, 0.579 mmol)에 이어, 2-클로로아세틸 클로라이드(32 mg, 0.289 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 얻었다. 미정제물은 DCM 중 5%-10% MeOH의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었고, 이를 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(9 mg, 7.75%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1348] **합성 실시예 74**

[1349] 반응식 52: 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1350]

[1351] N-(6-브로모-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포나미드(152)의 합성

[1352] THF(10 mL)에 화합물 116(1 g, 4.11 mmol)을 교반한 용액에 NaOtBu(1.18 g, 12.33 mmol)에 이어, 2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(1.02 g, 4.93 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 152(300 mg, 17.64%)를 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 헵탄 중 80% EtOAc(Rf: 0.5). C₁₅H₁₃BrN₂O₅S에 대한 LCMS 계산치: 411.97; 실측치: 412.5(M+1).

[1353] tert-부틸 4-(3-(4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설포나미도)벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(153)의 합성

[1354] 화합물 152(300 mg, 0.725 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(310 mg, 0.798 mmol)를 1,4-디옥산:물의 2:1 혼합물(9 mL)에 교반한 용액에 K₂CO₃(200 mg, 1.45 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기로 탈기한 다음 Pd(dppf)Cl₂(58 mg, 0.0725 mmol)를 첨가하고 5분간 더 탈기했다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 패드로 여과한 다음 감압 하에 농축했다. 미정제물을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 153(380 mg, 86.75%)을 얻은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.4). C₃₀H₃₄N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 594.21; 실측치: 595.02(M+1).

[1355] 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-414-피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드(154)의 합성

[1356] 0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 153(350 mg, 0.588 mmol)을 교반한 용액에 TFA(0.47 mL, 5.88 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에테르와 함께 공증류하여 표제 화합물 154(320 mg, 미정제 TFA 염)를 갈색 오일로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.3). 이는 추가 분석 없이 다음 단계로 진행시켰다.

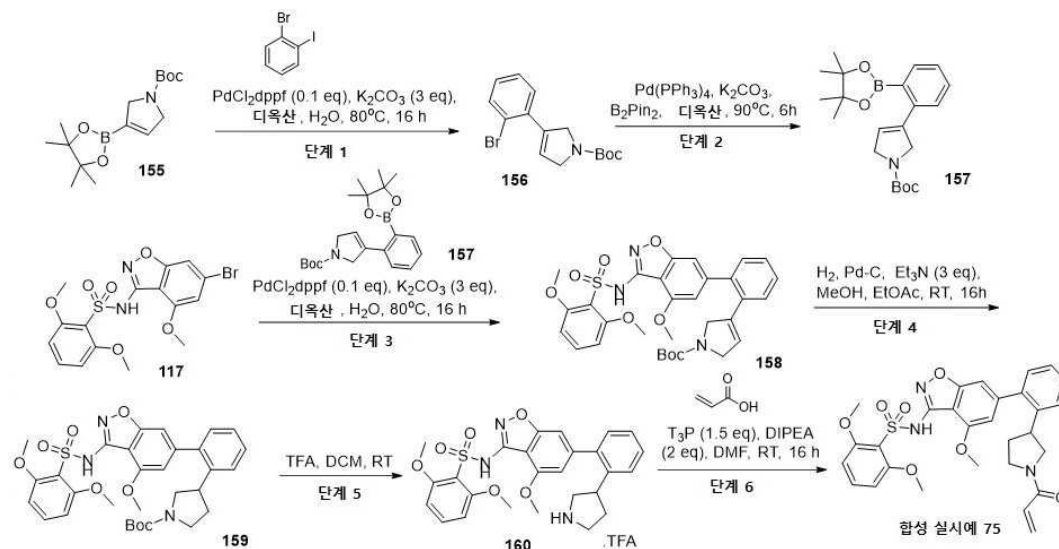
[1357] 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1358] 0°C에서 DMF(2 mL)에 화합물 154(150 mg, 0.253 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.177 mL, 1.01 mmol), 프로피올산(21 mg, 0.303 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T3P(0.321 mL, 0.506 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(10 mg, 7.24%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1359] **합성 실시예 75**

[1360] 반응식 53: N-(6-(2-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나

미드의 합성



[1361]

[1362]

[1363]

tert-부틸 3-(2-브로모페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (156)

1,4-디옥산:물의 2:1 혼합물(9 mL)에 155(500 mg, 1.693 mmol) 및 1-브로모-2-요오도벤젠(575 mg, 2.032 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(0.701 g, 5.079 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기로 탈기한 다음 Pd(dppf)Cl₂(136 mg, 0.169 mmol)를 첨가하고 80°C에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 패드로 여과한 다음 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 물을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 156(400 mg, 72.85%)을 얻은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(Rf: 0.4). C₁₅H₁₈BrNO₂에 대한 LCMS 계산치: 323.05; 실측치: 324.05(M+1).

[1364]

tert-부틸 3-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (157)

[1365]

1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(40 mL)에 156(400 mg, 1.233 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(511 mg, 3.701 mmol)에 이어, Pd(PPh₃)₄(142 mg, 0.1233 mmol) 및 Bpin₂(469 mg, 1.849 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 157(200 mg, 43.66%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(Rf: 0.5). C₂₁H₃₀BN₂O₄에 대한 LCMS 계산치: 371.23; 실측치: 372.02(M+1).

[1366]

tert-부틸 3-(2-(3-((2,6-디메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트(158)의 합성

[1367]

디옥산:H₂O (5:1, 10 mL)의 혼합물에 화합물 117 (1 g, 2.25 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(915 mg, 6.767 mmol)에 이어, tert-부틸 3-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 157 (1.25 g, 3.382 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 탈기시켰다. PdCl₂dppf(167 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 가열했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 셀라이트 패드로 여과하고 물로 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 158(1 g, 72.99%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(Rf: 0.6). C₃₁H₃₃N₃O₈S에 대한 LCMS 계산치: 607.20; 실측치: 608.5(M+1).

[1368]

tert-부틸 3-(2-(3-((2,6-디메톡시페닐) 설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 159의 합성

[1369] 오토클레이브에 MeOH:EtOAc(15 mL, 2:1) 중 화합물 **158**(700 mg 1.151 mmol)의 용액을 넣고 혼합물을 질소로 탈기했다. 질소 분위기에서 10% Pd/C(350 mg)를 첨가했다. 반응 혼합물을 수소 분위기(100 psi)에서 실온에서 16 시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과했다. 여과액을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **159**(150 mg, 21.36%)를 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.6). C₃₁H₃₅N₃O₈S에 대한 LCMS 계산치: 609.21; 실측치: 610.08(M+1).

[1370] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-114-피롤리딘-3-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(**160**)의 합성

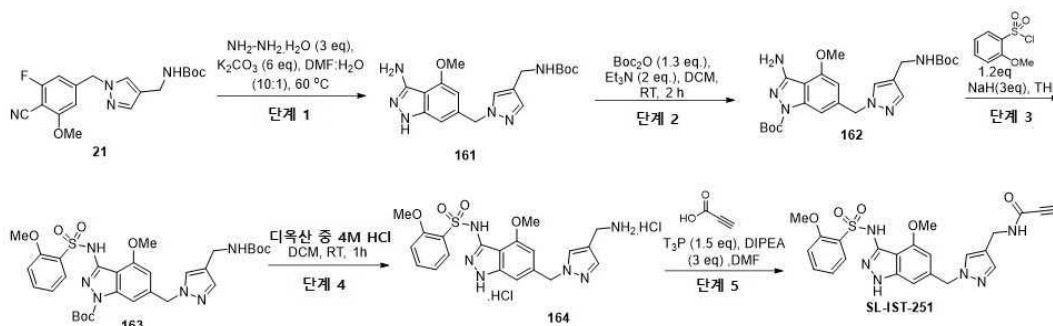
[1371] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **159**(150 mg, 0.246 mmol)를 교반한 용액에 TFA(0.2 mL, 2.460 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔과 함께 공증류하여 표제 화합물 **160**(120 mg, 미정제 염)을 갈색 오일로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). 미정제물은 임의의 특성화 또는 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[1372] N-(6-(2-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포아미드의 합성.

[1373] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **160**(100 mg, 0.165 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.057 mL, 0.330 mmol), 아크릴산(14 mg, 0.198 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.157 mL, 0.247 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(4 mg, 4.34%)을 희박색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1374] 합성 실시예 76

[1375] 반응식 54: N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐) 설포아미도)-1H-인다졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성



[1376] tert-부틸((1-((3-아미노-4-메톡시-1H-인다졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트 (**161**)의 합성

[1377] 실온에서 DMF:H₂O의 6:1 혼합물(7 mL)에 화합물 **21**(750 mg, 2.081 mmol)을 교반한 용액에 하이드라진 수화물(0.31 mL, 6.243 mmol)에 이어, K₂CO₃(1.72 g, 12.48 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 70% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 **161**(700 mg, 90.32%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 60% EtOAc(R_f : 0.50); C₁₈H₂₄N₆O₃에 대한 LCMS 계산치: 372.19; 실측치: 373.02(M+1).

[1379] tert-부틸 3-아미노-6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (**162**)의 합성

[1380] 0℃에서 MeOH(75 mL)에 화합물 **161**(0.6 g, 1.61 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.45 mL, 3.22 mmol)를 첨가한 뒤, (Boc)₂O(0.46 mL, 2.094 mmol)를 적가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고

감압 하에 농축했다. 미정제 화합물은 50% EtOAc/헥탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 **162**(220 mg, 28.9%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥탄(R_f :0.55); **C₂₃H₃₂N₆O₅**에 대한 LCMS 계산치: 472.24; 실측치: 473.05(M+1).

[1381] tert-부틸 6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포나미도)-1H-인다졸-1-카르복실레이트(**163**)의 합성

[1382] 0℃에서 THF(6 mL)에 **162**(100 mg, 0.211 mmol)를 교반한 용액에 60% NaH(25 mg, 0.634 mmol)에 이어, 2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(0.681 g, 3.31 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고 10% MeOH/DCM으로 추출했다. 합친 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **163**(150 mg, 미정제물)을 고무질 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5); **C₂₅H₃₂N₄O₇S**에 대한 LCMS 계산치: 532.20; 실측치: 533.02(M+1). 미정제 화합물은 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[1383] N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1H-인다졸-3-일)-2-메톡시벤젠설포나미드 이염산염(**164**)의 합성

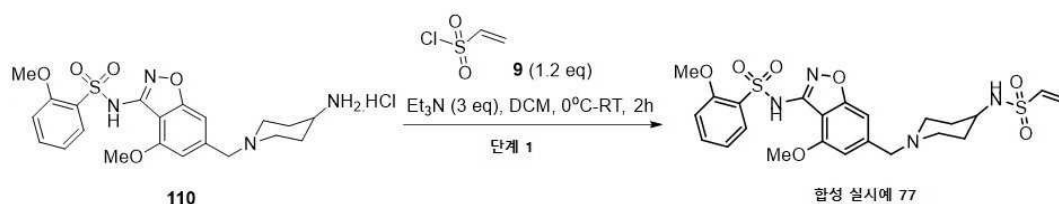
[1384] 0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 **163**(100 mg, 0.155 mmol)을 교반한 용액에 1,4-디옥산(3 mL) 중 4M HCl을 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 디에틸 에테르 및 헥탄으로 세척하고 감압 하에 건조하여 표제 화합물 **164**(110 mg, 95%)를 얻은 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). 이는 다음 단계에 수득한 대로 사용했다.

[1385] N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설포나미도)-1H-인다졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성

[1386] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **164**(100 mg, 0.194 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.1 mL, 0.582 mmol), T_3P (EtOAc)에 50% 용액, 0.185 mL, 0.291 mmol)에 이어, 프로피올산(9.2 mg, 0.132 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 얼음물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(7.6 mg, 6.7%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1387] 합성 실시예 77

[1388] 반응식 55: 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(비닐설포나미도)피페리딘-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1389]

[1390] 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(비닐설포나미도) 피페리딘-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1391] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **110**(0.1 g, 0.207 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.087 mL, 0.621 mmol)에 이어, 에텐 설포닐 클로라이드(31 mg, 0.248 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 제공했다. 미정제물은 5-10%의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었고, 이를 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(20 mg, 18%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

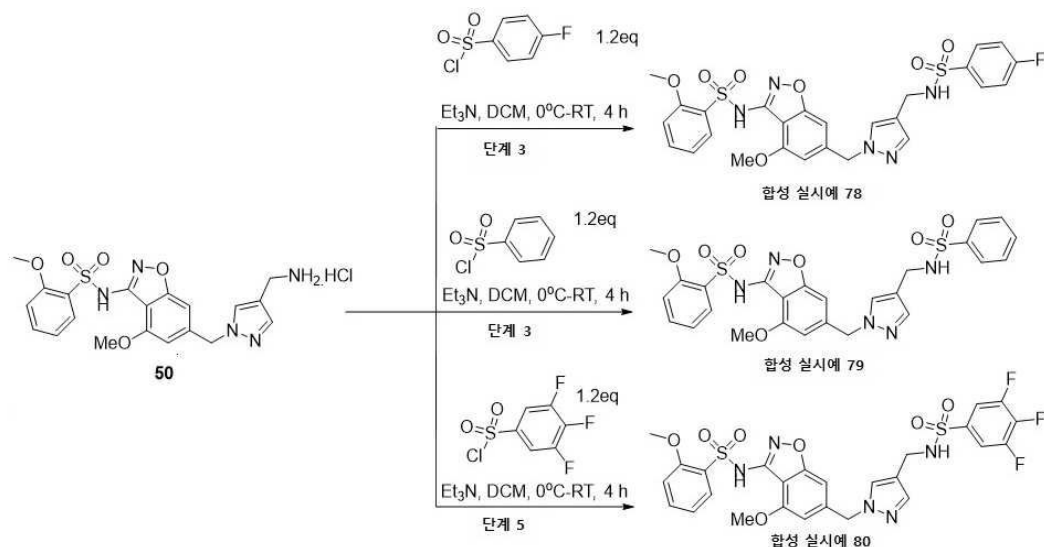
[1392] 합성 실시예 78, 79 및 80

[1393]

반응식

56:

N-(6-((4-(((4-플루오로페닐)설폰아미도)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드의 합성; 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(페닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성 및 3,4,5-트리플루오로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)벤젠설폰아미드의 합성



[1394]

[1395]

N-(6-((4-(((4-플루오로페닐)설폰아미도)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2-메톡시벤젠설폰아미드의 합성

[1396]

0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 50(100 mg, 0.208 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.087 mL, 0.625 mmol)에 이어, 4-플루오로벤젠설폰닐 클로라이드(48 mg, 0.249 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 얻었고, 이를 3% MeOH/DCM의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(5 mg, 4%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1397]

2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(페닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[1398]

0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 50(100 mg, 0.208 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.087 mL, 0.625 mmol)에 이어, 벤젠설폰닐 클로라이드(44 mg, 0.249 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 얻었다. 미정제물은 3% MeOH/DCM의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피를 통해 정제했고, 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(5 mg, 4%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1399]

3,4,5-트리플루오로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)벤젠설폰아미드의 합성

[1400]

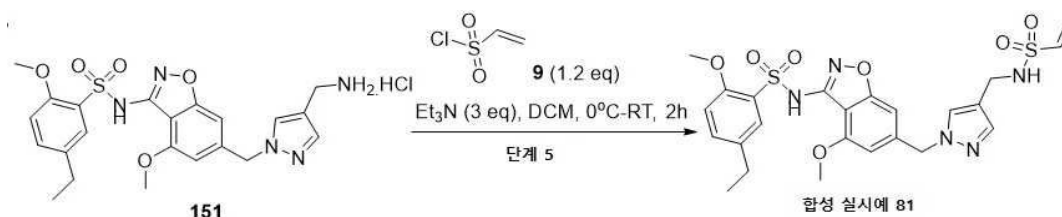
0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 50(100 mg, 0.104 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.044 mL, 0.312 mmol)에 이어, 3,4,5-트리플루오로벤젠설폰닐 클로라이드(28 mg, 0.124 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 얻었다. 미정제물은 3% MeOH/DCM의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피를 통해 정제했고, 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(16 mg, 20.27%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1401]

합성 실시예 81

[1402]

반응식 57: 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(비닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[1403]

[1404]

5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(비닐설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[1405]

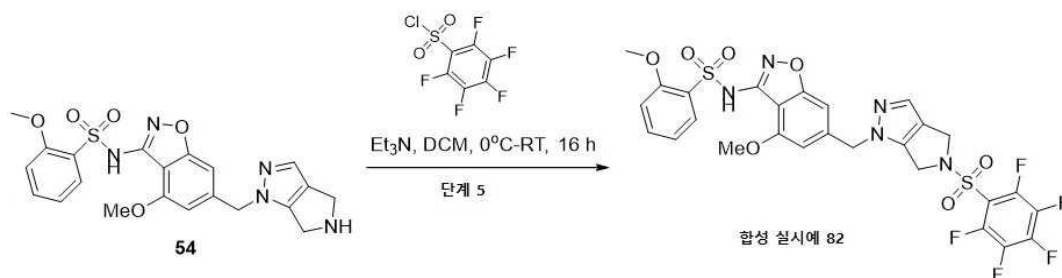
0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 **151**(0.1 g, 0.196 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.082 mL, 0.590 mmol)에 이어, 에텐 설폰일 클로라이드(29 mg, 0.235 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 얻었다. 미정제물은 5%-10%의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(10 mg, 9.09%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1406]

합성 실시예 82

[1407]

반응식 58: 2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-((퍼플루오로페닐)설폰닐)-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[1408]

[1409]

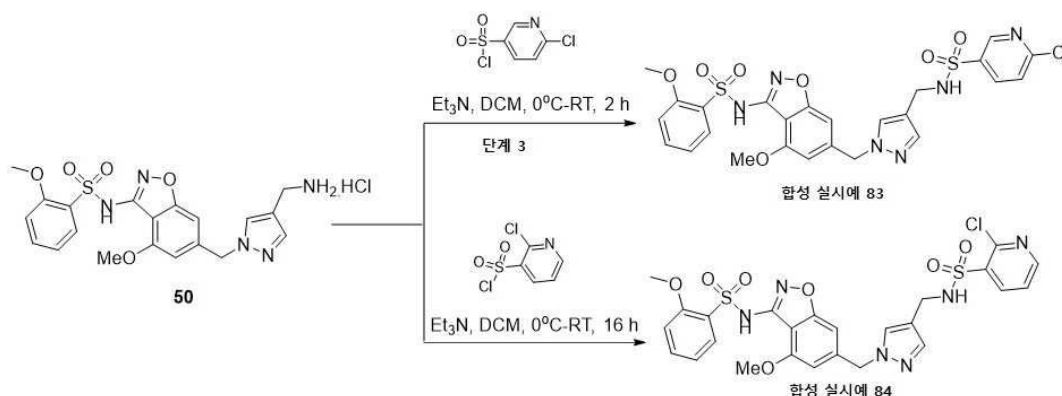
0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 **54**(110 mg, 0.241 mmol)를 교반한 용액에 TEA(0.101 mL, 0.724 mmol)에 이어, 2,3,4,5,6-펜타플루오로벤젠설폰일 클로라이드(77 mg, 0.289 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 얻었다. 미정제물을 5% MeOH/DCM의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 통과시키고, 제조용 HPLC로 추가로 정제하여 표제 화합물(7 mg, 4.24%)을 회백색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1410]

합성 실시예 83 및 84

[1411]

반응식 59: 6-클로로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-3-설폰아미드 및 2-클로로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-3-설폰아미드



[1412]

[1413]

6-클로로-N-((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시페닐)설폰아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-3-설폰아미드

피리딘-3-설포아미드

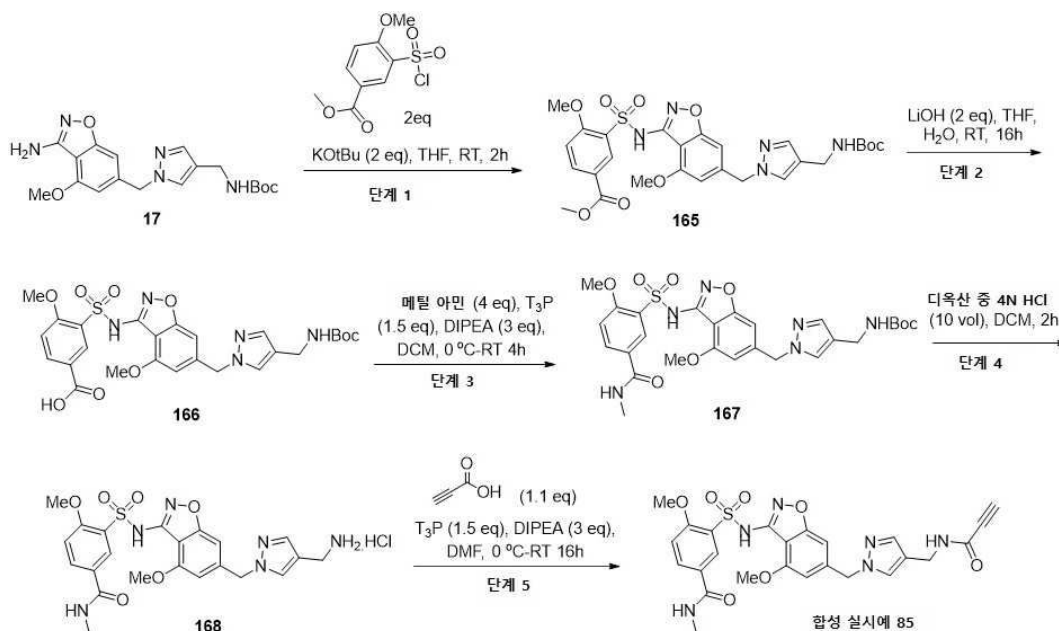
[1414] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **50**(180 mg, 1.00 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.42 mL, 3.00 mmol)에 이어, 6-클로로피리딘-3-설포닐 클로라이드(424 mg, 2.00 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 고체를 얻었고, 이를 3% MeOH/DCM을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피 구배를 통해 통과시킨 다음, 제조용 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(26 mg, 11.11%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1415] 2-클로로-N-((1((4-메톡시-3((2-메톡시페닐)설포아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)피리딘-3-설포아미드의 합성

[1416] 합성 실시예 83에 대해 위에서 설명한 프로토콜을 사용하여, 화합물 **50**(100 mg, 0.208 mmol)을 표제 화합물(12 mg, 9.37%)로 전환시켰고, 이는 회백색 고체로서 단리되었다. TLC: 10% MeOH/DCM(Rf: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1417] 합성 실시예 85

[1418] 반응식 60: 4-메톡시-3-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)-N-메틸벤즈아미드의 합성



[1419] 메틸 3-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)-4-메톡시벤조에이트(**165**)의 합성

[1421] 0℃에서 THF(10 mL)에 화합물 **17**(1.0 g, 2.678 mmol)을 교반한 용액에 KO^tBu의 THF 중 1M 용액(0.60 g, 5.356 mmol)에 이어, 메틸 3-(클로로설포닐)-4-메톡시벤조에이트 (1.41 g, 5.356 mmol)를 첨가하고 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 40-100% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **165**(0.650 g, 40.37%)를 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(Rf: 0.38). C27H31N5O9S에 대한 LCMS 계산치: 601.18; 실측치: 602.2(M+1).

[1422] 3-(N-(6-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설파모일)-4-메톡시벤조산(**166**)의 합성

[1423] 화합물 **165**(0.2 g, 0.332 mmol)를 THF:H₂O(2:1)의 혼합물(3 mL)에 교반한 용액에 LiOH·H₂O(27 mg, 0.66 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 1N HCl로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로

건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **166**(170 mg, 87.17%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc/헵탄(R_f : 0.3); C26H29N5O9S에 대한 LCMS 계산치: 587.17; 실측치: 588.50[M+1].

[1424] tert-부틸 ((1-((4-메톡시-3-((2-메톡시-5-(메틸카르바모일)페닐)설포아미도)벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**167**)의 합성

[1425] 0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 **166**(170 mg, 0.289 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.155 mL, 0.867 mmol), THF 중 메틸 아민 용액 1M(1.1 mL, 1.156 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.275 mL, 0.433 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 **167**(140 mg, 80.9%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). C27H32N6O8S에 대한 LCMS 계산치: 600.20; 실측치: 601.50 [M+1].

[1426] 3-(N-(6-((4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)설포아미도)-4-메톡시-N-메틸벤즈아미드 염산염(**168**)의 합성

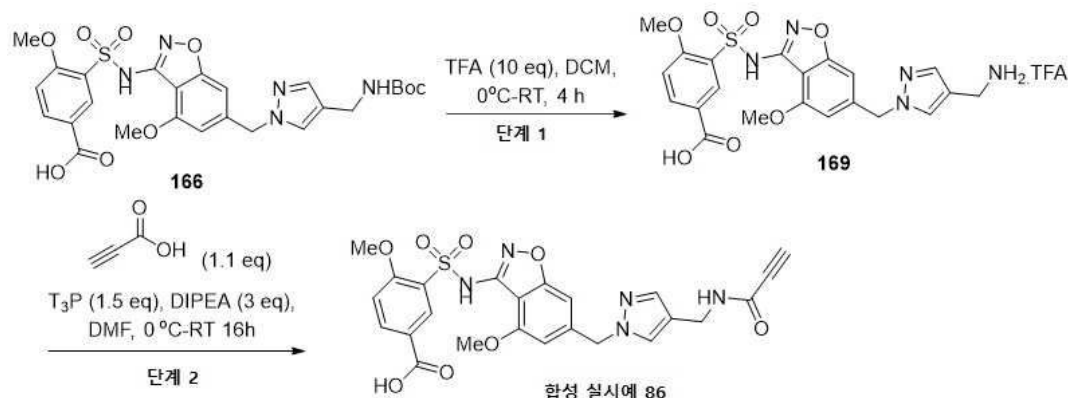
[1427] 0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 **167**(140 mg, 0.233 mmol)을 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.29 mL, 1.165 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에테르와 함께 2회 공증발시켜 표제 화합물 **168**(100 mg, 염)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1428] 4-메톡시-3-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설포아미도)-N-메틸벤즈아미드의 합성

[1429] 0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 **168**(100 mg, 0.280 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.146 mL, 0.840 mmol), 프로피올산(21 mg, 0.308 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.267 mL, 0.42 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(8 mg, 7.9%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1430] 합성 실시예 86

[1431] 반응식 61: 4-메톡시-3-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설포아미도)벤조산의 합성



[1432] .

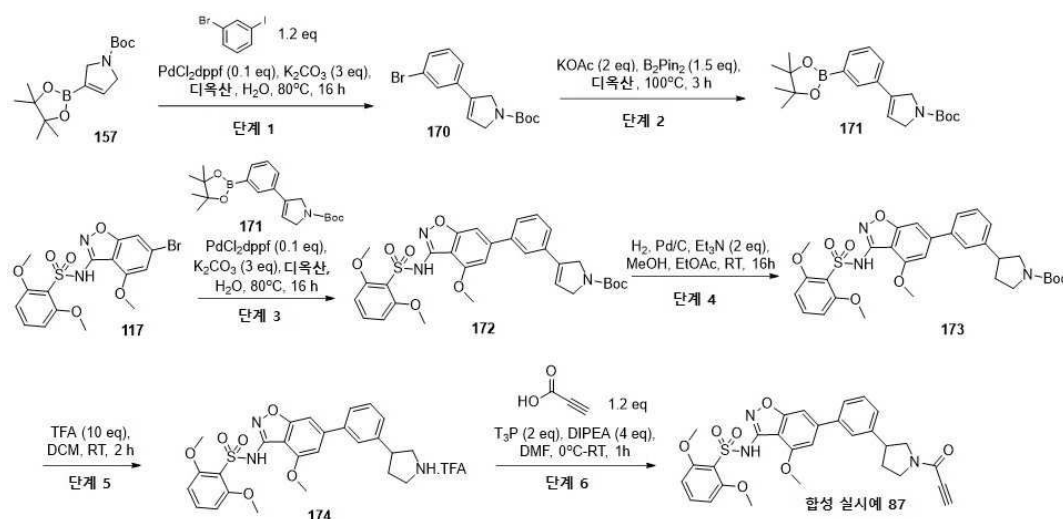
[1433] 4-메톡시-3-(N-(4-메톡시-6-((4-((2,2,2-트리플루오로아세틸)-14-아잔일)메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설포아미도)벤조산(**169**)의 합성

[1434] 0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 **166**(100 mg, 0.170 mmol)을 교반한 용액에 TFA(0.138 mL, 1.701 mmol)를 0°C에서 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 **169**(70 mg, 염)를 고무질 흰색 고체로 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다. 4-메톡시-3-(N-(4-메톡시-6-((4-(프로피올아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)설포아미도)벤조산의 합성

[1435] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **169**(70 mg, 0.119 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.062 mL, 0.359 mmol), 프로피올산(9 mg, 0.130 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.113 mL, 0.178 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(10 mg, 10.8%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1436] **합성 실시예 87**

[1437] 반응식 62: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(1-프로피올로일피롤리딘-3-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1438]

[1439] tert-부틸 3-(3-브로모페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트(**170**)의 합성

[1440] 1,4-디옥산:물의 2:1 혼합물(9 mL)에 **157**(500 mg, 1.693 mmol)과 1-브로모-3-요오도벤젠(575 mg, 2.032 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(0.701 g, 5.079 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기한 다음 Pd(dppf)Cl₂(136 mg, 0.169 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드에서 여과하고 에틸 아세테이트로 세척한 다음 감압 하에 농축했다. 미정제물을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **170**(700 mg; 미정제물)을 얻은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). C₁₅H₁₈BrNO₂에 대한 LCMS 계산치: 323.05; 실측치: 324.05(M+1).

[1441] tert-부틸 3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트(**171**)의 합성

[1442] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(40 mL)에 **170**(400 mg, 1.233 mmol)을 교반한 용액에 KOAc(242 mg, 2.46 mmol)에 이어, Bpin₂(344 mg, 1.356 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 탈기한 다음 Pd(PPh₃)₄(142 mg, 0.12 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 EtOAc로 세척했다. 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **171**(480 mg, 미정제물)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). C₂₁H₃₀BN₂O₄에 대한 LCMS 계산치: 371.23; 실측값: 372.02(M+1).

[1443] tert-부틸 3-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (**172**)의 합성

[1444] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(4 mL)에 화합물 **117**(200 mg, 0.451 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(124 mg, 0.902 mmol)에 이어, 화합물 **171**(184 mg, 0.496 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 얼음물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 **172**(180 mg, 미정제물)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄

(R_f : 0.6). C31H33N3O8S에 대한 LCMS 계산치: 607.20; 실측치: 608.5(M+1).

[1445] tert-부틸 3-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피롤리딘-1-카르복실레이트 (173)의 합성

[1446] 오토클레이브에 MeOH:EtOAc(15 mL, 2:1) 중 화합물 172(150 mg 0.246 mmol) 용액, TEA(0.069, 0.493 mmol)를 넣고 혼합물을 5분 동안 질소로 퍼징한 다음 10% Pd/C(52 mg)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 수소 분위기(60 psi) 하에 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 MeOH로 세척했다. 여과액을 감압 하에 농축했다. 미정제 생성물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 173(200 mg, 미정제물)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.6). C31H33N3O8S에 대한 LCMS 계산치: 609.21; 실측치: 610.08(M+1).

[1447] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(1-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-114-피롤리딘-3-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(174)의 합성

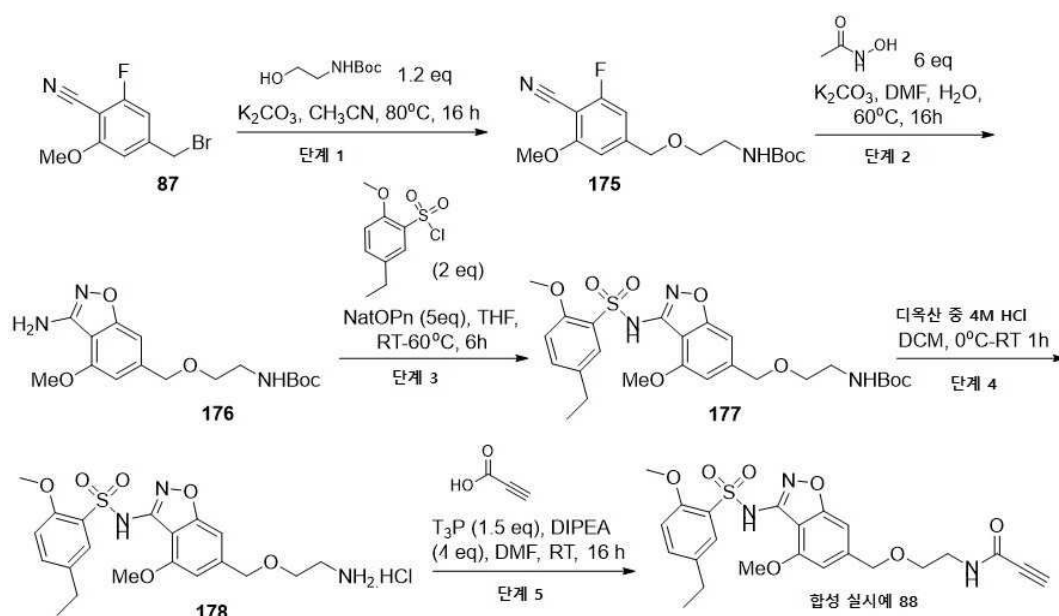
[1448] DCM(2 mL)에 화합물 173(200 mg, 0.328 mmol)을 교반한 용액에 0°C에서 TFA(0.26 mL, 3.28 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔과 함께 공증발시켜 표제 화합물 174(190 mg, 95%)를 진한 갈색 오일로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). 미정제물은 다음 단계에 임의의 정제 없이 사용했다.

[1449] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(1-프로피올로일피롤리딘-3-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성

[1450] 0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 174(90 mg, 0.148 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.103 mL, 0.593 mmol) 및 프로피올산(12 mg, 0.177 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.141 mL, 0.222 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(4 mg, 4.81%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

합성 실시예 88

[1452] 반응식 63: N-(2-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메톡시)에틸)프로피올아미드의 합성



[1453]

[1454] tert-부틸 (2-((4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)옥시)에틸)카르바메이트 (175)의 합성

[1455] ACN(5 mL)에 화합물 87(250 mg, 1.024 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(283 mg, 2.048 mmol)에 이어, tert-부틸 (2-하이드록시에틸)카르바메이트(54 mg, 0.339 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반했

다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **175**(300 mg, 90.36%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.5). $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 324.15; 실측치: 325.5(M+H).

[1456] tert-부틸 (2-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메톡시)에틸)카르바메이트(**176**)의 합성

[1457] 실온에서 DMF:H₂O의 6:1 혼합물(7 mL)에 화합물 **175**(300 mg, 0.924 mmol)를 교반한 용액에 *N*-하이드록시아세트아미드(208 mg, 2.774 mmol)에 이어, K_2CO_3 (0.766 g, 5.544 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 50-90% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **176**(250 mg, 80.12%)을 무색 고무질 오일로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.40). $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 계산치: 337.16; 실측치: 338.02(M+1).

[1458] tert-부틸 (2-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메톡시)에틸)카르바메이트(**177**)의 합성

[1459] 0°C에서 THF(5 mL)에 화합물 **176**(120 mg, 0.355 mmol)을 교반한 용액에 Na^tOPh (195 mg, 1.775 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설폰닐 클로라이드(166 mg, 0.711 mmol)를 첨가했다. 반응물을 60°C에서 6시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 20-60% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **177**(180 mg, 94.73%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc(R_f : 0.5). $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 535.20; 실측치: 536.5(M+1).

[1460] *N*-(6-((2-아미노에톡시)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-5-에틸-2-메톡시벤젠설폰아미드 염산염(**178**)의 합성

[1461] DCM(1 mL)에 화합물 **177**(0.15 g, 0.26 mmol)을 교반한 용액에 0°C에서 디옥산 중 4M HCl(1 mL)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르와 헵탄으로 세척하여 표제 화합물 **178**(115 mg, HCl 염)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5).

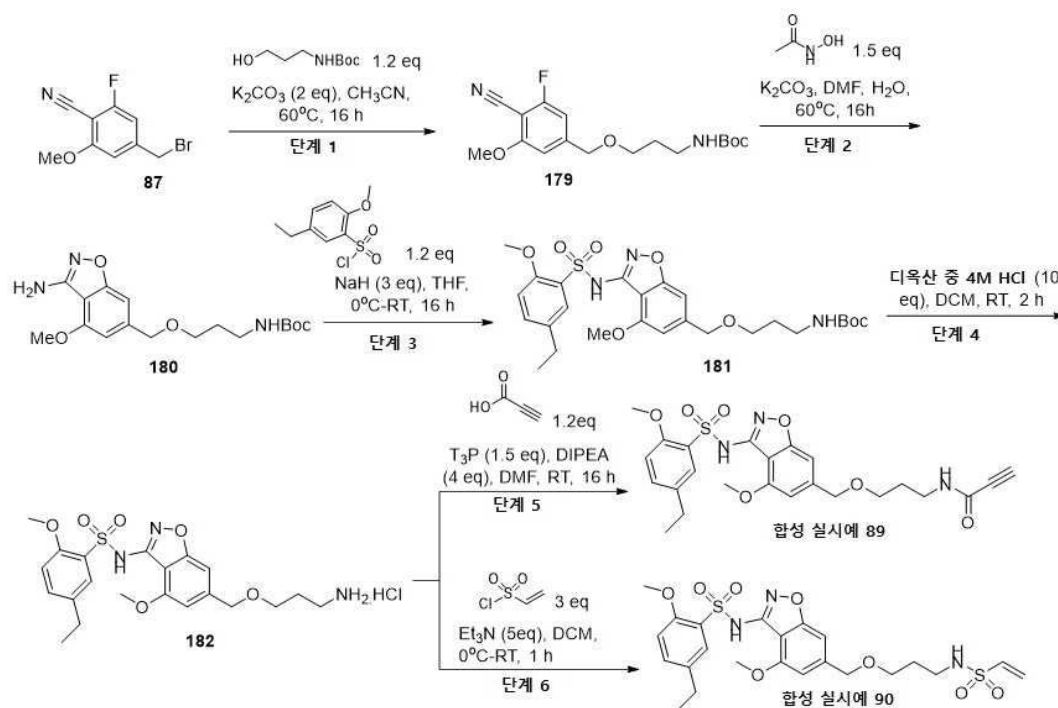
[1462] 미정제물은 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[1463] *N*-(2-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메톡시)에틸)프로피올아미드의 합성

[1464] 0°C에서 DMF(2 mL)에 화합물 **178**(115 mg, 0.243 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.127 mL, 0.729 mmol)에 이어, 에틸 아세테이트 중 50% 용액인 T_3P (0.231 mL, 0.364 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 50분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.3 mL)에 미리 용해한 프로피올산(34 mg, 0.486 mmol) 용액을 적하하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(11.4 mg, 9.66%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1465] 합성 실시예 89 및 90

[1466] 반응식 64: *N*-(3-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐) 설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메톡시) 프로필) 프로피올아미드의 합성 및 5-에틸-2-메톡시-*N*-(4-메톡시-6-((3-(비닐설폰아미도) 프로폭시) 메틸) 벤조[d]이속사졸-3-일) 벤젠설폰아미드의 합성



[1467]

[1468]

[1469]

tert-부틸 (3-((4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)옥시)프로필)카르바메이트 (**179**)의 합성

ACN(20 mL)에 화합물 **87**(1.5 g, 6.146 mmol)을 교반한 용액에 0°C 에서 K_2CO_3 (1.7 g, 12.292 mmol)을 첨가하고 15분간 교반했다. 그 후, tert-부틸 (3-하이드록시프로필) 카르바메이트(1.34 g, 6.93 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과한 후 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 실리카겔 [100 - 200 메시] 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **179**(1.2 g, 57.97%)를 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(Rf. 0.2); $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 338.16; 실측치: 339.15(M + 1).

[1470]

[1471]

tert-부틸 (3-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메톡시)프로필)카르바메이트(**180**)의 합성

실온에서 $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ 의 6:1 혼합물(7 mL)에 화합물 **179**(1.2 g, 3.546 mmol)를 교반한 용액에 N-하이드록시아세트아미드(0.399 g, 5.319 mmol)에 이어, K_2CO_3 (1.47 g, 10.638 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C 에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 **180**(800 mg, 64.20%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(Rf: 0.40). $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 LCMS 계산치: 351.18; 실측치: 352.02(M+1).

[1472]

tert-부틸 (3-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메톡시)프로필)카르바메이트 (**181**)의 합성

[1473]

0°C 에서 THF (5 mL)에 화합물 **180** (0.8 g, 2.276 mmol)을 교반한 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액, 0.273 mg, 6.829 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드 (640 mg, 2.731 mmol)를 첨가했다. 반응물을 60°C 에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 0-50% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시로 정제하여 표제 화합물 **181**(900 mg, 72%)을 무색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc(Rf: 0.5). $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 549.21; 실측치: 550.02(M+1).

[1474]

N-(6-((3-아미노프로폭시)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-5-에틸-2-메톡시벤젠설포아미드 염산염(**182**)의 합성

[1475]

DCM(4 mL)에 화합물 **181**(900 mg, 1.637 mmol)을 교반한 용액에 0°C 에서 디옥산 중 4M HCl(4 mL, 16.374 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 디에틸 에테르(20 mL)로 분쇄하여 표제 화합물 **182**(500 mg, HCl 염)를 노란색 고체로

서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.3). 미정제물은 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용했다.

[1476] N-(3-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메톡시)프로필)프로피올아미드의 합성

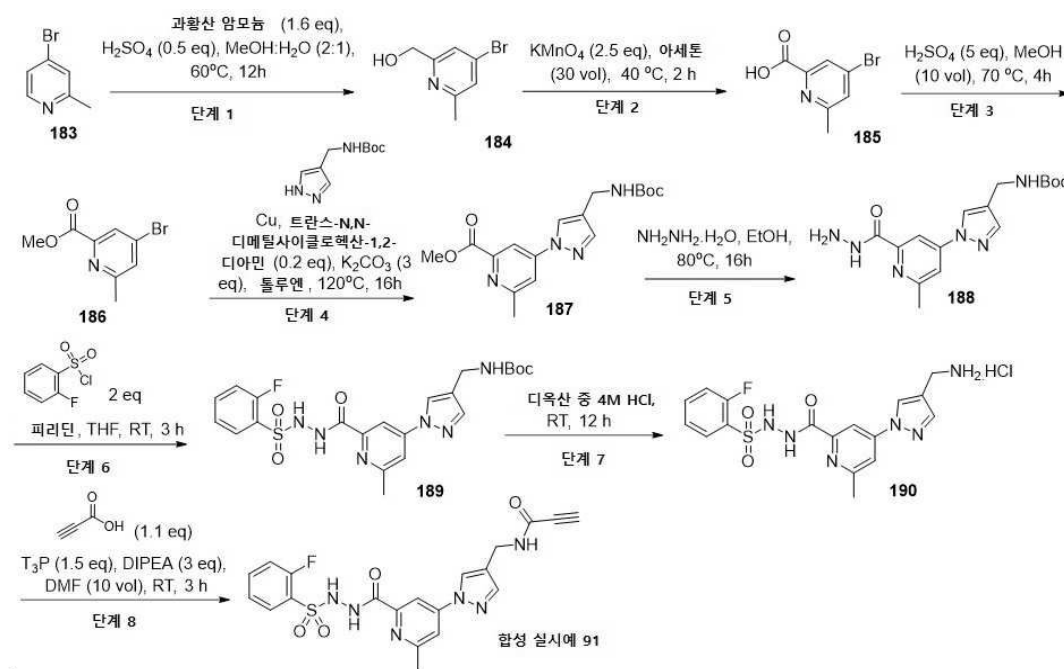
[1477] 0℃에서 DMF(5 mL)에 화합물 **182**(500 mg, 1.028 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.54 mL, 3.086 mmol), 프로피올산(86 mg, 1.233 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.98 mL, 1.542 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(47 mg, 9.1%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1478] 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((3-(비닐설폰아미도)프로폭시)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[1479] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **182**(300 mg, 0.617 mmol)를 교반한 용액에 TEA(0.173 mL, 1.234 mmol)에 이어, 에텐설폰일 클로라이드(0.23 mg, 1.851 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(24 mg, 7.20%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1480] 합성 실시예 91

[1481] 반응식 65: N-((1-(2-(2-((2-플루오로페닐) 설폰닐) 하이드라진-1-카르보닐)-6-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일) 메틸) 프로피올아미드의 합성



[1482]

[1483] (4-브로모-6-메틸피리딘-2-일)메탄올(**184**)의 합성

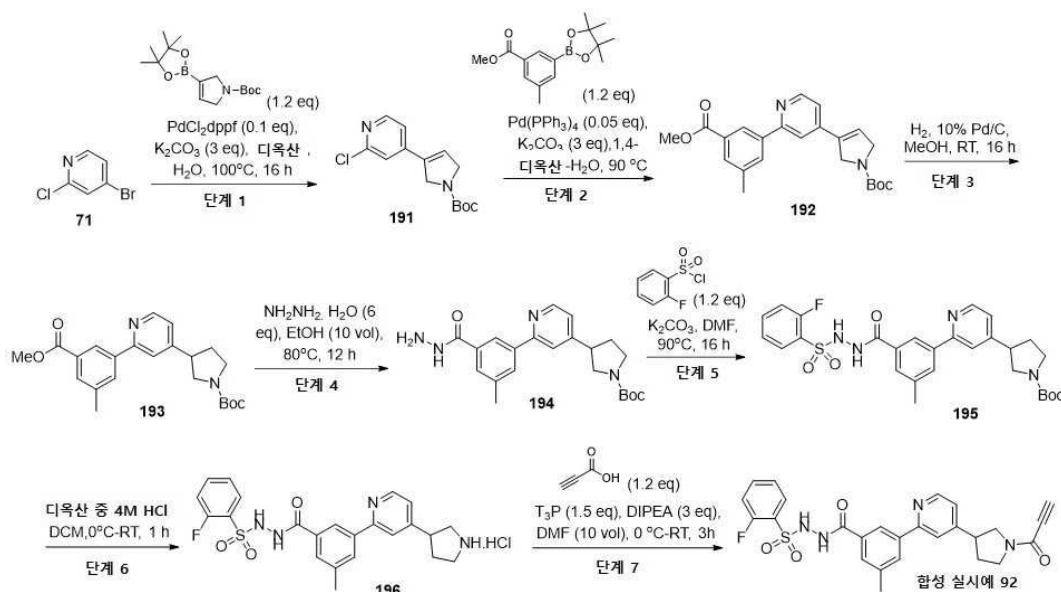
[1484] 0℃에서 MeOH(90 mL)에 화합물 **183**(5 g, 29.064 mmol)을 교반한 용액에 H₂SO₄(25 mL)를 첨가하고 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반했다. H₂O에 미리 혼합한 과황산암모늄(166 mg, 87.192 mmol) 용액을 반응 혼합물에 첨가했다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 20-60% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **184**(800 mg, 13.62%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc(R_f : 0.5). C₇H₈BrNO에 대한 LCMS 계산치: 200.95; 실측치: 201.5(M+1).

- [1485] 4-브로모-6-메틸피콜린산(**185**)의 합성
- [1486] ACN(27 mL)과 물(37 mL)에 **184**(3.4 g, 19.76 mmol)를 교반한 용액에 KMnO_4 (7.93 g, 50.200 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 **185**(3.6 g, 85%)를 회백색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 214.96; 실측치: 216.1(M+2). 미정제 화합물은 정제 없이 다음 단계에 사용했다.
- [1487] 메틸 4-브로모-6-메틸피콜리네이트(**186**)의 합성
- [1488] 메탄올(75 mL, 1850 mmol)에 4-브로모-6-메틸-피리딘-2-카르복실산 **185**(3.6 g, 16.66 mmol)를 교반한 용액에 H_2SO_4 (8.16 mL, 83.3 mmol)와 물(1.8 mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 11% EA/헵탄 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **186**(1.4 g, 36.84%)을 흰색 고체로 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.5). $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 228.97; 실측치: 229.5(M+1).
- [1489] 메틸 4-(4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-1H-피라졸-1-일)-6-메틸피콜리네이트(**187**)의 합성
- [1490] 톨루엔(8 mL)에 메틸 4-브로모-6-메틸-피리딘-2-카르복실레이트 **186**(500 mg, 2.173 mmol)을 교반한 용액에 tert-부틸 ((1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(557 mg, 2.825 mmol)와 K_2CO_3 (900 mg, 6.519 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 10분 동안 질소로 퍼징한 다음 요오드화구리(I)(82 mg, 0.434 mmol)와 트랜스-N,N-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(61 mg, 0.43467 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 마이크로파 조사 하에 150℃에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 합친 유기층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 미정제물을 55% EA/헵탄 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **187**(307 mg, 40.82%)을 갈색 반고체로서 제공했다. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 346.16; 실측치: 347.3(M+1).
- [1491] tert-부틸 ((1-(2-(하이드라진카르보닐)-6-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**188**)의 합성
- [1492] EtOH(5 mL)에 화합물 **187**(135 mg, 0.3897 mmol)을 교반한 것에 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.2 mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 DCM/펜탄(20 mL, 1:9 비율)으로 분쇄하여 표제 화합물 **188**(120 mg, 수율 88.88%)을 갈색 고체로 제공했다. 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.
- [1493] tert-부틸 ((1-(2-(2-((2-플루오로페닐)설폰닐)하이드라진-1-카르보닐)-6-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바메이트(**189**)의 합성
- [1494] THF(1.0 mL) 및 피리딘(1.0 mL)에 화합물 **188**(110 mg, 0.3176 mmol)을 교반한 것에 2-플루오로벤젠설폰닐 클로라이드(123 mg, 0.6351 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 1N HCl로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고 여과한 후 감압 하에 농축했다. 미정제물은 75-90% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **189**(100 mg, 62.5%)를 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f : 0.3). $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 504.16; 실측치: 505.7(M+1).
- [1495] N'-(4-(4-(아미노메틸)-1H-피라졸-1-일)-6-메틸피콜리노일)-2-플루오로벤젠설폰노하이드라지드 염산염(**190**)의 합성
- [1496] DCM(3 mL)에 화합물 **189**(90 mg, 0.1784 mmol)를 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.44 mL, 1.784 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 1:9 비율의 DCM/n-펜탄으로 분쇄하여 표제 화합물 **190**(70 mg, 0.167 mmol, 수율 93.8%)을 갈색 고체로서 제공했다. 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다. N-((1-(2-(2-((2-플루오로페닐)설폰닐)하이드라진-1-카르보닐)-6-메틸피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)메틸)프로피올아미드의 합성
- [1497] DMF(4 mL)에 화합물 **190**(70 mg, 0.158 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.083 mL, 0.476 mmol), 프로피올산(13

mg, 0.189 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.603 mL, 0.948 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(4.3 mg, 4.1%)을 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.4). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1498] **합성 실시예 92**

[1499] 반응식 66: 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(1-프로피올로일피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설포나이드라지드의 합성



[1500]

tert-부틸 3-(2-클로로피리딘-4-일)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트(**191**)의 합성

[1501]

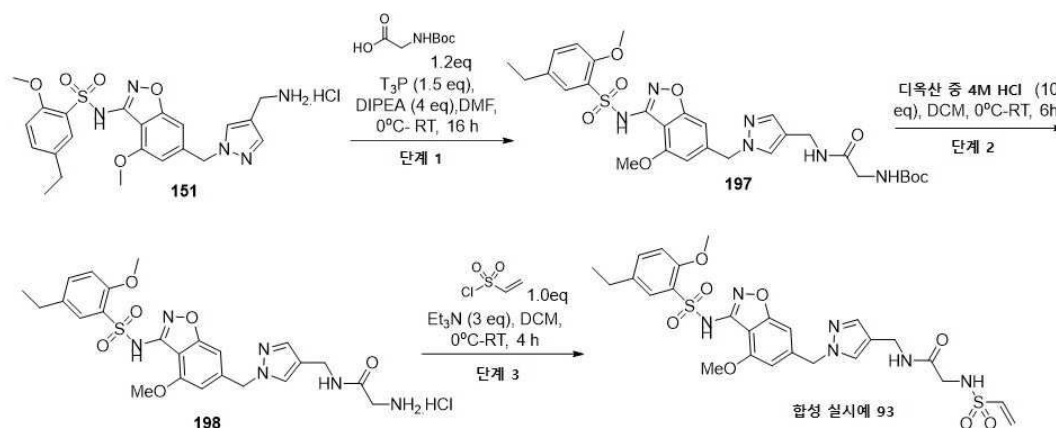
[1502] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(10 mL)에 화합물 **71**(400 mg, 2.078 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(862 mg, 6.235 mmol) 및 tert-부틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트(736 mg, 2.49 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 질소 분위기에서 퍼징한 다음 Pd(PPh₃)₄(0.120 g, 0.1039 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **191**(350 mg, 60%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). C₁₄H₁₇CIN₂O₂에 대한 LCMS 계산치: 280.10; 실측치: 281.5(M+H).

[1503] tert-부틸 3-(2-(3-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카르복실레이트(**192**)의 합성

[1504] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(40 mL)에 화합물 **191**(350 mg, 1.246 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(517 mg, 3.73 mmol) 및 메틸 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(412 mg, 1.495 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 질소 분위기에서 퍼징한 다음 Pd(PPh₃)₄(71 mg, 0.0623 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **192**(394 mg, 80.24%)를 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). C₂₃H₂₆N₂O₄에 대한 LCMS 계산치: 394.19; 실측치: 395.5(M+1)

[1505] tert-부틸 3-(2-(3-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)피롤리딘-1-카르복실레이트(**193**)의 합성

- [1506] 오토클레이브에 MeOH(15 mL) 중 화합물 **192**(280 mg 0.709 mmol) 용액을 넣고 혼합물을 질소 분위기로 3회 탈기한 다음 10% Pd/C(50 mg)를 첨가했다. 반응 혼합물을 수소 가스로 퍼징하고 수소 분위기(100 psi) 하에 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 MeOH로 세척했다. 여과액을 감압 하에 농축하여 건조시켰다. 미정제 생성물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM의 구배 방법 사용)로 정제하여 원하는 표제 화합물 **193**(250 mg, 미정제물)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.6). C₂₃H₂₈N₂O₄에 대한 LCMS 계산치: 396.20; 실측치: 397.08(M+1).
- [1507] tert-부틸 3-(2-(3-(하이드라진카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)피롤리딘-1-카복실레이트(**194**)의 합성
- [1508] EtOH(20 mL)에 화합물 **193**(0.3 g, 0.756 mmol)을 교반한 용액에 하이드라진 수화물(0.22 mL, 4.539 mmol)을 첨가하고 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 DCM/n-헵탄으로 분쇄하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **194**(200 mg, 66.66%)를 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). C₂₂H₂₈N₄O₃에 대한 LCMS 계산치: 396.22; 실측치: 397.01(M+1).
- [1509] tert-부틸 3-(2-(3-(2-((2-플루오로페닐)설폰닐)하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)피롤리딘-1-카복실레이트(**195**)의 합성
- [1510] 0℃에서 DMF(5 mL) 중 화합물 **194**(0.200 g, 0.504 mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.209 g, 1.513 mmol)에 이어, 2-플루오로벤젠설폰닐 클로라이드(0.117 g, 0.604 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 H₂O로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **195**(180 mg, 80.24%)를 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.5). C₂₈H₃₁N₄O₅S에 대한 LCMS 계산치: 554.20; 실측치: 555.5 (M+1)
- [1511] 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설폰노하이드라지드 염산염(**196**)의 합성
- [1512] 0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 **195**(180 mg, 0.324 mmol)를 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.48 mL, 1.94 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 **196**(90 mg, HCl 염)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.
- [1513] 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(1-프로피올로일피롤리딘-3-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설폰노하이드라지드의 합성
- [1514] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **196**(90 mg, 0.183 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.096 mL, 0.549 mmol), 프로피올산(15 mg, 0.219 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.174 mL, 0.274 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(22 mg, 4.81%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).
- [1515] **합성 실시예 93**
- [1516] 반응식 67: N-((1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐) 설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)-2-(비닐설폰아미도) 아세트아미드의 합성



[1517]

[1518]

tert-부틸 (2-(((1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸) 카르바메이트 (**197**)의 합성

[1519]

0°C에서 DMF (1 mL)에 화합물 **151**(180 mg, 0.354 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA (0.185 mL, 1.063 mmol), (tert-부톡시카르보닐) 글리신 (124 mg, 0.708 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.337 mL, 0.531 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 수성 염화암모늄으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하여 표제 화합물 **197**(150 mg, 67.56%)을 얻은 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.5). C₂₉H₃₆N₆O₈S에 대한 LCMS 계산치: 628.28; 실측치: 629.5(M+1).

[1520]

2-아미노-N-((1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)아세트아미드 염산염(**198**)의 합성

[1521]

0°C에서 DCM(3 mL)에 화합물 **197**(150 g, 0.238 mmol)을 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.596 mL, 2.385 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르로 공증류하여 표제 **198**(150 mg, HCl 염)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 15% MeOH/DCM(R_f: 0.2); 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1522]

N-((1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(비닐설폰아미도)아세트아미드의 합성

[1523]

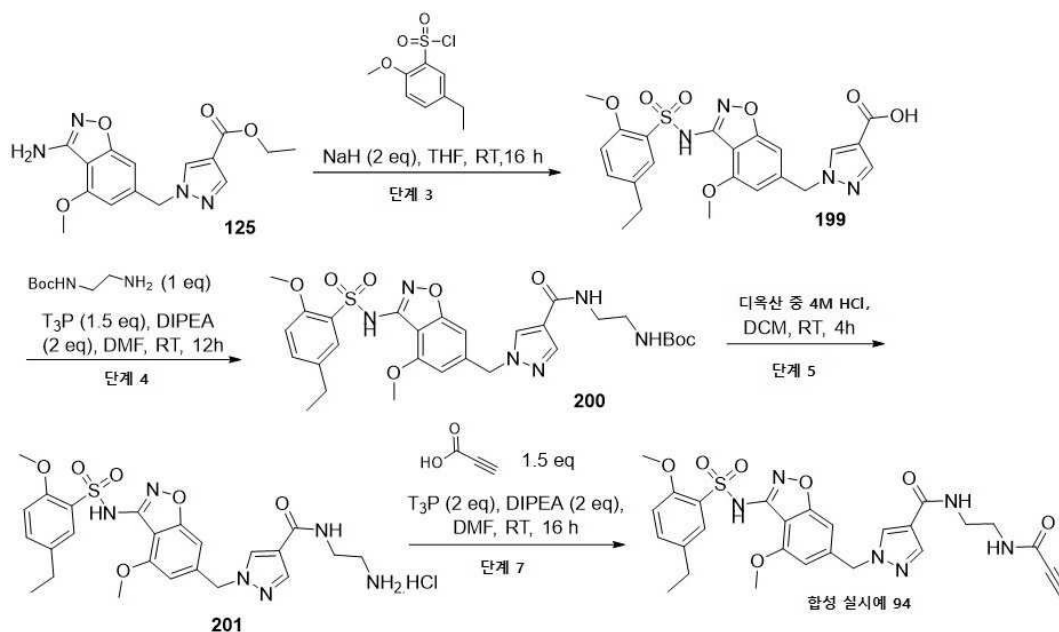
0°C에서 DCM(4 mL)에 화합물 **198**(100 mg, 0.176 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.074 mL, 0.530 mmol)와 에텐 설폰 클로라이드(22 mg, 0.22 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(9.4 mg, 9.03%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.6). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1524]

합성 실시예 94

[1525]

반응식 68: 1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-N-(2-프로피올아미도에틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드의 합성



[1526]

[1527]

1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이소자졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산(199)의 합성

[1528]

0℃에서 THF(5 mL)에 화합물 125(400 mg, 1.264 mmol)를 교반한 용액에 미네랄 오일 중 60% 분산액인 NaH(0.101 mg, 2.529 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(444 mg, 1.896 mmol)를 첨가했다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭시키고 수성 층을 구연산 수용액으로 pH ~ 6으로 산성화했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물 199(150 mg, 23.07%)를 무색의 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc(R_f: 0.5). C₂₂H₂₂N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 486.12; 실측치: 487.02(M+1).

[1529]

tert-부틸 (2-(1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐) 설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이소자졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미도)에틸)카르바메이트(200)의 합성

[1530]

0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 199(120 mg, 0.246 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.086 mL, 0.493 mmol), tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트(39 mg, 0.246 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.234 mL, 0.369 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 20-50% EA/헵탄 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 200(90 mg, 58.06%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). C₂₉H₃₆N₆O₈S에 대한 LCMS 계산치: 628.23; 실측치: 629.02(M+1).

[1531]

N-(2-아미노에틸)-1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이소자졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드 염산염(201)의 합성

[1532]

0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 200(90 mg, 0.143 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.35 mL, 1.431 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 디에틸 에테르/헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물 201(62 mg, 77.5%)을 회백색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1533]

1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐) 설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이소자졸-6-일)메틸)-N-(2-프로피올아미도에틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드의 합성

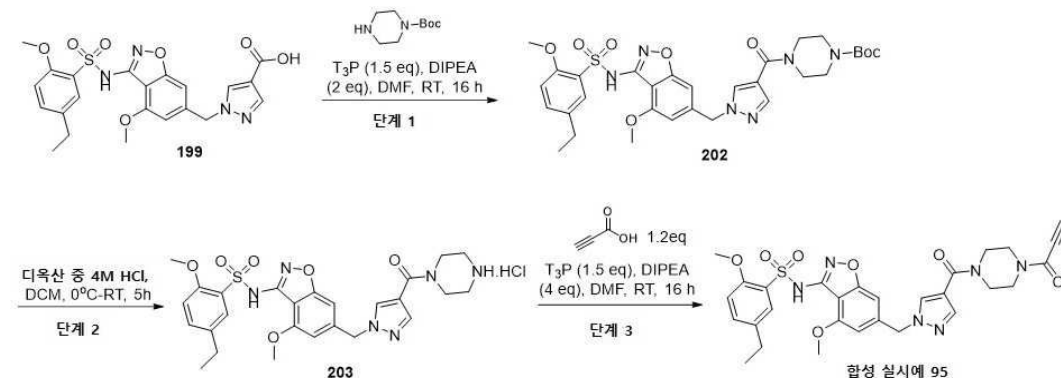
[1534]

0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 201(62 mg, 0.109 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.038 mL, 0.218 mmol), 프로피올산(15 mg, 0.218 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.138 mL, 0.218 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을

실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(14.8 mg, 4.81%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1535] **합성 실시예 95**

[1536] 반응식 69: 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(4-프로피올로일피페라진-1-카르보닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1537]

[1538] tert-부틸 4-(1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트(**202**)의 합성

[1539] 0°C에서 DMF(1 mL)에 Boc-피페라진(128 mg, 0.690 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.3 mL, 1.725 mmol), 화합물 **199**(280 mg, 0.575 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.548 mL, 0.862 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 **202**(120 mg, 31.91%)를 갈색 액체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). C₃₁H₃₈N₆O₈S에 대한 LCMS 계산치: 654.28; 실측치: 655.21

[1540] 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(피페라진-1-카르보닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드 염산염(**203**)의 합성

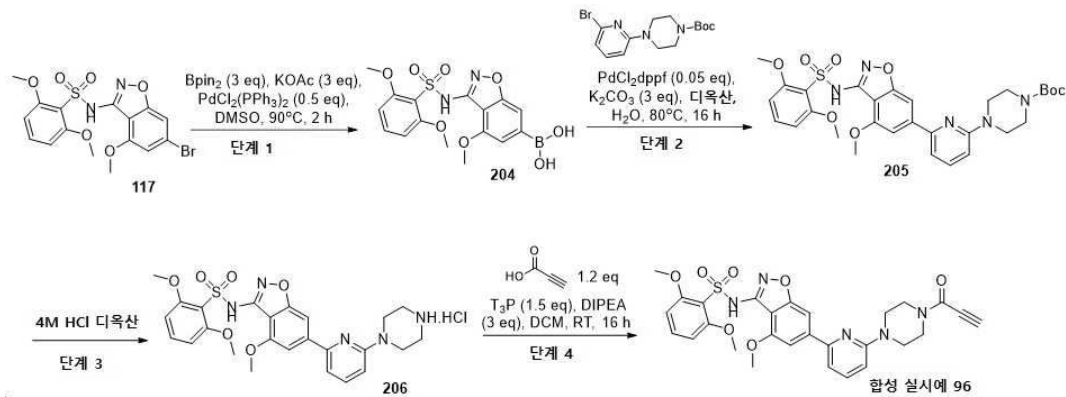
[1541] 0°C에서 DCM(3 mL)에 화합물 **202**(100 mg, 0.152 mmol)를 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.38 mL, 1.527 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 감압 하에 농축하고 미정제 화합물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 **203**(70 mg, HCl 염)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EA/헵탄(R_f : 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1542] 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(4-프로피올로일피페라진-1-카르보닐)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

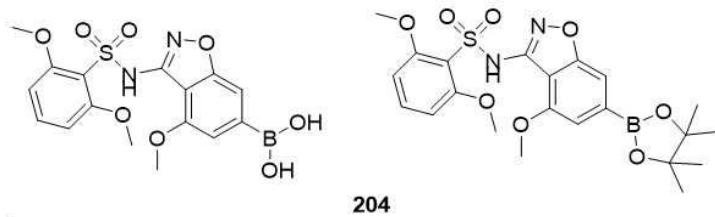
[1543] 0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 **203**(70 mg, 0.188 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.062 mL, 0.355 mmol), 프로피올산(15 mg, 0.225 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.179 mL, 0.282 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(41 mg, 41.84%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1544] **합성 실시예 96**

[1545] 반응식 70: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(6-(4-프로피올로일피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



(3-((2,6-디메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)보론산(**204**)의 합성



실온에서 DMSO(3 mL)에 화합물 **117**(1 g, 2.255 mmol)을 교반한 용액에 B₂pin₂(1.71 g, 6.765 mmol)와 KOAc(0.663 mg, 6.765 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 질소 분위기에서 10분간 탈기한 다음, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(79 mg, 0.112 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 쉐킷하고, 셀라이트 패드로 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-30% EtOAc/헥산의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **204**(800 mg, 86.95%)를 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥산(R_f: 0.5). C₁₆H₁₇BN₂O₈S에 대한 LCMS 계산치: 408.08; 실측치: 409.5 및 491.6(M+1). (보론산과 에스테르의 혼합물).

tert-부틸 4-(6-(3-((2,6-디메톡시페닐) 설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(**205**)의 합성

1,4-디옥산:H₂O (5:1, 12 mL)에 tert-부틸 4-(6-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트 (1.0 g, 2.939 mmol)를 교반한 용액에 화합물 **204** (0.8 g, 1.959 mmol)에 이어, K₂CO₃(0.812 g, 5.877 mmol)를 첨가하고 15분 동안 아르곤 가스로 퍼징했다. PdCl₂(dppf)(71 mg, 0.0959 mmol)와 XPhos(45 mg, 0.0959 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 아르곤으로 5분간 퍼징했다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 H₂O로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 합친 유기층을 염수 용액으로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 0-35% EtOAc/헥산 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **205**(500 mg, 40.98%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EA/헥산(R_f: 0.2). C₃₀H₃₅N₅O₈S에 대한 LCMS 계산치: 625.22; 실측치: 626.5

2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(6-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드 염산염(**206**)의 합성

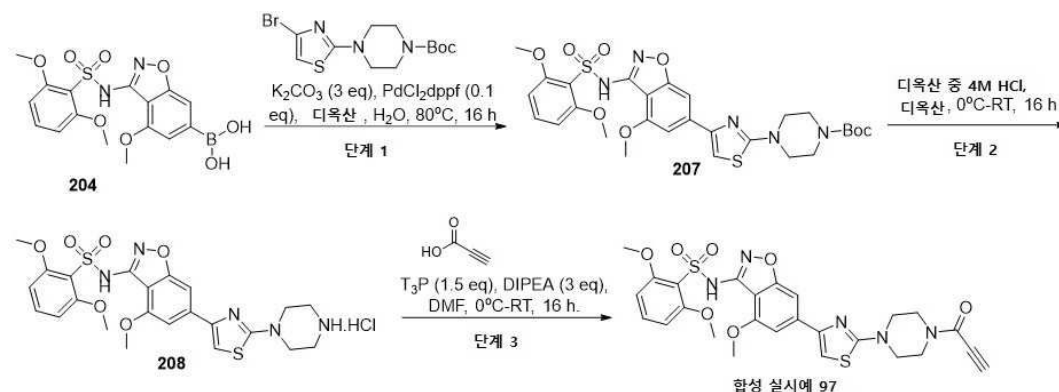
0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 **205**(500 mg, 0.799 mmol)를 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(2 mL, 7.991 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제 화합물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 **206**(350 mg, HCl 염)을 무색 반고체로서 제공했다. TLC: 50% MeOH/DCM(R_f: 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다. 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(6-(4-프로피올로일피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **206**(200 mg, 0.355 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.186 mL, 1.067 mmol), 프로피올산(29 mg, 0.426 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.338 mL, 0.532 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을

실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(8 mg, 3.9%)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1555] **합성 실시예 97**

[1556] 반응식 71: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(4-프로피올로일피페라진-1-일)티아졸-4-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1557]

[1558] tert-부틸 4-(4-브로모티아졸-2-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (210)의 합성

[1559] 0°C에서 DMF(10 mL)에 화합물 209(1 g, 4.116 mmol)를 교반한 용액에 TEA(1.15 mL, 8.233 mmol)에 이어, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(0.766 mg, 4.116 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 디에틸 에테르/헵탄으로 분쇄하여 정제하여 표제 화합물 210(900 mg, 74%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5)

[1560] tert-부틸 4-(4-(3-((2,6-디메톡시페닐) 설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 티아졸-2-일) 피페라진-1-카르복실레이트(207)의 합성

[1561] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(4:1, 10 mL)에 화합물 210(500 mg, 1.435 mmol)을 교반한 용액에 K_2CO_3 (595 mg, 4.305 mmol)과 화합물 204(702 mg, 1.722 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 질소 가스로 10분간 퍼징한 다음 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.117 g, 0.143 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과했다. 여과액을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 207(0.1 g, 12.93%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.5). C28H33N5O8S2에 대한 LCMS 계산치: 631.18; 실측치: 632.5(M+H).

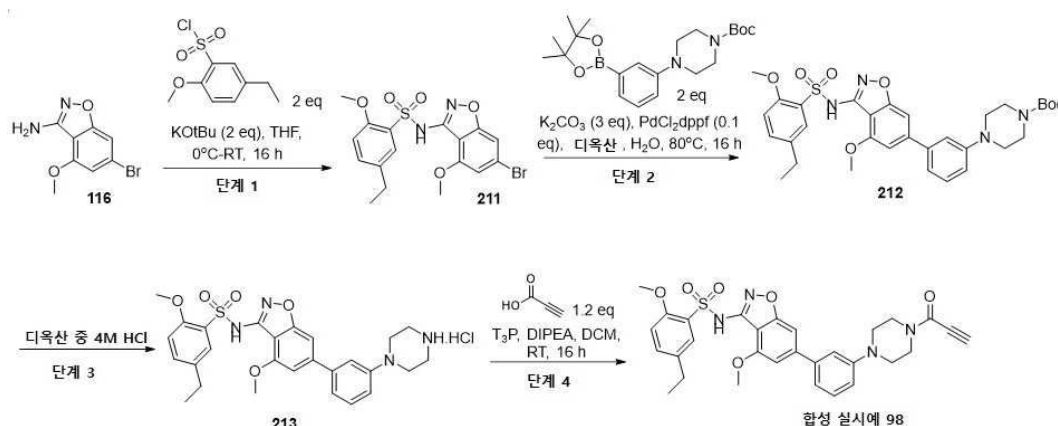
[1562] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(피페라진-1-일)티아졸-4-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드 염산염(208)의 합성

[1563] 0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 207(100 mg, 0.158 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.4 mL, 1.582 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제 화합물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 208(80 mg, HCl 염)을 무색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다. 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(4-프로피올로일피페라진-1-일)티아졸-4-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1564] DMF(1 mL)에 화합물 **208**(80 mg, 0.140 mmol)을 0℃에서 교반한 용액에 DIPEA(0.073 mL, 0.422 mmol), 프로피올산(11 mg, 0.168 mmol)에 이어, EtOAc에 50% 용액인 T₃P(0.133 mL, 0.21 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(20 mg, 24.39%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1565] **합성 실시예 98**

[1566] 반응식 72: 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1567]

[1568] N-(6-브로모-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-5-에틸-2-메톡시벤젠설포나미드(**211**)의 합성

[1569] THF(10 mL)에 화합물 **116**(800 mg, 3.291 mmol)을 교반한 용액에 THF 중 1.0M 용액인 KO^tBu(9.8 mL, 9.874 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(1.5 g, 6.582 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 디에틸 에테르/헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물 **211**(400 mg, 27.58%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(R_f: 0.6). C₁₇H₁₇BrN₂O₅S에 대한 LCMS 계산치: 440.00; 실측치: 442.5(M+2).

[1570] tert-부틸 4-(3-(3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (**212**)의 합성

[1571] 1,4-디옥산:물의 2:1 혼합물(9 mL)에 **211**(400 mg, 0.906 mmol)과 tert-부틸 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (386 mg, 0.996 mmol)를 교반한 용액에 K₂CO₃(0.375 g, 2.718 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기에서 탈기한 다음 Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.0906 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 셀라이트 패드로 여과하고 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물은 0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(3-(3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 **212**(300 mg, 53.15%)를 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 40% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). C₃₂H₃₈N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 622.25; 실측치: 623.02(M+1).

[1572] 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드 염산염(**213**)의 합성

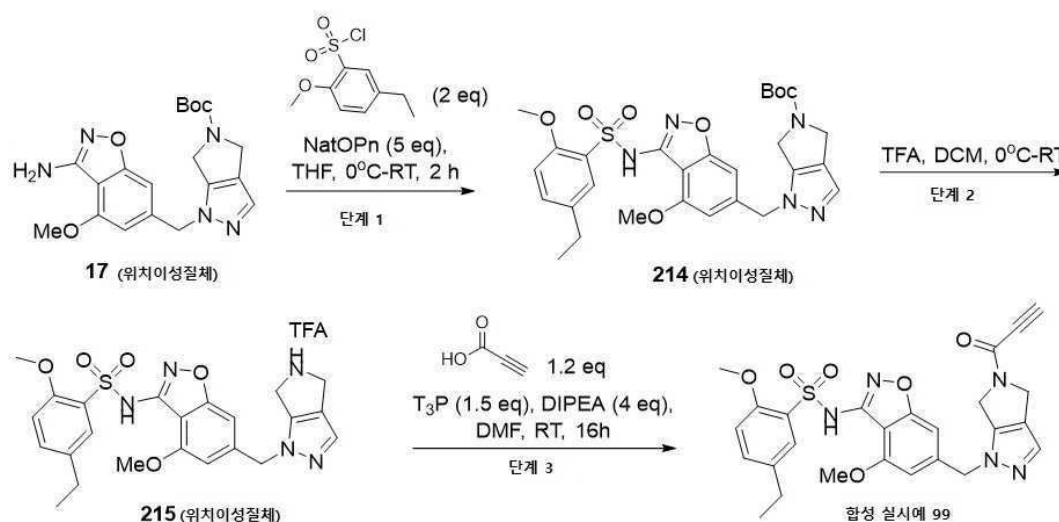
[1573] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **212**(300 mg, 0.481 mmol)를 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.24 mL, 0.963 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르와 공증류한 후 진공 건조하여 표제 화합물 **213**(200 mg, HCl 염)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.3). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다. 5-에틸-2-메톡시-N-(4-

메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1574] 0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 **213**(200 mg, 0.357 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.187 mL, 1.073 mmol), 프로피올산(50 mg, 0.714 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.340 mL, 0.535 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(65 mg, 31.70%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

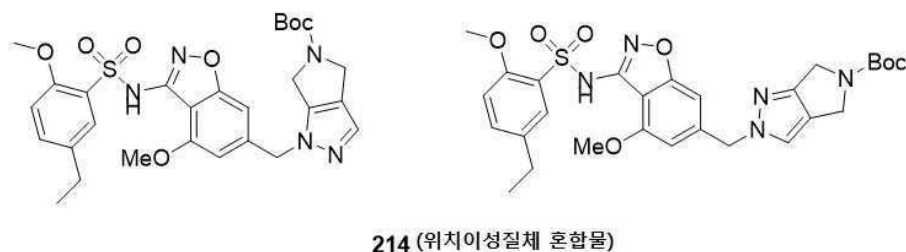
[1575] **합성 실시예 99**

[1576] 반응식 73: 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1577]

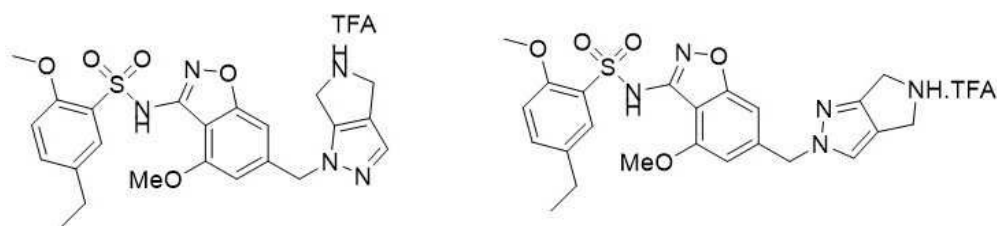
[1578] tert-부틸 1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐) 설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-4,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-카르복실레이트(**214**)의 합성



[1579]

[1580] 0℃에서 THF(5 mL)에 화합물 **17**(300 mg, 0.778 mmol)을 교반한 용액에 Na^tOPn(428 mg, 3.89 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(365 mg, 1.556 mmol)를 첨가하고 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 20-60% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **214**(200 mg, 44.15%, 위치이성질체 혼합물로서 수득됨)를 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.5). C₂₈H₃₃N₅O₇S에 대한 LCMS 계산치: 583.21; 실측치: 584.5(M+1).

[1581] 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-5,6-디하이드로-5H-피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드(**215**)의 합성



215 (위치이성질체 혼합물)

[1582]

[1583]

0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **214**(150 mg, 0.256 mmol)를 교반한 용액에 TFA(0.2 mL, 2.569 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 디에틸 에테르로 분쇄하여 표제의 미정제 화합물 **215**(160 mg, TFA 염)를 고무질 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2). 이 위치이성질체 혼합물은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1584]

5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1585]

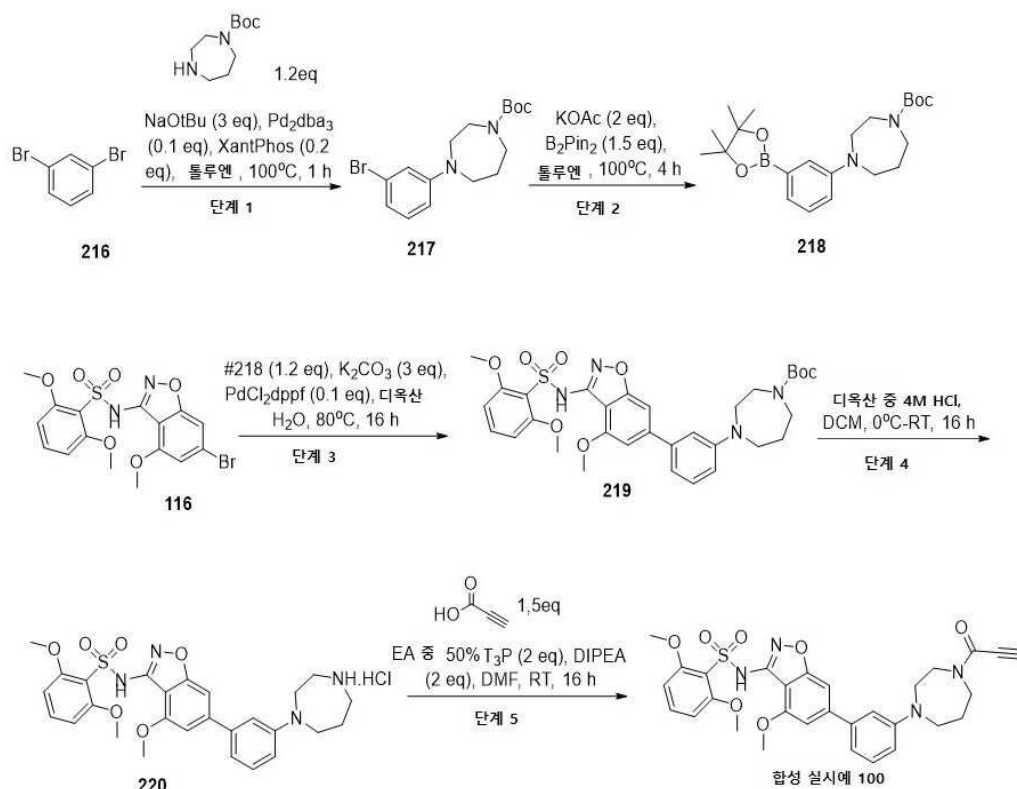
0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **215**(150 mg, 0.258 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.135 mL, 0.775 mmol), 프로피올산(27 mg, 0.387 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.328 mL, 0.516 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물은 키랄 HPLC 정제를 사용하여 정제하여 표제 화합물 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-5,6-디하이드로피롤로[3,4-c]피라졸-1(4H)-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드(8.5 mg, 6.1%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5)(분석 데이터는 표 1 참조). 다른 위치이성질체는 분석이나 테스트에 충분한 양으로 분리될 수 없었다.

[1586]

합성 실시예 100

[1587]

반응식 74: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일-1,4-디아제판-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



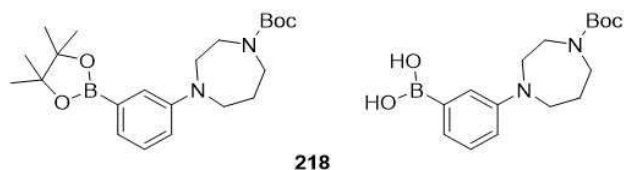
[1588]

[1589]

tert-부틸 4-(3-브로모페닐)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(**217**)의 합성

[1590] 톨루엔(15 mL)에 화합물 **216**(1 g, 4.328 mmol)을 교반한 용액에 Na^tOBu(1.22 g, 12.716 mmol)에 이어, tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트(1.04 g, 5.193 mmol)를 첨가하고 10분간 아르곤 가스로 퍼징한 다음 XantPhos(500 mg, 0.865 mmol)와 Pd₂dba₃(396 mg, 0.432 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 여과액을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수 용액으로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻었다. 미정제물을 15% EA\헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **217**(400 mg, 26.66%)을 무색 액체로서 제공했다. C₁₆H₂₃BrN₂O₂에 대한 LCMS 계산치: 354.09; 실측치: 355.3(M+1).

[1591] tert-부틸 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(**218**)의 합성



[1592]

[1593] 실온에서 1,4-디옥산(3 mL)에 화합물 **217**(400 mg, 1.125 mmol)을 교반한 용액에 B₂pin₂(428 mg, 1.688 mmol), KOAc(0.331 mg, 3.375 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 10분간 탈기한 다음 Pd(dppf)Cl₂·DCM(92 mg, 0.1125 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고, 셀라이트 패드로 여과하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **218**(1.2 g, 미정제물)을 갈색 반고체 형태로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). C₂₂H₃₅BN₂O₄에 대한 LCMS 계산치: 402.27; 실측치: 403.5 및 321.6(M+1). (미정제물은 해당 보론산과 보론산염 에스테르의 혼합물로서 수득됨).

[1594] tert-부틸 4-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(**219**)의 합성

[1595] 1,4-디옥산:물(10 mL)의 3:1 혼합물에 **116**(500 mg, 1.127 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(467 mg, 3.383 mmol), 화합물 **218**을 첨가하고 10분 동안 아르곤 가스로 퍼징한 다음 Pd(dppf)Cl₂(92 mg, 0.112 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **219**(330 mg, 45.83%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 40% EtOAc/헵탄(R_f: 0.5). C₃₂H₃₈N₄O₈S에 대한 LCMS 계산치: 638.24; 실측치: 639.5(M+1).

[1596] N-(6-(3-(1,4-디아제판-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드 염산염(**220**)의 합성

[1597] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **219**(300 mg, 0.521 mmol)를 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(1.3 mL, 5.216 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르와 공증류하여 표제 화합물 **220**(200 mg, HCl 염)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.3). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

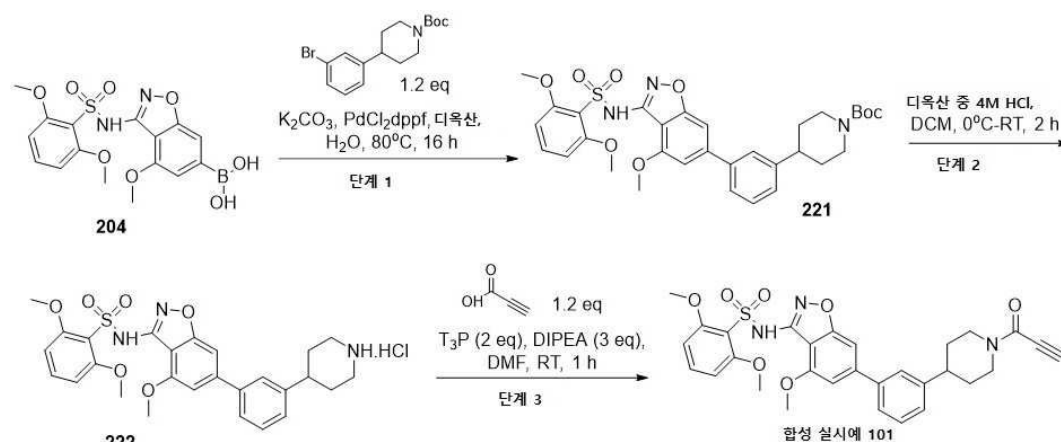
[1598] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일-1,4-디아제판-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[1599] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **220**(150 mg, 0.260 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.136 mL, 0.782 mmol), 프로피올산(27 mg, 0.39 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.330 mL, 0.52 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(60 mg, 38.96%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f:

0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1600] **합성 실시예 101**

[1601] 반응식 75: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(1-프로피올로일피페리딘-4-일) 페닐) 벤조[d]이속사졸-3-일) 벤젠설포아미드의 합성



[1602]

[1603] tert-부틸 4-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐) 설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 페닐) 피페리딘-1-카르복실레이트(**221**)의 합성

[1604] 1,4-디옥산:물의 2:1 혼합물(9 mL)에 화합물 **204**(500 mg, 1.224 mmol)와 tert-부틸 4-(3-브로모페닐) 피페리딘-1-카르복실레이트(386 mg, 1.469 mmol)를 교반한 용액에 K_2CO_3 (507 mg, 3.672 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물은 아르곤 분위기에서 탈기한 다음 $Pd(dppf)Cl_2$ (99 mg, 0.1224 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물은 $80^\circ C$ 에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 패드에서 여과하고, 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 0-30% EtOAc/헥산의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **221**(270 mg, 38.24%)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 40% EtOAc/헥산(R_f : 0.4). C32H37N3O8S에 대한 LCMS 계산치: 623.23; 실측치: 624.02(M+1).

[1605] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(피페리딘-4-일) 페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 염산염(**222**)의 합성

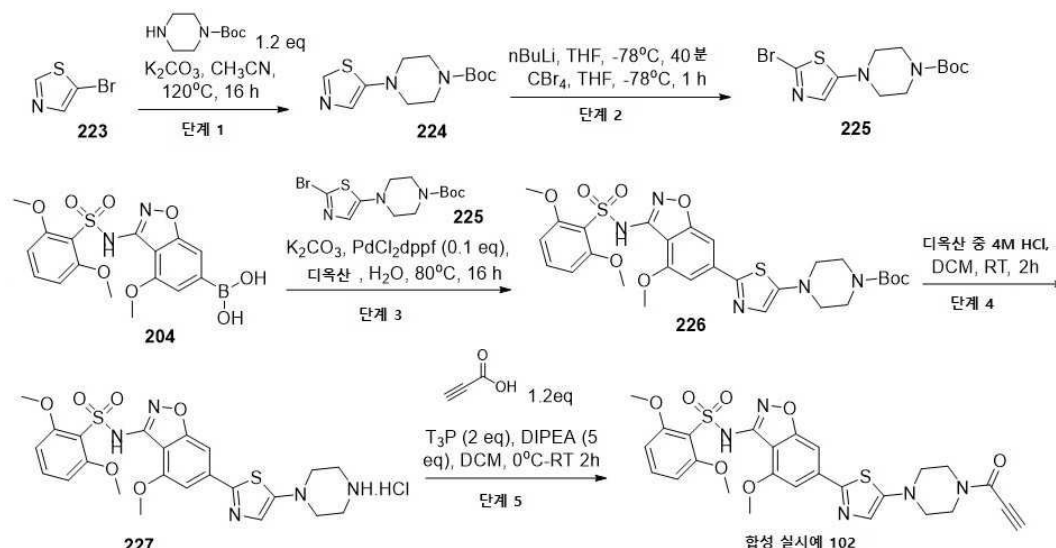
[1606] $0^\circ C$ 에서 DCM(4 mL)에 화합물 **221**(120 mg, 0.192 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.48 mL, 1.923 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 디에틸 에테르로 분쇄하고 감압 하에 건조하여 표제 화합물 **222**(180 mg, HCl 염)를 무색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1607] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(1-프로피올로일피페리딘-4-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성

[1608] $0^\circ C$ 에서 DMF(1 mL)에 화합물 **222**(180 mg, 0.321 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.168 mL, 0.963 mmol), 프로피올산(26 mg, 0.385 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T_3P (0.612 mL, 0.963 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(45 mg, 24.32%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1609] **합성 실시예 102**

[1610] 반응식 76: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(5-(4-프로피올로일피페라진-1-일)티아졸-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성



[1611]

[1612] tert-부틸 4-(4-브로모티아졸-2-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (224)의 합성

[1613] 0°C에서 DMF(10 mL)에 화합물 223(1.5 g, 9.145 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(3.79 g, 27.435 mmol)에 이어, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(2.0 g, 10.974 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭시키고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 2-8% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 224(1.6 g, 74%)를 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). C₁₂H₁₉N₃O₂S에 대한 LCMS 계산치: 269.12; 실측치: 270.05(M+H).

[1614] tert-부틸 4-(2-브로모티아졸-5-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (225)의 합성

[1615] THF(60 mL)에 tert-부틸 4-(티아졸-5-일) 피페라진-1-카르복실레이트 224(1.6 g, 5.940 mmol)를 교반한 용액에 -78°C에서 n-BuLi[헥산 중 1.6 mol/L(5.56 mL, 8.910 mmol)]를 첨가했다. 반응 혼합물을 -78°C에서 40분간 교반하고, THF 중 CBr₄(2.95 g, 8.910 mmol)의 용액 1.5 mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 더 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 4-8% EA/헵탄 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 225(1.6 g, 77.66%)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.7). C₁₂H₁₈BrN₃O₂S에 대한 LCMS 계산치: 347.03; 실측치: 348.05(M+H).

[1616] tert-부틸 4-(2-(3-((2,6-디메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)티아졸-5-일)피페라진-1-카르복실레이트(226)의 합성

[1617] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(10 mL)에 화합물 225(200 mg, 0.574 mmol)를 교반한 용액에 K₂CO₃(238 mg, 1.722 mmol)와 화합물 204(281 mg, 0.688 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 퍼징한 후 Pd(PPh₃)₄(33 mg, 0.0287 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(80-90% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 226(55 mg, 15.19%)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). C₂₈H₃₃N₅O₈S₂에 대한 LCMS 계산치: 631.18; 실측치: 632.2(M+H).

[1618] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(5-(피페라진-1-일)티아졸-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드 염산염(227)의 합성

[1619] 0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 226(55 mg, 0.087 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.21 mL, 0.870 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제물을 EtOAc(20 mL), DCM(20 mL)으로 분쇄한 다음 진공에서 건조하여 표제 화합물 227(53 mg,

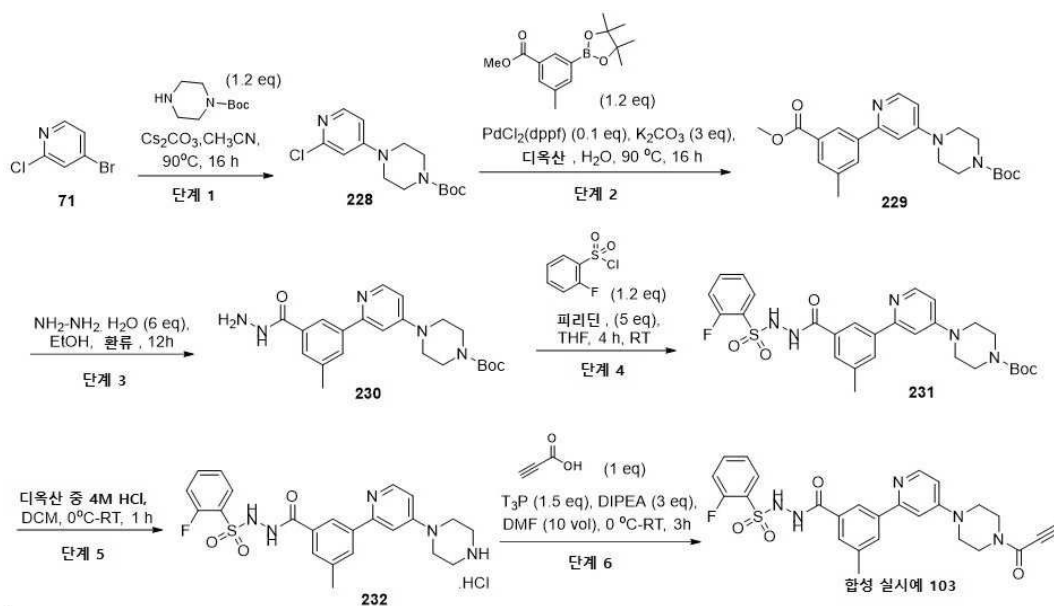
HCl 염)을 무색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1620] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(5-(4-프로피올로일피페라진-1-일)티아졸-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[1621] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **227**(50 mg, 0.088 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.076 mL, 0.44 mmol), 프로피올산(7.4 mg, 0.105 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T_3P (0.111 mL, 0.176 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(5.8 mg, 11.37%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1622] **합성 실시예 103**

[1623] 반응식 77: 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(4-프로피올로일피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설폰노하이드라지드의 합성



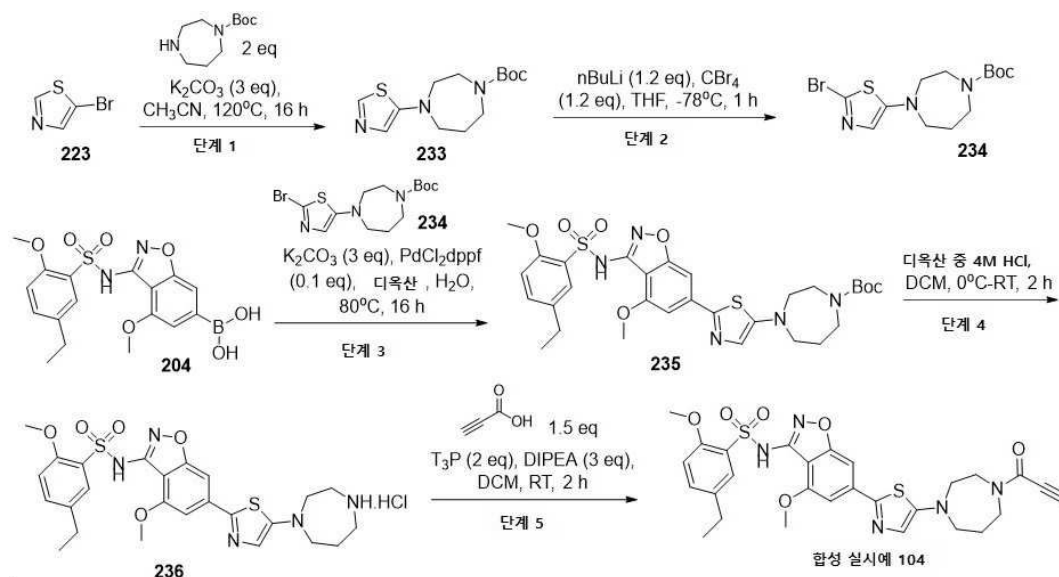
[1624] tert-부틸 4-(2-클로로피리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트(**228**)의 합성

[1626] ACN(10 mL)에 화합물 **71**(1 g, 5.196 mmol)을 교반한 용액에 CS_2CO_3 (2.5 g, 7.794 mmol)에 이어, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(1.16 g, 6.235 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **228**(600 mg, 38.96%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(R_f : 0.4). $C_{14}H_{20}ClN_3O_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 297.12; 실측치: 298.05(M+H).

[1627] tert-부틸 4-(2-(3-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐) 피리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(**229**)의 합성

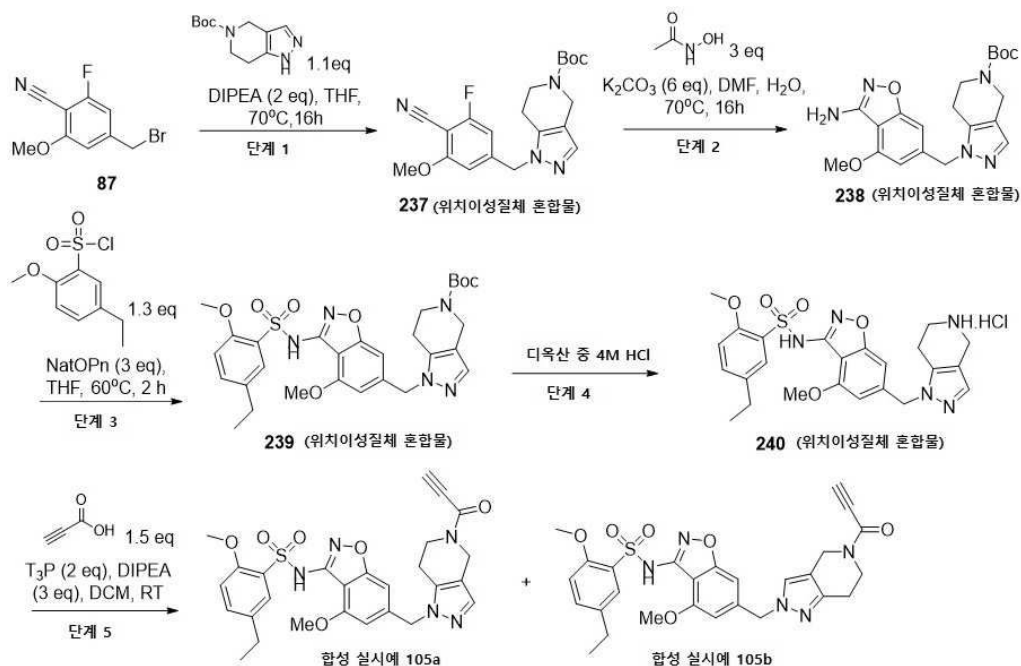
[1628] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(40 mL)에 화합물 **228**(600 mg, 2.014 mmol)을 교반한 용액에 K_2CO_3 (517 mg, 3.73 mmol)와 메틸 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(667 mg, 2.417 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 퍼징한 다음 $PdCl_2(dppf)$ (73 mg, 0.10 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(30-40% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **229**(400 mg, 48.25%)를 얻은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 40% EtOAc/헵탄(R_f : 0.5). $C_{23}H_{29}N_3O_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 411.22; 실측치: 412.2 (M+1)

- [1629] tert-부틸 4-(2-(3-(하이드라진카르보닐)-5-메틸페닐) 피리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(**230**)의 합성
- [1630] EtOH(20 mL)에 화합물 **229**(400 mg 0.972 mmol)를 교반한 용액에 하이드라진 일수화물(0.291 mL, 5.832 mmol)을 첨가했다. 반응물을 90℃에서 8시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제물을 수득했고, 이를 DCM/n-헥산으로 분쇄한 다음 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **230**(310 mg, 77.50%)을 얻은 노란색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). C22H29N5O3에 대한 LCMS 계산치: 411.23; 실측치: 412.01(M+1).
- [1631] tert-부틸 4-(2-(3-(2-((2-플루오로페닐) 설포닐) 하이드라진-1-카르보닐)-5-메틸페닐)피리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(**231**)의 합성
- [1632] 0℃에서 THF(2 mL)와 피리딘(2 mL, 24.7 mmol)에 화합물 **230**(200 mg, 0.486 mmol)을 교반한 용액에 2-플루오로벤젠설포닐 클로라이드(114 mg, 0.5832 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC 및 LCMS로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(30-40% EtOAc/헥산의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **231**(220 mg, 79.71%)을 얻은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥산(R_f : 0.6). C28H32FN5O5S에 대한 LCMS 계산치: 569.21; 실측치: 570.2 (M+1)
- [1633] 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설포노하이드라지드 염산염(**232**)의 합성
- [1634] 0℃에서 DCM(3 mL)에 화합물 **231**(200 mg, 0.351 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.877 mL, 3.510 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 Et₂O(10 mL)로 분쇄한 다음 진공 하에 건조하여 표제 화합물 **232**(80 mg, HCl 염)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.
- [1635] 2-플루오로-N'-(3-메틸-5-(4-(4-프로피올로일피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조일)벤젠설포노하이드라지드의 합성
- [1636] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **232**(80 mg, 0.158 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.082 mL, 0.474 mmol), 프로피올산(13 mg, 0.189 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.150 mL, 0.237 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(6 mg, 7.3%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조)
- [1637] **합성 실시예 104**
- [1638] 반응식 78: 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(5-(4-프로피올로일-1,4-디아제판-1-일)티아졸-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드



[1639]

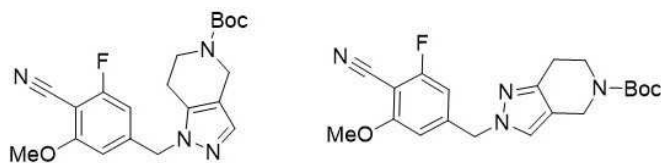
- [1640] tert-부틸 4-(티아졸-5-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(**233**)의 합성
- [1641] 0℃에서 DMF(5 mL)에 화합물 **223**(1 g, 18.290 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(7.58 g, 54.871 mmol)와 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트(7.3 g, 36.58 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물은 10% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **233**(700 mg, 41%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). C13H21N3O2S에 대한 LCMS 계산치: 283.14; 실측치: 284.05(M+H).
- [1642] tert-부틸 4-(2-브로모티아졸-5-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(**234**)의 합성
- [1643] THF(20 mL)에 **233**(700 mg, 2.470 mmol)을 교반한 용액에 -78℃에서 헥산(2.31 mL, 3.705 mmol) 중 n-BuLi(1.6mol/L)을 첨가했다. 반응 혼합물을 -78℃에서 40분간 교반하고, THF(1.5 mL) 중 CBr₄(1.2 g, 3.705 mmol) 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 더 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축했다. 미정제물을 5% EA/헵탄 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **234**(600 mg, 67.11%)를 갈색 오일로서 제공했다. TLC: 5% EA/헵탄(R_f: 0.7). C13H20BrN3O2S에 대한 LCMS 계산치: 361.05; 실측치: 362.05(M+H).
- [1644] tert-부틸 4-(2-(3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)티아졸-5-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (**235**)의 합성
- [1645] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(10 mL)에서 화합물 **234**(250 mg, 0.690 mmol)를 교반한 용액에 K₂CO₃(286 mg, 2.070 mmol) 및 **204**(308 mg, 0.759 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 퍼징한 다음 PdCl₂(dppf)(56 mg, 0.0690 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 Et₂O/헵탄으로 분쇄하고 감압 하에 건조하여 표제 화합물 **235**(300 mg, 67.56%)를 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). C30H37N5O7S2에 대한 LCMS 계산치: 643.21; 실측치: 644.2(M+H).
- [1646] N-(6-(5-(1,4-디아제판-1-일)티아졸-2-일)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-5-에틸-2-메톡시벤젠설폰아미드 염산 염(**236**)의 합성
- [1647] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **235**(250 mg, 0.388 mmol)를 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.97 mL, 3.883 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 Et₂O/헵탄으로 분쇄하고 감압 하에 건조하여 표제 화합물 **236**(160 mg, HCl 염)을 무색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.
- [1648] 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(5-(4-프로피올로일-1,4-디아제판-1-일) 티아졸-2-일) 벤조[d]이속사졸-3-일) 벤젠설폰아미드
- [1649] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **236**(150 mg, 0.258 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.135 mL, 0.775 mmol), 프로피올산(27 mg, 0.387 mmol)에 이어, EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.328 mL, 0.516 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(5 mg, 3.24%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).
- [1650] 합성 실시예 105A 및 105B
- [1651] 반응식 79: 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드 및 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[1652]

[1653]

tert-부틸 1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c] 피리딘-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 2-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)-2,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(237)의 합성



237 (위치이성질체 혼합물)

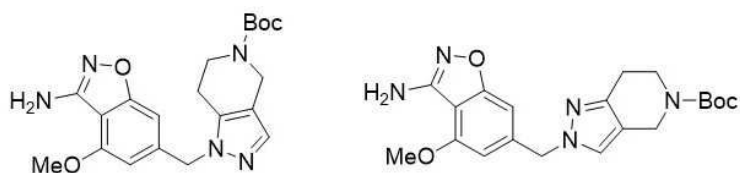
[1654]

[1655]

0℃에서 THF(5 mL)에 화합물 87(2 g, 8.194 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(2.86 mL, 16.388 mmol)에 이어, tert-부틸 1,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(2.01 g, 9.014 mmol)를 첨가했다. 반응물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 5% EA/헵탄 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 237(2.1 g, 67.74 %)을 노란색 오일 화합물로서 제공했다. TLC: 5% EA/헵탄(R_f: 0.7). C₂₀H₂₃FN₄O₃에 대한 LCMS 계산치: 386.18; 실측치: 387.05(M+H).

[1656]

tert-부틸 1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이소사졸-6-일)메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 2-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이소사졸-6-일)메틸)-2,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(238)의 합성



238 (위치이성질체 혼합물)

[1657]

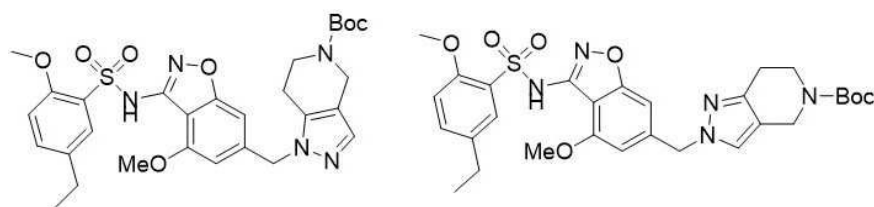
[1658]

DMF:H₂O의 6:1 혼합물(7 mL)에서 화합물 237(2 g, 5.175 mmol)을 실온에서 교반한 용액에 N-하이드록시아세트아미드(1.165 g, 15.525 mmol)에 이어, K₂CO₃(4.29 g, 31.053 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기

층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **238**(1.9 g, 76.92%, 위치이성질체 혼합물)을 갈색 반고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.45). $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 399.19; 실측치: 400.02(M+1).

[1659]

tert-부틸 1-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트 및 tert-부틸 2-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-2,4,6,7-테트라하이드로-5H-피라졸로[4,3-c]피리딘-5-카르복실레이트(**239**)의 합성



239 (위치이성질체 혼합물)

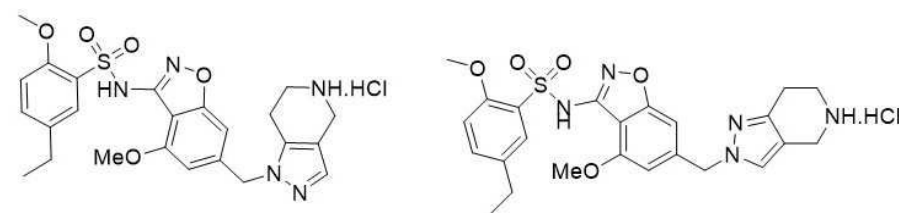
[1660]

[1661]

THF(10 mL)에 화합물 **238**(300 mg, 0.751 mmol)을 교반한 용액에 NaOPh (0.248 g, 2.253 mmol)에 이어 5-에틸-2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(0.229 g, 0.976 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 **239**(200 mg, 44.64%, 위치이성질체 혼합물)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 80 EtOAc(R_f : 0.5). $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 597.23; 실측치: 598.5(M+1).

[1662]

5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 염산염 및 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 염산염(**240**)의 합성



240 (위치이성질체 혼합물)

[1663]

[1664]

0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 **239**(150 mg, 0.250 mmol)를 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.627 mL, 2.509 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 농축하고 Et_2O 로 분쇄한 다음 감압 하에 건조하여 표제 화합물 **240**(160 mg, HCl 염, 위치이성질체 혼합물)을 무색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2). 이것은 추가 특성화 없이 다음 단계에 사용했다.

[1665]

5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 및 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성

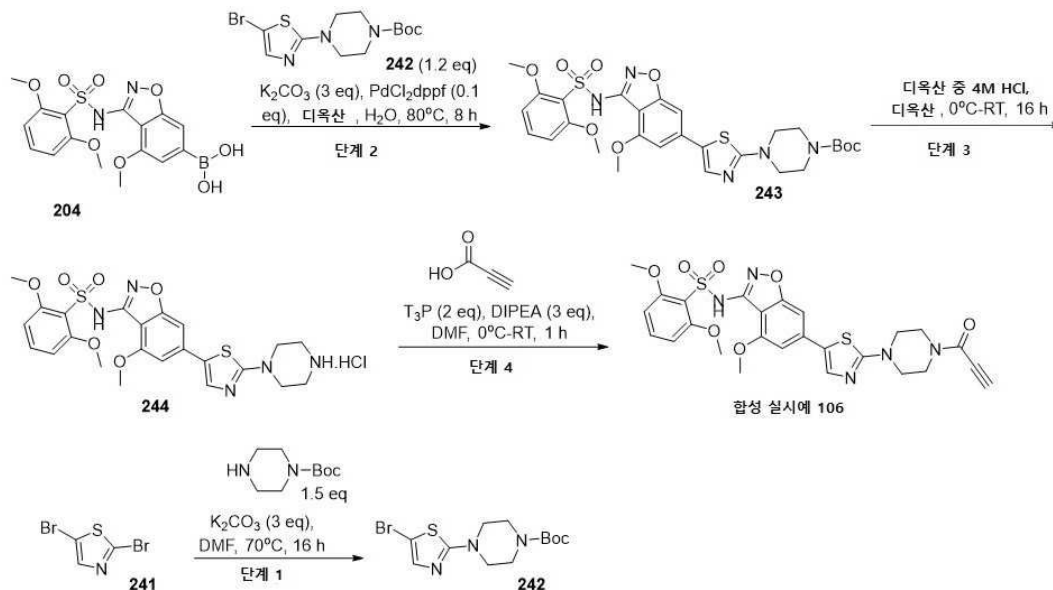
[1666]

0°C에서 DMF(1 mL)에 화합물 **240**(150 mg, 0.280 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.073 mL, 0.421 mmol), 프로피올산(58 mg, 0.84 mmol)에 이어, EtOAc 중 T₃P 50% 용액(0.356 mL, 0.56 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 농축하고 미정제물을 키랄 HPLC로 정제하여 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(5-(4-프로피올로일-1,4-디아제판-1-일)티아졸-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(8.5 mg, 5.5%)를 회백색 고체로서 제공했고 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((5-프로피올로일-4,5,6,7-테트라하이드로-2H-피라졸로[4,3-c]피리딘-2-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드(2 mg,

1.29%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1667] 합성 실시예 106

[1668] 반응식 80: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(4-프로피올로일피페라진-1-일)티아졸-5-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[1669] tert-부틸 4-(티아졸-5-일)피페라진-1-카르복실레이트(242)의 합성

[1670] 0°C에서 DMF(10 mL)에 화합물 241(2 g, 8.233 mmol)을 교반한 용액에 K_2CO_3 (3.41 g, 24.699 mmol)에 이어, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(2.3 g, 12.349 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 2-5% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 242(1.4 g, 56.45%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.6). $C_{12}H_{18}BrN_3O_2S$ 에 대한 LCMS 계산치: 347.03; 실측치: 348.05(M+H).

[1672] tert-부틸 4-(5-(3-((2,6-디메톡시페닐)설폰아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트(243)의 합성

[1673] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(10 mL)에 화합물 242(600 mg, 1.722 mmol)를 교반한 용액에 K_2CO_3 (714 mg, 5.168 mmol)에 이어, 화합물 204(843 mg, 2.066 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 퍼징한 다음 $PdCl_2dppf$.DCM(140 mg, 0.1722 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(80-90% EtOAc/헵탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 243(200 mg, 18.51%)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.4). $C_{28}H_{33}N_5O_8S_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 631.18; 실측치: 632.2(M+H).

[1674] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(피페라진-1-일)티아졸-5-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드 염산염(244)의 합성

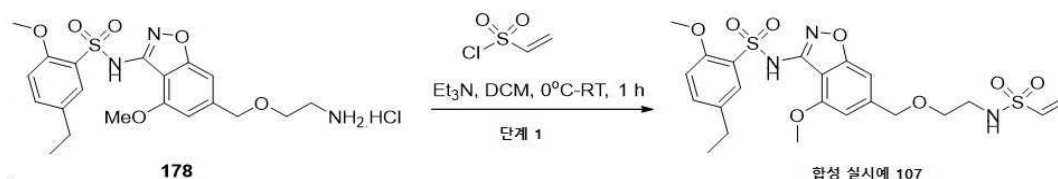
[1675] 0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 243(200 mg, 0.316 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.79 mL, 3.165 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 EtOAc/헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물 244(150 mg, HCl 염)를 무색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2). $C_{23}H_{26}ClN_5O_6S_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 567.10; 실측치: 568.2

[1676] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(2-(4-프로피올로일피페라진-1-일)티아졸-5-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성

[1677] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **244**(150 mg, 0.264 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.138 mL, 0.792 mmol), 프로피올산(36 mg, 0.528 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.335 mL, 0.528 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 키텅하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 20-50% EA/헥산 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물(98 mg, 63.63%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.4). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1678] 합성 실시예 107

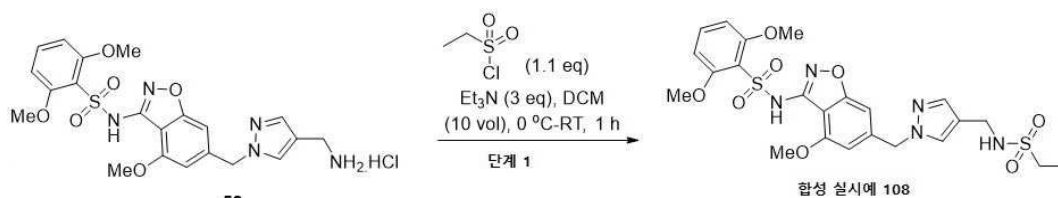
[1679] 반응식 81: 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((2-(비닐설폰아미도) 에톡시) 메틸) 벤조[d]이속사졸-3-일) 벤젠설폰아미드의 합성



[1680] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **178**(150 mg, 0.317 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.133 mL, 0.953 mmol)에 이어, DCM(1 mL) 중 에탄 설폰일 클로라이드(48 mg, 0.381 mmol)를 첨가했다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 키텅하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 농축한 다음 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(6 mg, 3.4%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1682] 합성 실시예 108

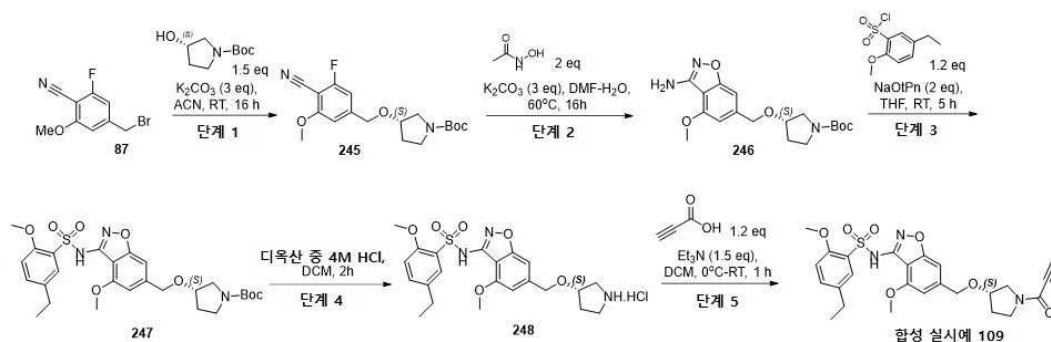
[1683] 반응식 82: N-(6-((4-(에틸설폰아미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시 벤젠설폰아미드의 합성



[1684] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **58**(120 mg, 0.235 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.1 mL, 0.705 mmol)에 이어, DCM(0.5 mL) 중 에탄설폰일 클로라이드(33 mg, 0.258 mmol)를 첨가했다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 염수로 키텅하고 DCM으로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 농축한 다음 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(40 mg, 27.63%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1686] 합성 실시예 109

[1687] 반응식 83: (S)-5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(((1-프로피올로일피롤리딘-3-일)옥시)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[1688]

[1689]

[1690]

tert-부틸 (S)-3-((4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트(**245**)의 합성

0℃에서 아세트니트릴(5 mL)에 화합물 **87**(500 mg, 2.048 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(0.849 mg, 6.146 mmol)에 이어, tert-부틸 (S)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(557 mg, 3.072 mmol)를 첨가했다. 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **245**(500 mg, 48.81%)를 무색의 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc(R_f: 0.5). C₁₈H₂₃FN₂O₄에 대한 LCMS 계산치: 350.16; 실측치: 351.02(M+1). 미정제 화합물은 정제 없이 다음 반응에 사용했다.

[1691]

[1692]

tert-부틸 (S)-3-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트(**246**)의 합성

실온에서 DMF:H₂O의 7:1 혼합물(8 mL)에 화합물 **245**(500 mg, 1.426 mmol)를 교반한 용액에 N-하이드록시아세트아미드(0.214 g, 2.853 mmol)에 이어, K₂CO₃(591 mg, 4.278 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 40-70% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **246**(210 mg, 76.92%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헵탄(R_f: 0.40). C₁₈H₂₅N₃O₅에 대한 LCMS 계산치: 363.18; 실측치: 364.02(M+1).

[1693]

[1694]

tert-부틸 (S)-3-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐) 설펜아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메톡시) 피롤리딘-1-카르복실레이트 (**247**)의 합성

THF(10 mL)에서 화합물 **246**(210 mg, 0.577 mmol)을 교반한 용액에 NaOPn(0.190 g, 1.733 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설펜올 클로라이드(0.162 g, 0.692 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미늄)로 정제하여 표제 화합물 **247**(150 mg, 46.29%)을 옅은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50 EtOAc(R_f: 0.5). C₂₇H₃₅N₃O₈S에 대한 LCMS 계산치: 561.21; 실측치: 562.5(M+1).

[1695]

[1696]

(S)-5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((피롤리딘-3-일옥시)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설펜아미드 염산염 (**248**)의 합성

0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **247**(150 mg, 0.267 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.66 mL, 2.670 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시킨 후 EtOAc/헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물 **248**(120 mg, HCl 염)을 무색의 점착성 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2). C₂₂H₂₇N₃O₆S에 대한 LCMS 계산치: 461.16; 실측치: 462.10

[1697]

[1698]

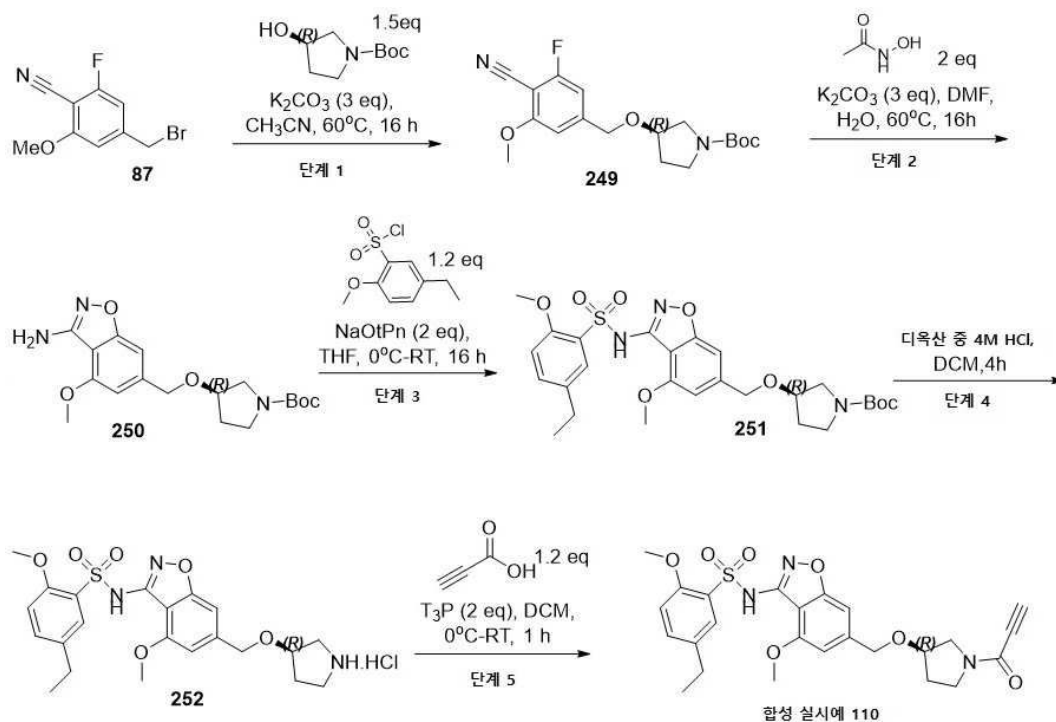
(S)-5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(((1-프로피올로일피롤리딘-3-일)옥시)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설펜아미드의 합성

0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **248**(120 mg, 0.240 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.125 mL, 0.72 mmol), 프로피올산(20 mg, 0.289 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.229 mL, 0.36 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용

HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(50 mg, 40.65%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1699] **합성 실시예 110**

[1700] 반응식 84: (R)-5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(((1-프로피올로일피롤리딘-3-일)옥시)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1701]

[1702] tert-부틸 (R)-3-((4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤질)옥시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (249)의 합성

[1703] 0°C에서 ACN(5 mL)에 화합물 87(250 mg, 1.024 mmol)을 교반한 용액에 K_2CO_3 (0.424 mg, 3.073 mmol)에 이어, tert-부틸 (R)-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트(557 mg, 1.536 mmol)를 첨가했다. 반응물을 60°C에서 16 시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축하여 표제 화합물 249(300 mg, 83.79%)를 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc(R_f : 0.5). $C_{18}H_{23}FN_2O_4$ 에 대한 LCMS 계산치: 350.16; 실측치: 351.02(M+1). 미정 제 화합물은 정제 없이 다음 반응에 사용했다.

[1704] tert-부틸 (R)-3-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일) 메톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트(250)의 합성

[1705] 실온에서 DMF:H₂O의 6:1 혼합물(7 mL)에 화합물 249(300 mg, 0.856 mmol)를 교반한 용액에 N-하이드록시 아세트 아미드(0.128 g, 1.712 mmol)에 이어, K_2CO_3 (355 mg, 2.568 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 얼음물을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭시키고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축시키고, 40-70% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 250(150 mg, 48.23%)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.40). $C_{18}H_{25}N_3O_5$ 에 대한 LCMS 계산치: 363.18; 실측치: 364.5(M+1).

[1706] tert-부틸 (R)-3-((3-((5-에틸-2-메톡시페닐) 설포나미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (251)의 합성

[1707] THF(10 mL)에 화합물 250(150 mg, 0.412 mmol)을 교반한 용액에 NaOtBu(0.135 g, 1.236 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(0.116 g, 0.495 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을

무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 **251**(100 mg, 43.29%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(R_f : 0.4). C27H35N3O8S에 대한 LCMS 계산치: 561.21; 실측치: 562.5(M+1).

[1708] (R)-5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((피롤리딘-3-일옥시)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드 염산염 (252)의 합성

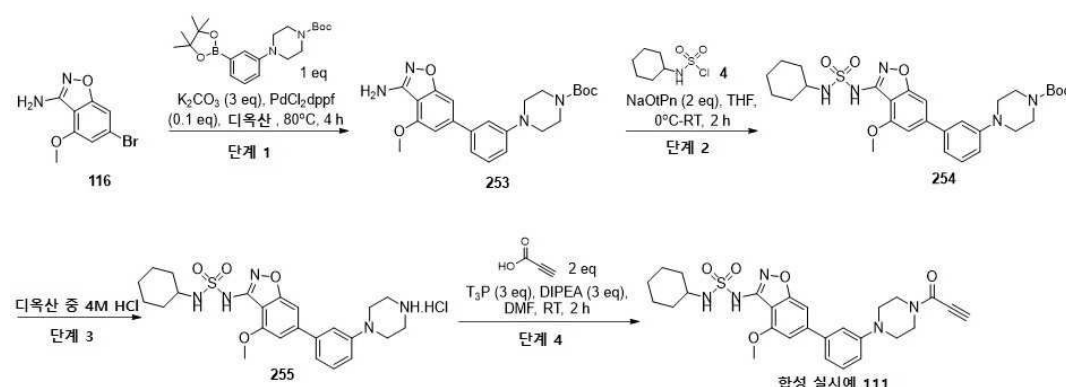
[1709] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **251**(100 mg, 0.276 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.69 mL, 2.76 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 농축하고 EtOAc/헵탄으로 분쇄하여 표제 화합물 **252**(90 mg, HCl 염)를 회백색 반고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.2). C22H27N3O6S에 대한 LCMS 계산치: 461.16; 실측치: 462.1

[1710] (R)-5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(((1-프로피올로일피롤리딘-3-일)옥시)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1711] 0℃에서 DMF(1 mL)에 화합물 **252**(90 mg, 0.180 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.094 mL, 0.542 mmol), 프로피올산(15 mg, 0.216 mmol)에 이어, EtOAc에 50% 용액인 T₃P(0.229 mL, 0.36 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(17 mg, 18.37%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1712] 합성 실시예 111

[1713] 반응식 85: N-[(1S)-1-[[4-(6-메톡시-4-메틸-3-피리딜)페닐]메틸]-2-(메틸아미노)-2-옥소-에틸]티아졸로[4,5-c]피리딘-6-카르복사미드의 합성



[1714]

[1715] tert-부틸 4-(3-(3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(**253**)의 합성

[1716] 건조 1,4-디옥산(10 mL)에 tert-부틸 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(798 mg, 2.057 mmol)를 교반한 용액에 화합물 **116**(500 mg, 2.057 mmol)과 K_2CO_3 (710 mg, 5.142 mmol)를 첨가했다. 반응물을 아르곤 가스로 5분간 퍼징한 다음 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (134 mg, 0.164 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 여과액을 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제물을 36-50% EA/PE 구배를 사용하여 콤비 플래시로 정제하여 표제 화합물 **253**(400 mg, 45.81%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f : 0.4). C23H28N4O4에 대한 LCMS 계산치: 424.21; 실측치: 425.02(M+1).

[1717] tert-부틸 4-(3-(3-((N-사이클로헥실설포나미드)아미노)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(**254**)의 합성

[1718] THF(10 mL)에 화합물 **253**(200 mg, 0.471 mmol)을 교반한 용액에 Na^tOPn(130 mg, 0.943 mmol)에 이어, 사이클로헥실설포나미드 클로라이드(186 mg, 0.942 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 채팅하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제

화합물 **254**(150 mg, 54.54%)를 밝은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 80 EtOAc(R_f : 0.5). C29H39N5O6S에 대한 LCMS 계산치: 585.26; 실측치: 586.5(M+1).

[1719] 4-(3-(3-((N-사이클로헥실설펜모일)아미노)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진 염산염(**255**)의 합성

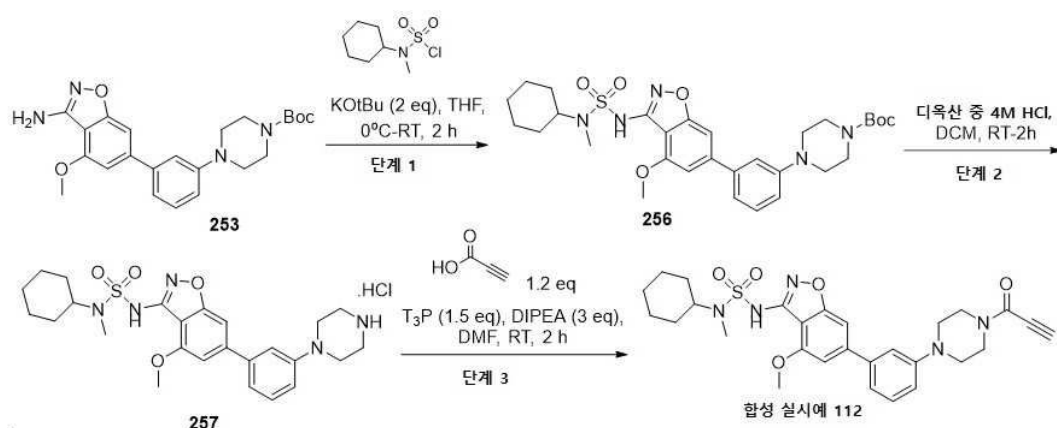
[1720] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **254**(150 mg, 0.256 mmol)를 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.64 mL, 2.560 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(반응은 TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에테르로 분쇄하여 표제 화합물 **255**(120 mg, 미정제 HCl 염)를 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). C24H31N5O4S에 대한 LCMS 계산치: 485.21; 실측치: 486.4.

[1721] N-[(1S)-1-[[4-(6-메톡시-4-메틸-3-피리딜) 페닐] 메틸]-2-(메틸아미노)-2-옥소-에틸] 티아졸로[4,5-c] 피리딘-6-카르복사미드의 합성

[1722] 0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 **255**(120 mg, 0.229 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.12 mL, 0.687 mmol), 프로피올산(32 mg, 0.458 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.437 mL, 0.687 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(20 mg, 16.26%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1723] **합성 실시예 112**

[1724] 반응식 86: 3-[[사이클로헥실(메틸)설펜모일]아미노]-4-메톡시-6-[3-(4-프로프-2-이노일피페라진-1-일)페닐]-1,2-벤족사졸의 합성



[1725]

[1726] tert-부틸 4-(3-(3-((N-사이클로헥실-N-메틸설펜모일)아미노)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (**256**)의 합성

[1727] THF(5 mL)에 **253**(200 mg, 4.711 mmol)을 교반한 용액에 K^tBu(105 mg, 0.942 mmol)에 이어, 사이클로헥실(메틸)설펜모일 클로라이드(199 mg, 9.422 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 30-50% EA/헵탄 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 **256**(150 mg, 54.54%)을 밝은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 80 EtOAc(R_f : 0.6). C30H41N5O6S에 대한 LCMS 계산치: 599.28; 실측치: 600.5(M+1).

[1728] 3-[[사이클로헥실(메틸)설펜모일]아미노]-4-메톡시-6-(3-피페라진-1-일페닐)-1,2-벤족사졸; 염산염(**257**)의 합성

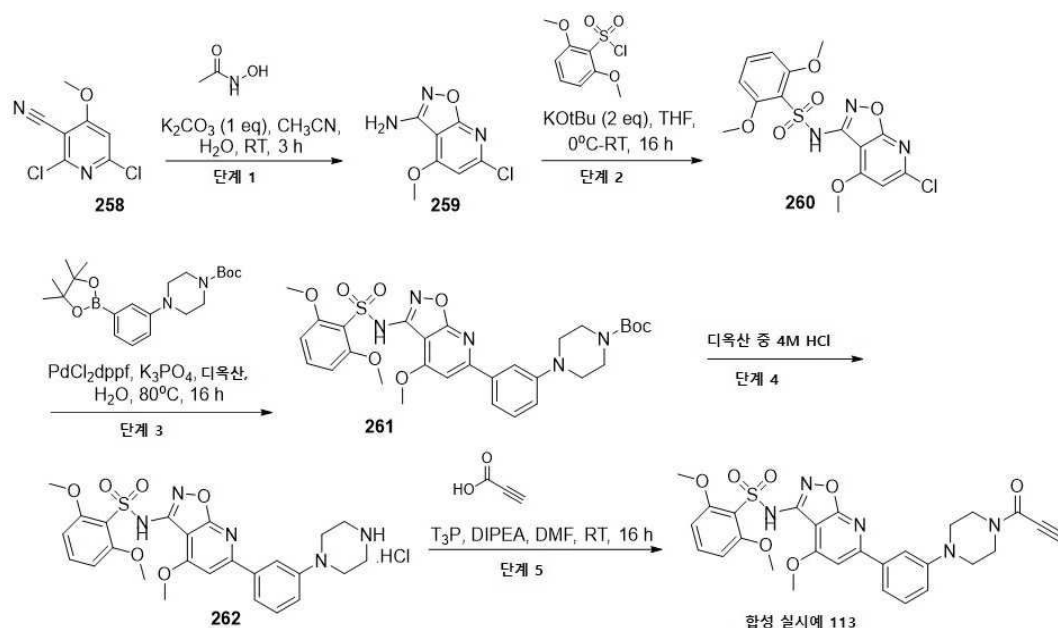
[1729] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **256**(120 mg, 0.223 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.559 mL, 2.238 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 농축하고 에테르로 분쇄하여 표제의 화합물 **257**(140 mg, 미정제 HCl 염)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). C25H33N5O4S에 대한 LCMS 계산치: 499.23; 실측치: 500.3.

[1730] 3-[[사이클로헥실(메틸)설펜모일]아미노]-4-메톡시-6-[3-(4-프로프-2-이노일피페라진-1-일)페닐]-1,2-벤족사졸의 합성

[1731] 0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 **257**(120 mg, 0.223 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.117 mL, 0.671 mmol), 프로피올산(31 mg, 0.44 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.425 mL, 0.669 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(28 mg, 22.76%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1732] 합성 실시예 113

[1733] 반응식 87: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1734] .

[1735] 6-클로로-4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-아민(**259**)의 합성

[1736] 화합물 **258**(8 g, 39.41 mmol; WO 2018/106459 A1에 보고된 대로 합성)을 실온에서 CH₃CN의 7:1 혼합물(100 mL)에 교반한 용액에 N-하이드록시아세트아미드(2.96 g, 39.41 mmol)에 이어, K₂CO₃(5.44 g, 39.41 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하고, 20-60% EA/헥탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **259**(1.4 g, 17.80%)를 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헥탄(R_f: 0.40). C₇H₆ClN₃O₂에 대한 LCMS 계산치: 199.01; 실측치: 200.10(M+1).

[1737] N-(6-클로로-4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드(**260**)의 합성

[1738] THF(30 mL)에 화합물 **259**(1.4 g, 7.01 mmol)를 교반한 용액에 THF 중 KO^tBu 1M 용액(14 mL, 14.02 mmol)에 이어, 2,6-디메톡시벤젠설포닐 클로라이드(2.98 g, 12.62 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 **260**(600 mg, 20.76%)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50 EtOAc(R_f: 0.5). C₁₅H₁₄ClN₃O₆S에 대한 LCMS 계산치: 399.03; 실측치: 399.80(M+1).

[1739] tert-부틸 4-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포나미도)-4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (**261**)의 합성

[1740] 건조 1,4-디옥산(10 mL)에 tert-부틸 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(350 mg, 0.90 mmol)를 교반한 용액에 화합물 **260**(300 mg, 0.75 mmol)과 K₂CO₃(311 mg, 2.25 mmol)을 첨가했다. 반응물을 아르곤 가스로 5분간 퍼징한 다음 Pd(dppf)Cl₂(54.9 mg, 0.075 mmol)를 첨가했다. 반

응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 여과액을 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제 생성물은 정제 없이 다음 반응에 그대로 사용했다.

[1741] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(피페라진-1-일)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-일)벤젠설포아미드 (262)의 합성

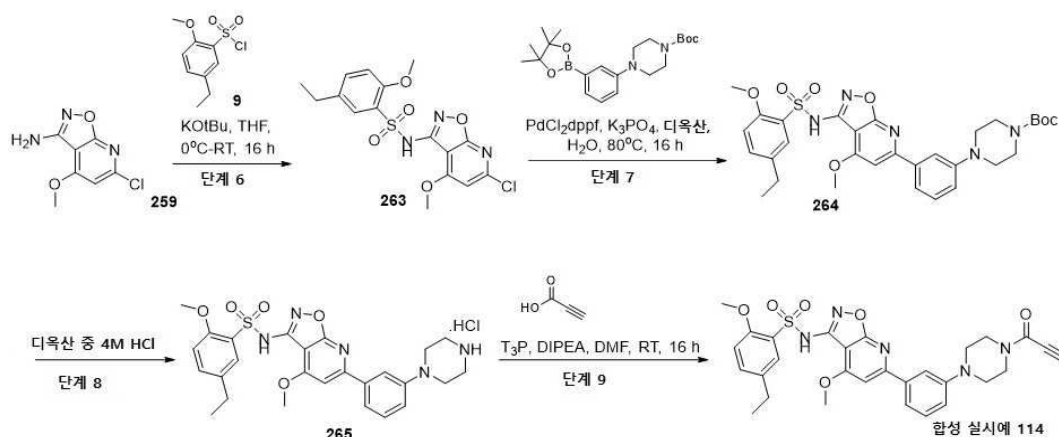
[1742] 0℃에서 DCM(4 mL)에 화합물 261(500 mg, 0.80 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.8 mL, 3.20 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축한 후 Et₂O로 분쇄하여 표제 화합물 262(200 mg, HCl 염)를 밝은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2). C₂₅H₂₇N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 525.17; 실측치: 526.10.

[1743] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-일)벤젠설포아미드의 합성

[1744] 0℃에서 DMF(3 mL)에 화합물 262(200 mg, 0.35 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.25 mL, 1.42 mmol), 프로피올산(30 mg, 0.43 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.453 mL, 0.71 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(9.0 mg, 5.00%)을 밝은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1745] 합성 실시예 114

[1746] 반응식 88: 25-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-일)벤젠설포아미드의 합성



[1747]

[1748] N-(6-클로로-4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-일)-5-에틸-2-메톡시벤젠설포아미드(263)의 합성

[1749] THF(30 mL)에 화합물 259(300 mg, 7.01 mmol)를 교반한 용액에 오일 중 60% 분산액인 NaH(14 mL, 14.02 mmol)에 이어, 5-에틸-2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(2.98 g, 12.62 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 263(350 mg, 20.76%)을 옅은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50 EtOAc(R_f: 0.5). C₁₆H₁₆ClN₃O₅S에 대한 LCMS 계산치: 397.05; 실측치: 398.10(M+1).

[1750] tert-부틸 4-(3-(3-((5-에틸-2-메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시이속사졸로[5,4-b]피리딘-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(264)의 합성

[1751] 건조 1,4-디옥산(10 mL)에 tert-부틸 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(350 mg, 0.90 mmol)를 교반한 용액에 화합물 263(300 mg, 0.75 mmol)과 K₂CO₃(311 mg, 2.25 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 아르곤 가스로 5분간 퍼징한 다음 Pd(dppf)Cl₂(54.9 mg, 0.075 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하

고 여과액을 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제 생성물을 60% EA/헵탄 구배를 사용하여 콤비 플래시로 정제하여 표제 화합물 **264**(80 mg, 14.62%)를 밝은 갈색 고체로서 제공했다. C₃₀H₃₅N₅O₈S에 대한 LCMS 계산치: 623.24; 실측치: 624.28(M+1).

[1752] 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(피페라진-1-일)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-일)벤젠설포아미드 염산염 (**265**)의 합성

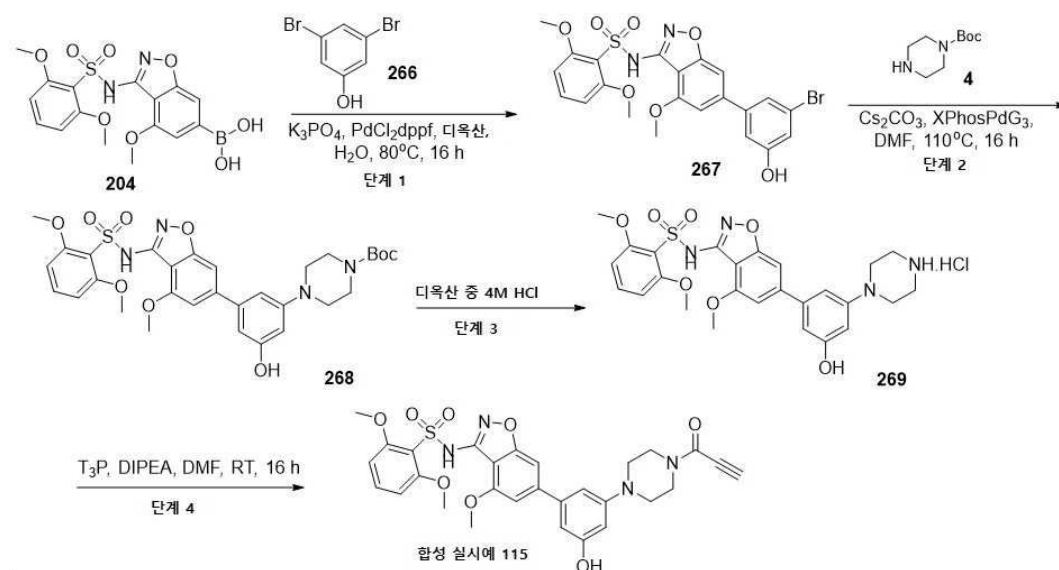
[1753] 0℃에서 DCM(4 mL)에 화합물 **264**(80 mg, 0.14 mmol)를 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.15 mL, 0.57 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축한 후 Et₂O로 분쇄하여 표제 화합물 **265**(60 mg, HCl 염)를 밝은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2). C₂₆H₂₉N₅O₅S에 대한 LCMS 계산치: 523.19; 실측치: 524.35.

[1754] 25-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)이속사졸로[5,4-b]피리딘-3-일)벤젠설포아미드의 합성

[1755] 0℃에서 DMF(3 mL)에 화합물 **265**(60 mg, 0.107 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.075 mL, 0.42 mmol), 프로피올산(9.6 mg, 0.128 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.14 mL, 0.214 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(6.0 mg, 10.3%)을 밝은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1756] 합성 실시예 115

[1757] 합성 반응식 89: N-(6-(3-하이드록시-5-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포아미드의 합성



[1758]

[1759] N-(6-(3-브로모-5-하이드록시페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포아미드(**267**)의 합성

[1760] 1,4-디옥산:H₂O의 3:1 혼합물(10 mL)에 화합물 **204**(600 mg, 1.47 mmol)를 교반한 용액에 화합물 **266**(667 mg, 2.64 mmol)과 K₂CO₃(610 mg, 4.41 mmol)을 첨가했다. 반응물을 아르곤 가스로 5분간 퍼징한 다음 Pd(dppf)Cl₂(81 mg, 0.110 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 여과액을 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제 생성물을 60% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시로 정제하여 표제 화합물 **267**(200 mg, 14.62%)을 밝은 갈색 고체로서 제공했다. C₂₂H₁₉BrN₂O₇S에 대한 LCMS 계산치: 534.01; 실측치: 535.20(M+1).

[1761] tert-부틸 4-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)-5-하이드록시페닐)피페라진-1-카르복실레이트(**268**)의 합성

[1762] 건조 DMF(3 mL)에 화합물 **267**(200 mg, 0.37 mmol)을 교반한 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(83 mg, 0.44 mmol)와 Cs₂CO₃(365 mg, 1.12 mmol)를 첨가했다. 반응물을 아르곤 가스로 5분간 퍼징한 다음 XPhosPdG3(32 mg, 0.037 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 여과액을 농축하여 미정제물을 얻었다. 미정제 생성물을 60% EA/헥산의 구배를 사용하여 콤비 플래시로 정제하여 표제 화합물 **268**(150 mg, 62.76%)을 밝은 갈색 고체로서 제공했다. C₃₁H₃₆N₄O₉S에 대한 LCMS 계산치: 640.22; 실측치: 641.20(M+1).

[1763] N-(6-(3-하이드록시-5-(피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드 염산염(**269**)

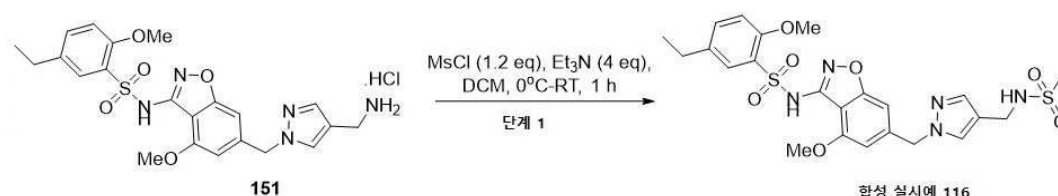
[1764] 0℃에서 DCM(4 mL)에 화합물 **268**(150 mg, 0.234 mmol)을 교반한 용액에 디옥산 중 4M HCl(0.6 mL, 2.34 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 농축하고 Et₂O로 분쇄하여 표제 화합물 **269**(90 mg, HCl 염)를 밝은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2). C₂₆H₂₈N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 540.17; 실측치: 541.30.

[1765] N-(6-(3-하이드록시-5-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드의 합성

[1766] 0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 **269**(90 mg, 0.16 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.11 mL, 0.62 mmol), 프로피올산(14 mg, 0.198 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.198 mL, 0.312 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(3.0 mg, 3.20%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1767] 합성 실시예 116

[1768] 반응식 90: 5-에틸-2-메톡시-N-(4-메톡시-6-((4-(메틸설포나미도메틸)-1H-피라졸-1-일)메틸)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

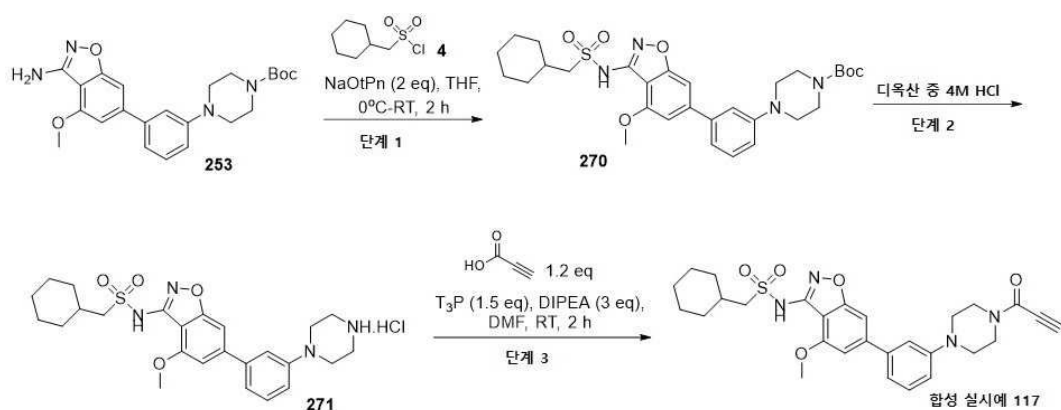


[1769]

[1770] 0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 **151**(0.15 g, 0.296 mmol)을 교반한 용액에 TEA(0.17 mL, 1.183 mmol)에 이어, 메탄 설포닐 클로라이드(45 mg, 0.355 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 갈색 고무질 미정제물을 얻었다. 미정제물을 DCM 중 5%-10% MeOH의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었고, 이를 추가로 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(23 mg, 14.19%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 10% MeOH/DCM(R_f: 0.40). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1771] 합성 실시예 117

[1772] 반응식 91: 1-사이클로헥실-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설포나미드의 합성



[1773]

[1774]

THF(10 mL)에 화합물 **253**(200 mg, 0.471 mmol)을 교반한 용액에 NaOtPn(0.103 g, 0.942 mmol)에 이어, 사이클로헥실메탄설폰일 클로라이드(0.138 g, 0.706 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미늄)로 정제하여 표제 화합물 **270**(60 mg, 21.81%)을 얻은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50 EtOAc(R_f : 0.5). $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 584.27; 실측치: 585.5(M+1).

[1775]

1-사이클로헥실-N-(4-메톡시-6-(3-(피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드 염산염(**271**)의 합성

[1776]

0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 **270**(60 mg, 0.102 mmol)을 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.25 mL, 1.026 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 Et_2O 로 분쇄한 다음 진공에서 건조하여 표제 화합물 **271**(50 mg, HCl 염)을 무색 점착성 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 484.21; 실측치: 485.30.

[1777]

1-사이클로헥실-N-(4-메톡시-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)메탄설폰아미드의 합성

[1778]

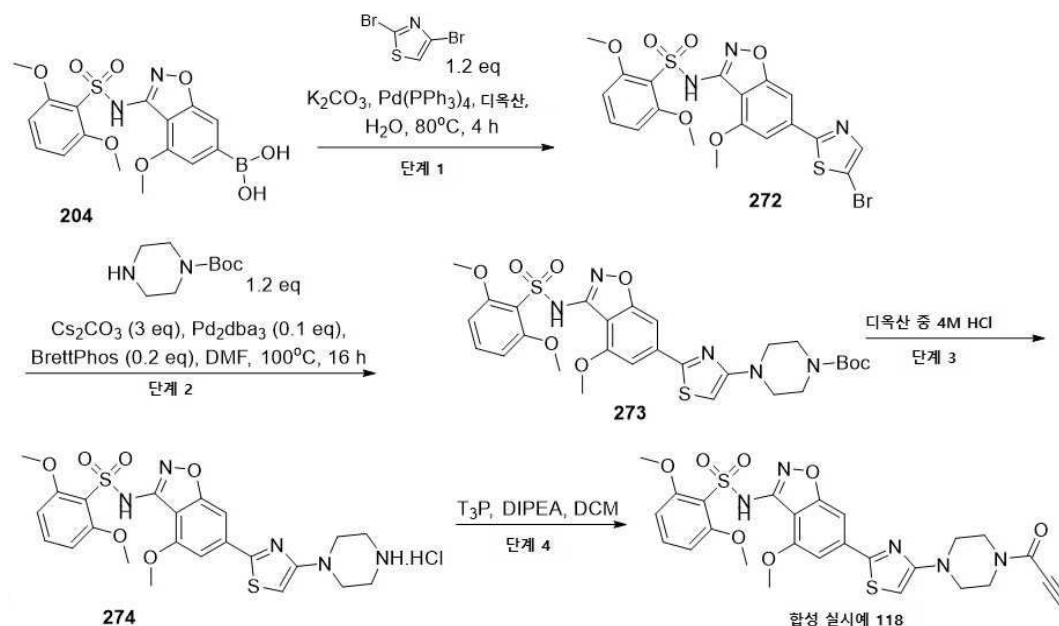
0°C에서 DMF(2 mL)에 화합물 **271**(50 mg, 0.095 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.05 mL, 0.287 mmol), 프로피올산(8 mg, 0.114 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T_3P (0.45 mg, 0.1425 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(4.5 mg, 8.33%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조)

[1779]

합성 실시예 118

[1780]

반응식 92: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(4-(4-프로피올로일피페라진-1-일)티아졸-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설폰아미드의 합성



[1781]

[1782]

[1783]

N-(6-(4-브로모티아졸-2-일)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포아미드(**272**)의 합성

1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(10 mL)에 화합물 **204**(1 g, 2.449 mmol)를 교반한 용액에 K_2CO_3 (1.01 g, 7.349 mmol)에 이어, 2,4-디브로모티아졸(713 mg, 2.938 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 퍼징한 다음 $Pd(PPh_3)_4$ (0.282 g, 0.2449 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(5-20% EtOAc/헥탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **272**(600 mg, 46.87%)를 얻은 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥탄(R_f : 0.6). $C_{19}H_{16}BrN_3O_6S_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 524.97; 실측치: 525.5(M+H).

[1784]

tert-부틸 4-(2-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)티아졸-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (**273**)의 합성

[1785]

DMF(4 mL)에 화합물 **272**(300 mg, 0.569 mmol)를 교반한 용액에 Cs_2CO_3 (555 mg, 1.709 mmol)에 이어, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(127 mg, 0.682 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 퍼징한 다음 Pd_2dba_3 (52 mg, 0.0569 mmol) 및 BrettPhos(61 mg, 0.113)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-30% EtOAc/헥탄의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 **273**(130 mg, 36.11%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 70% EtOAc/헥탄(R_f : 0.5). $C_{28}H_{33}N_5O_8S_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 631.18; 실측치: 632.5(M+H).

[1786]

2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(4-(피페라진-1-일)티아졸-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 염산염(**274**)의 합성

[1787]

0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 **273**(130 mg, 0.2057 mmol)을 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.5 mL, 2.057 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 Et_2O 로 분쇄하여 표제 화합물 **274**(110 mg, HCl 염)를 노란색 반고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.3). $C_{23}H_{25}N_5O_6S_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 531.12; 실측치: 532.20.

[1788]

2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(4-(4-프로피올로일피페라진-1-일)티아졸-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성

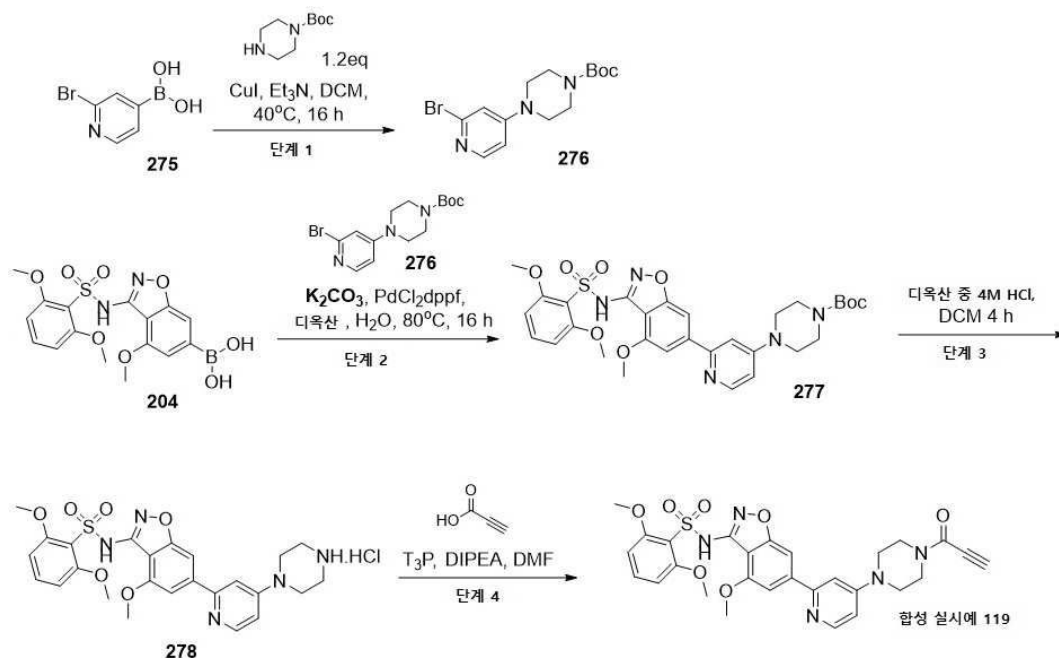
[1789]

0°C에서 DMF(2 mL)에 화합물 **274**(110 mg, 0.193 mmol)를 교반한 용액에 DIPEA(0.1 mL, 0.579 mmol), 프로피올산(16 mg, 0.2316 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T_3P (0.184 mL, 0.2895 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을

실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(20 mg, 17.69%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f : 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1790] **합성 실시예 119**

[1791] 합성 반응식 93: 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(4-(4-프로피올로일피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성



[1792]

[1793] tert-부틸 4-(2-브로모피리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(276)의 합성

[1794] ACN(5 mL)에 화합물 275(1 g, 4.96 mmol)를 교반한 용액에 TEA(2 mL, 14.87 mmol)에 이어, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(738 mg, 3.96 mmol)와 CuI(94 mg, 0.495 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(구배 방법 0-30% EtOAc/헥산 사용)로 정제하여 표제 화합물 276(250 mg, 14.79%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥산(R_f : 0.5). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 341.07; 실측치: 342.5(M+H).

[1795] tert-부틸 4-(2-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포아미도)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)피리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트(277)의 합성

[1796] 1,4-디옥산:물의 3:1 혼합물(10 mL)에 화합물 204(300 mg, 0.734 mmol)를 교반한 용액에 K_2CO_3 (304 mg, 2.204 mmol)에 이어, 화합물 276(301 mg, 0.880 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 퍼징한 다음 PdCl_2dppf (53 mg, 0.0734 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-20% EtOAc/헥산의 구배 방법 사용)로 정제하여 표제 화합물 277(100 mg, 21.78%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헥산(R_f : 0.4). $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 LCMS 계산치: 625.22; 실측치: 626.2(M+H).

[1797] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(4-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 염산염(278)의 합성

[1798] 0°C에서 DCM(2 mL)에 화합물 277(100 mg, 0.1598 mmol)을 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.40 mL, 1.598 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하

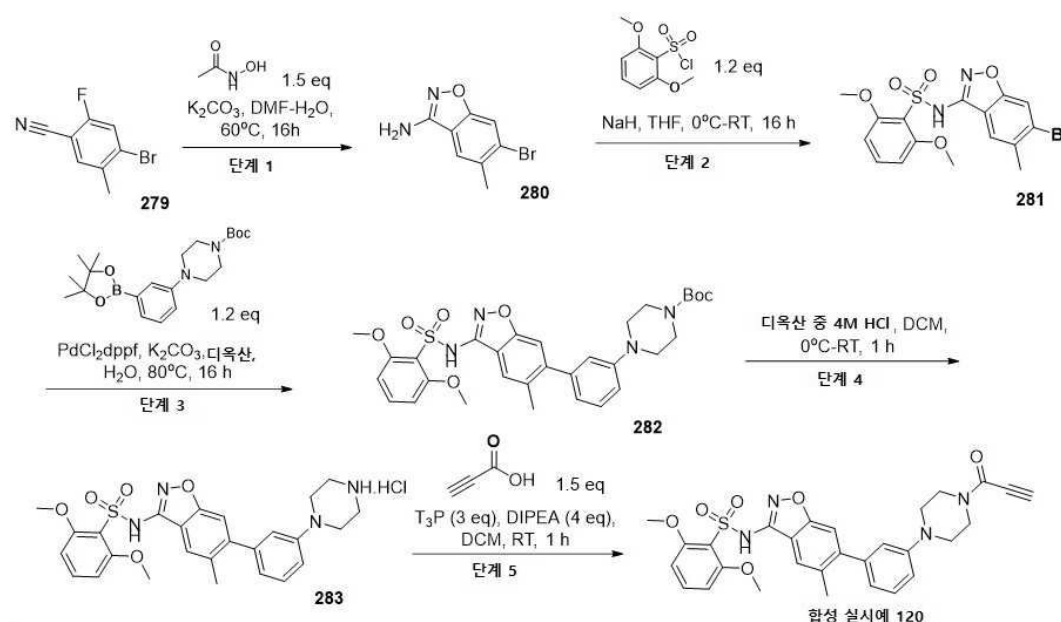
에 농축하고 Et₂O로 분쇄하여 표제 화합물 **278**(85 mg, HCl 염)을 회백색 반고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2). C₂₅H₂₇N₅O₆S에 대한 LCMS 계산치: 525.17; 실측치: 526.30.

[1799] 2,6-디메톡시-N-(4-메톡시-6-(4-(4-프로피올로일피페라진-1-일)피리딘-2-일)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성

[1800] 0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 **278**(85 mg, 0.151 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.08 mL, 0.453 mmol), 프로피올산(12 mg, 0.1812 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.144 mL, 0.2265 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 미정제물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(22 mg, 25.28%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). (분석 데이터는 표 1 참조).

[1801] 합성 실시예 120

[1802] 반응식 94: 2,6-디메톡시-N-(5-메틸-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포나미드의 합성



[1803]

[1804] 6-브로모-5-메틸벤조[d]이속사졸-3-아민(**280**)의 합성

[1805] DMF:H₂O의 7:1 혼합물(8 mL)에 화합물 **279**(2 g, 9.344 mmol)를 교반한 용액에 N-하이드록시아세트아미드(1.05 g, 14.016 mmol)에 이어, K₂CO₃(3.87 g, 28.032 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제물을 40-80% EA/헵탄의 구배를 사용하여 콤비 플래시 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 표제 화합물 **280**(2 g, 94.33%)을 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.50). C₈H₇BrN₂O에 대한 LCMS 계산치: 225.97; 실측치: 226.02(M+1).

[1806] N-(6-브로모-5-메틸벤조[d]이속사졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드(**281**)의 합성

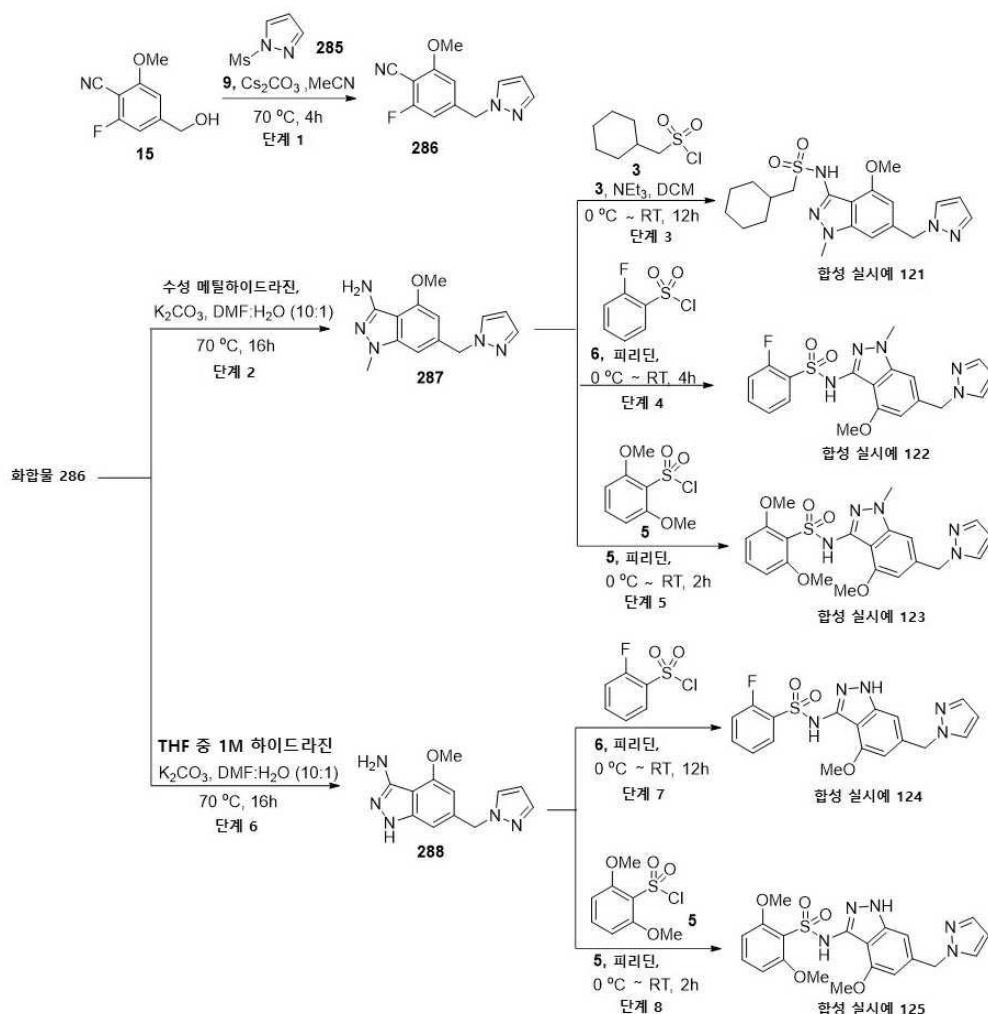
[1807] THF(10 mL)에 화합물 **280**(1 g, 4.404 mmol)을 교반한 용액에 60% NaH(325 mg, 8.808 mmol)에 이어, 2,6-디메톡시벤젠설포닐 클로라이드(1.25 g, 5.284 mmol)를 0℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(중성 알루미나)로 정제하여 표제 화합물 **281**(400 mg, 21.27%)을 옅은 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50 EtOAc(R_f: 0.5). C₁₆H₁₅BrN₂O₅S에 대한 LCMS 계산치: 425.99; 실측치: 426.5(M+1).

[1808] tert-부틸 4-(3-(3-((2,6-디메톡시페닐)설포나미도)-5-메틸벤조[d]이속사졸-6-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트

트(282)의 합성

- [1809] 1,4-디옥산:H₂O의 3:1 혼합물(10 mL)에 화합물 **281**(400 mg, 0.936 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(388 mg, 2.808 mmol) 및 tert-부틸 4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트(436 mg, 1.123 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분간 퍼징한 다음 PdCl₂dppf(68 mg, 0.0936 mmol)를 첨가했다. 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 얼음물로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 콤비 플래시 크로마토그래피(0-20% EtOAc/헵탄 구배 사용)로 정제하여 표제 화합물 **282**(200 mg, 35.14%)를 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). C₃₁H₃₆N₄O₇S에 대한 LCMS 계산치: 608.23; 실측치: 609.2(M+H).
- [1810] 2,6-디메톡시-N-(5-메틸-6-(3-(피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드 염산염(**283**)의 합성
- [1811] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **282**(200 mg, 0.328 mmol)를 교반한 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl(0.8 mL, 3.328 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 Et₂O로 분쇄하여 표제 화합물 **283**(150 mg, HCl 염)을 희백색 반고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.2). C₂₆H₂₈N₄O₅S에 대한 LCMS 계산치: 508.18; 실측치: 509.30.
- [1812] 2,6-디메톡시-N-(5-메틸-6-(3-(4-프로피올로일피페라진-1-일)페닐)벤조[d]이속사졸-3-일)벤젠설포아미드의 합성
- [1813] 0℃에서 DMF(2 mL)에 화합물 **283**(150 mg, 0.275 mmol)을 교반한 용액에 DIPEA(0.20 mL, 1.109 mmol), 프로피올산(25 mg, 0.330 mmol)에 이어, EtOAc 중 50% 용액인 T₃P(0.35 mL, 0.550 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 제조용 HPLC를 사용하여 미정제물을 정제하여 표제 화합물(27 mg, 17.53%)을 희백색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.5). 분석 데이터는 표 1을 참조한다.
- [1814] 합성 실시예 121, 122, 123, 124 및 125

[1815] 반응식 95: 인다졸 설폰아미드 화합물의 합성



[1816]

[1817] 1-(메틸설포닐)-1H-피라졸(285)의 합성

[1818] DCM(20 mL)에 피라졸(2.0 g, 29.40 mmol)을 교반한 용액에 Et₃N(8.2 mL, 58.80 mmol)에 이어, 메탄설포닐클로라이드(2.49 mL, 32.2 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트로 희석하여 추출했다. 유기층을 수집하여 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **285**(1.9 g, 44.25%)를 무색 액체로서 제공했다. TLC: 20% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.01(s, 1H), 7.78(s, 1H), 6.41(s, 1H), 3.35(s, 3H).

[1819] N-(6-((1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1-메틸-1H-인다졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드

[1820] 단계 1: 4-((1H-피라졸-1-일)메틸)-2-플루오로-6-메톡시벤조니트릴(286)의 합성:

[1821] 실온에서 아세토니트릴(50 mL)에 화합물 **15**(1.5 g, 8.20 mmol)를 교반한 용액에 Cs₂CO₃(4.7 g, 14.70 mmol)에 이어, 화합물 **285**(1.56 g, 10.70 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 70 °C에서 4시간 동안 가열했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-35% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 실리카겔(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **286**(1.7 g, 89%)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 60% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.89(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.69(t, J = 9.6Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 5.43(s, 2H),

3.90(s, 3H). $C_{12}H_{10}FN_3O$ 에 대한 LCMS 계산치: 231.23; 실측치: 231.85(M+)

[1822] 단계 2: 6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1-메틸-1*H*-인다졸-3-아민(**287**)의 합성: DMF:H₂O(11 mL)에 화합물 **286**(0.4 g, 1.70 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(1.4 g, 10.20 mmol)에 이어, 메틸 하이드라진(수성 용액)(0.3 mL, 5.17 mmol)을 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물로 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척한 다음 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-50% EtOAc/헵탄의 구배법을 사용하여 실리카겔(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **286**(0.2 g, 44.94%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.25). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.83(d, *J* = 2.0Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 0.8Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.27(d, *J* = 1.6Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 5.32(s, 2H), 5.03(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.62(s, 3H). $C_{13}H_{15}N_5O$ 에 대한 LCMS 계산치: 257.30; 실측치: 258.35 (M+1)

[1823] 단계 3: *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드(합성 실시예 **121**)의 합성

[1824] 0℃에서 DCM(2 mL)에 화합물 **287**(130 mg, 0.50 mmol)을 교반한 용액에 Et₃N(0.43 mL, 0.30 mmol)에 이어, 화합물 **3**(149 mg, 0.76 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 물로 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(21 mg, 9.9%)을 회백색 고체로 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.6). 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

[1825] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)-2-플루오로벤젠설폰아미드(합성 실시예 **122**)의 합성

[1826] 단계 4: 0℃에서 피리딘(3 mL)에 화합물 **287**(100 mg, 0.038 mmol)을 교반한 용액에 2-플루오로벤젠설폰닐 클로라이드(9 mg, 0.046 mmol)를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 물로 희석한 다음 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 **SL-IST-129**(36 mg, 22.27%)를 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

[1827] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1-메틸-1*H*-인다졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설폰아미드(합성 실시예 **123**)의 합성

[1828] 단계 5: 0℃에서 피리딘(5 mL)에 화합물 **287**(160 mg, 0.62 mmol)을 교반한 용액에 화합물 **5**(162 mg, 0.68 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(60 mg, 21.1%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.3). 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

[1829] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1*H*-인다졸-3-일)-2-플루오로벤젠설폰아미드(합성 실시예 **124**)의 합성

[1830] 단계 6: 6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1*H*-인다졸-3-아민(**288**)의 합성:

[1831] DMF:H₂O(11 mL)에 화합물 **286**(0.6 g, 2.59 mmol)을 교반한 용액에 K₂CO₃(2.14 g, 15.5 mmol)에 이어, 하이드라진 수화물[THF 중 1 M](7.7 mL, 7.7 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-60% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 실리카겔(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **288**(0.3 g, 47.5%)을 노란색 고체로 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.25). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.34(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.48(s, 1H), 6.27(t, *J* = 1.6Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 5.33(s, 2H), 4.95(s,

2H), 3.83(s, 3H). $C_{12}H_{13}N_5O$ 에 대한 LCMS 계산치: 243.27; 실측치: 243.95(M⁺).

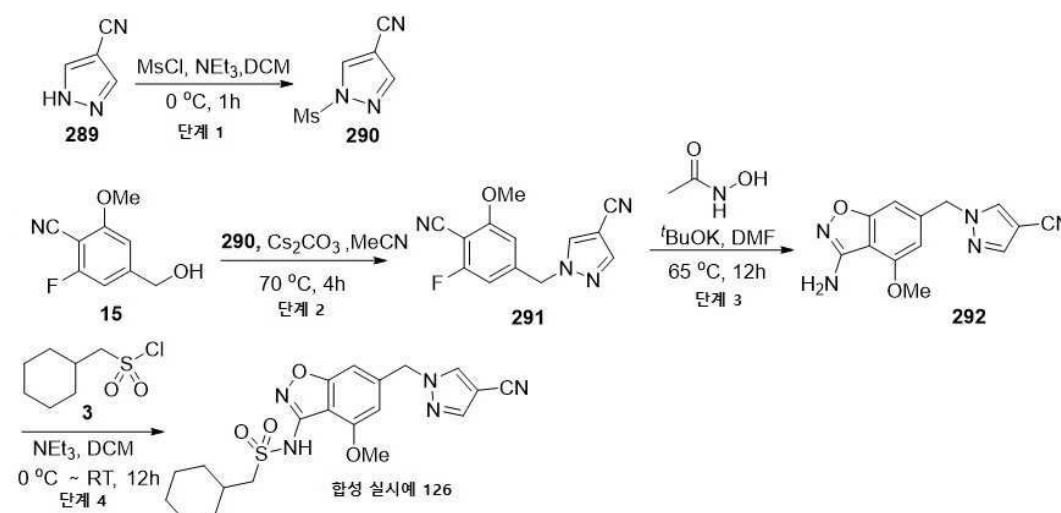
[1832] 단계 7: *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1*H*-인다졸-3-일)-2-플루오로벤젠설포나미드(합성 실시예 124)의 합성: 0°C에서 피리딘(3 mL)에 화합물 288(100 mg, 0.41 mmol)을 교반한 용액에 화합물 6(80 mg, 0.41 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 고진공 하에 농축하였다. 잔류물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하였다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물(25 mg, 15.14%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.5). 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

[1833] *N*-(6-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시-1*H*-인다졸-3-일)-2,6-디메톡시벤젠설포나미드(합성 실시예 125)의 합성

[1834] 단계 8: 0°C에서 피리딘(5 mL)에 화합물 17(160 mg, 0.65 mmol)을 교반한 용액에 화합물 5(170 mg, 0.72 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 고진공 하에 농축했다. 잔류물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 SL-IST-131(38 mg, 13%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.35). 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

[1835] 합성 실시예 126

[1836] 반응식 96: *N*-(6-((4-시아노-1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설포나미드의 합성



[1837]

[1838] 단계 1: 1-(메틸설포닐)-1*H*-피라졸-4-카르보니트릴(290)의 합성

[1839] DCM(20 mL)에 화합물 289(2.0 g, 21.50 mmol)를 교반한 용액에 Et_3N (4.5 mL, 32.2 mmol)에 이어, 메탄 설포닐 클로라이드(2.49 mL, 32.2 mmol)를 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트로 희석한 다음 추출했다. 유기층을 수집했고; 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척했고; 염수로 세척했고; 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제의 화합물 290(2.1 g, 57.10%)을 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f : 0.3). 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 8.48(s, 1H), 8.05(s, 1H), 3.44(s, 3H).

[1840] 단계 2: 1-(4-시아노-3-플루오로-5-메톡시벤조[d]이속사졸-5-일)-1*H*-피라졸-4-카르보니트릴(291)의 합성

[1841] 아세토니트릴(5 mL)에 화합물 15(0.4 g, 2.20 mmol)를 교반한 용액에 Cs_2CO_3 (1.0 g, 3.31 mmol)에 이어, 화합물 290(0.45 g, 2.65 mmol)을 첨가하고 결과적으로 생성된 반응 혼합물을 70°C에서 4시간동안 가열했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-50% EtOAc/헵탄의 구

배 방법을 사용하여 실리카겔(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **291**(0.27 g, 47.72 %)을 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.45). ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.71(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.84(d, J = 11.2Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 3.94(s, 3H).

[1842] 단계 3: 1-((3-아미노-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르보니트릴(**292**)의 합성

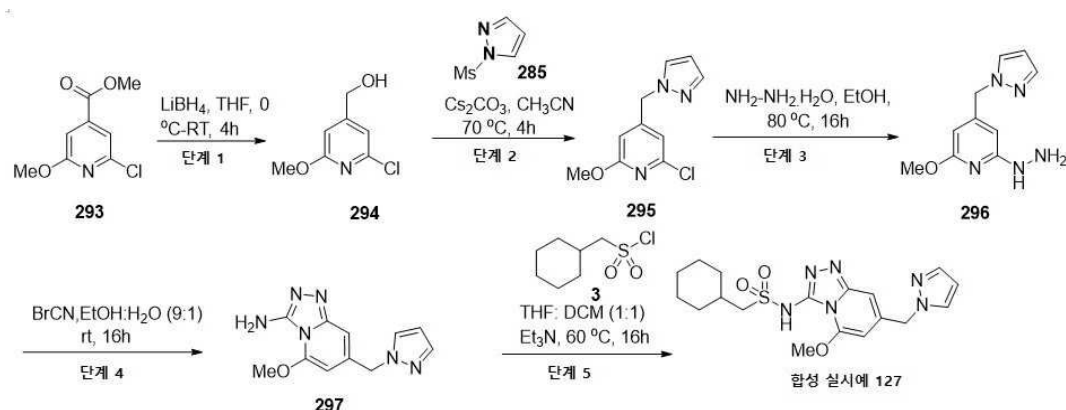
[1843] DMF(3 mL)에 화합물 **291**(0.27 g, 1.05 mmol)을 교반한 용액에 아세트하이드록삼산(0.237 g, 3.16 mmol)에 이어, $t\text{BuOK}$ (0.35 g, 3.16 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 65°C에서 12시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석한 다음 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-50% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 실리카겔(100-200 메시) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 제공하여, 표제 미정제 화합물 **292**(0.18 g, 63.44%)를 갈색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.35). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.71(s, 1H), 8.11(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.69(s, 1H), 5.97(s, 2H), 5.47(s, 2H), 3.88(s, 3H). $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 269.26; 실측치: 269.90

[1844] 단계 4: N-(6-((4-시아노-1H-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드(합성 실시예 126)의 합성

[1845] 0°C에서 DCM(1 mL)에 화합물 **292**(100 mg, 0.37 mmol)를 교반한 용액에 Et_3N (0.05 mL, 0.40 mmol)에 이어, 화합물 **3**(80 mg, 0.40 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반했다. 반응 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 다시 실온으로 냉각하고 DCM으로 희석한 다음 추출했다. 유기층을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 **SL-IST-134**(7 mg, 4.4%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f : 0.35). 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

[1846] 합성 실시예 127

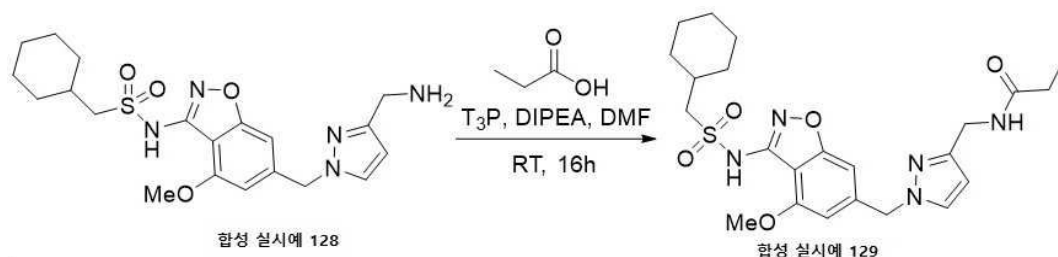
[1847] 반응식 97: N-(7-((1H-피라졸-1-일)메틸)-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드의 합성



[1848] 단계 1: (2-클로로-6-메톡시피리딘-4-일)메탄올(**294**)의 합성:

[1850] THF(20 mL)에 화합물 **293**(2 g, 9.95 mmol)을 교반한 용액에 LiBH_4 (0.647 g, 29.8 mmol)를 0°C에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 반응 진행은 TLC로 모니터링했다. 완료 후, 혼합물을 1N HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **294**(1.1 g, 96.32%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 30% EtOAc/헵탄(R_f : 0.3); ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 7.00(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.50(넓은 s, 1H), 4.49(s, 2H), 3.83(s, 3H). $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNO}_2$ 에 대한 LCMS 계산치: 173.60; 실측치: 174.2(M+1).

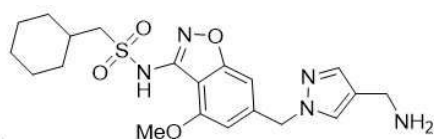
- [1851] 단계 2: 4-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-2-클로로-6-메톡시피리딘(**295**)의 합성:
- [1852] CH₃CN(5 mL)에 화합물 **294**(0.5 g, 2.89 mmol)를 교반한 용액에 Cs₂CO₃(2.8 g, 8.67 mmol)에 이어, 화합물 **285**(0.63 g, 4.33 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 생성된 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 가열했다. 반응이 완료된 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 에틸 아세테이트로 세척했다. 여과액을 수집하고 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 0-30% EtOAc/헵탄의 구배 방법을 사용하여 콤비 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **295**(1 g, 71%)를 노란색 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.4). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.61(s, 1H), 7.45(d, *J* = 2.0Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.36(s, 2H), 5.29(s, 2H), 3.91(s, 3H). C₁₀H₁₀ClN₃O에 대한 LCMS 계산치: 223.66; 실측치: 223.80(M⁺).
- [1853] 단계 3: 4-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-2-하이드라진일-6-메톡시피리딘(**296**)의 합성:
- [1854] 에탄올(10 mL)에 화합물 **295**(1.0 g, 4.48 mmol)를 교반한 용액에 하이드라진 수화물(286 mg, 8.96 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물 **296**(0.4 g, 40%)을 갈색 고무질 고체로서 제공했다. TLC: 50% EtOAc/헵탄(R_f: 0.2); ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.79(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.23(s, 1H), 6.07(s, 1H), 5.64(s, 1H), 5.18(s, 2H), 4.06(s, 2H), 3.72(s, 3H). C₁₀H₁₃N₅O에 대한 LCMS 계산치: 219.25; 실측치: 219.95(M⁺).
- [1855] 단계 4: 7-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-아민(**297**)의 합성
- [1856] EtOH:H₂O(9:1)의 9:1 혼합물(2 mL)에 화합물 **296**(200 mg, 0.82 mmol)을 교반한 용액에 0℃에서 EtOH:H₂O(1:1, 2 mL)에 미리 용해한 시아노겐 브로마이드(104 mg, 0.98 mmol) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 진행은 TLC 및 LCMS로 모니터링했다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 미정제 화합물을 얻고, 이를 *n*-헵탄/EtOAc로 분쇄하고 진공 하에 건조하여 표제 화합물 **297**(110 mg, 55.0%)을 갈색 고체로 제공했다. TLC: 80% EtOAc/헵탄(R_f: 0.15). ¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.93(s, 1H), 7.74-7.46(m, 3H), 6.57(s, 1H), 6.37(s, 1H), 6.32(s, 1H), 5.42(s, 2H), 4.03(s, 3H). C₁₁H₁₂N₆O에 대한 LCMS 계산치: 244.26; 실측치: 245.2(M+1).
- [1857] 단계 5: *N*-(7-((1*H*-피라졸-1-일)메틸)-5-메톡시-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*a*]피리딘-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드(합성 실시예 **127**)의 합성
- [1858] THF:DCM(1:1, 1 mL)에 화합물 **297**(150 mg, 0.61 mmol)을 교반한 용액에 Et₃N(0.23 mL, 1.83 mmol)에 이어, 화합물 **3**(140 mg, 0.737 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 진행은 LCMS 및 TLC로 모니터링했다. 완료 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 추출했다. 합친 유기층을 수집하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축했다. 미정제 화합물을 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 **SL-IST-104**(7 mg, 2.8%)를 흰색 고체로서 제공했다. TLC: 5% MeOH/DCM(R_f: 0.25). 분석 데이터는 표 1을 참조한다.
- [1859] **합성 실시예 128, 129**
- [1860] 반응식 98: *N*-(6-((4-(아미노메틸)-1*H*-피라졸-1-일)메틸)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-3-일)-1-사이클로헥실메탄설폰아미드 및 *N*-((1-((3-((사이클로헥실메틸)설폰아미드)-4-메톡시벤조[d]이속사졸-6-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)메틸)프로피온아미드를 합성하기 위한 반응식



합성 실시예 128의 합성은 반응식 14, 화합물 48에 기술되었다. 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

0℃에서 합성 실시예 128의 화합물(80 mg, 0.18 mmol)을 DMF(2.5 mL)에서 교반한 용액에 DIPEA(0.12 mL, 0.72 mmol)에 이어, T₃P(0.17 mL, 0.27 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반했다. 그 후, DMF(0.5 mL)에 미리 용해한 프로피온산(13 mg, 0.18 mmol) 용액을 적하 방식으로 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 완료 후(TLC로 모니터링), 용매를 진공 하에 농축했다. 잔류물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 수집하여 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 제공했고, 이를 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 분리 불가능한 이성질체 혼합물을 수득했다. 이성질체는 추가로 키랄 HPLC(방법: 키랄-Met-B 30% 1.0 mL/cm; 이동상: A; n-헥산 중 0.1% DEA; B; DCM:MeOH(50:50) A:B, 70:30; 주입량: 5 μL; 유속: 1.0 mL/분; 컬럼: CHIRAL PAK IG(250*4.6 mm, 5 μm); 기간 최대 25분)를 사용하여 분리하여 합성 실시예 129의 표제 화합물(18 mg, 20%)을 회백색 고체로서 제공했다. TLC: 100% EtOAc(R_f: 0.5). 소량의 이성질체는 병입된 불순물로 인해 충분한 양으로 분리되지 않았다. 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

합성 실시예 130



합성 실시예 130의 합성은 반응식 7, 화합물 23a에 기술되었다. 미정제 화합물은 제조용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 제공했다. 분석 데이터는 표 1을 참조한다.

[1867] 표 1: 최종 화합물에 대한 분석 데이터

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 달리 명시되지 않는 한)
1	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₅ S 500.05 (M+1)/ 499.59	δ 10.41 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.69-6.50 (m, 1H), 6.21 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 2H), 4.79-4.65 (m, 2H), 4.45 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.28-1.05 (m, 5H). ¹ H NMR 은 위치이성질체 혼합물을 암시함. 주요 이성질체의 화학적 이동 값이 포착됨.
2	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₅ S 498.10 (M+1)/ 497.57	δ 10.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.99 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (m, J = 13.2 Hz, 1H), 5.45-5.40 (m, 2H), 4.78-4.66 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.85 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.28-1.05 (m, 5H). ¹ H NMR 은 위치이성질체 혼합물을 암시함. 주요 이성질체의 화학적 이동 값이 포착됨.
3	C ₂₇ H ₃₄ N ₆ O ₅ S: 555.35 (M+1)/ 554.67	δ 10.42 (넓은 s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.72 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.95-1.84 (m, 3H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.24-1.03 (s, 5H). ¹ H NMR 은 소량 이성질체를 암시함 (<5%).
4	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₅ S 488.05 (M+1)/ 487.05	δ 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 6.12-6.04 (m, 1H), 5.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.18 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.99 (넓은 s, 2H), 2.04-1.72 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 3H), 1.31-1.04 (m, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H).

[1868]

합성 실시예 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
5	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 486.05 (M+1)/ 485.56	δ 10.37 (s, 1H), 9.04 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.13 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (병합된 m, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.58 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.28-1.14 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 3H).
6	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ 524.05 (M+1)/ 523.62	δ 10.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.63 (dd, $J=16.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.92 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.65 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.57 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.28-1.04 (m, 5H).
7	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 488.05 (M+1)/ 487.05	δ 10.37 (s, 1H), 8.47-8.42 (m, 1H), 7.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.26-6.02 (m, 3H), 5.55 (dd, $J=9.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.26 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.83 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.25-1.04 (m, 5H). $^1\text{H NMR}$ 은 위치이성질체의 혼합물을 암시함. 주요 이성질체의 화학적 이동 값이 포착됨.
8	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 486.10 (M+1)/ 485.56	δ 10.37 (s, 1H), 9.11 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.04 (m, 5H). $^1\text{H NMR}$ 은 단일 이성질체를 암시하며 이의 nOe 연구로부터 구조가 추가로 확인됨.
9	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 490.10 (M+1)/ 489.59	δ 10.38 (s, 1H), 8.11 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.15 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.09 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.02 (m, 5H), 0.99 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). $^1\text{H NMR}$ 은 단일 이성질체를 암시하며 이의 nOe 연구로부터 구조가 추가로 확인됨.
10	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 401.15 (M-1)/ 402.40	δ 8.68 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=16.8, 10.0$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J=16.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J=10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=5.6$ Hz, 2H). NH 양성자는 관찰되지 않음.
11	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 401.00 (M+1)/400.38	δ 9.32 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.85 ((넓은 s, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.18 (s, 1H). NH 양성자는 관찰되지 않음.
12	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$	δ 10.79 ((넓은 s, 1H), 10.26 ((넓은 s, 1H), 8.74 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H),

[1869]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
	468.91 (M+1)/468.50	δ 7.81 (t, J = 6.0, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).
13	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ 466.97 (M+1)/ 466.19	δ 10.82 ((넓은 s, 1H), 10.32 ((넓은 s, 1H), 9.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.67 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).
14	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$ 512.15 (M-1)/ 513.54	(CD_3OD): 8.09 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 1.88 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H).
15	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 509.07 (M-1)/ 510.57	δ 10.81 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).
16	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 509.2 (M+1)/ 508.55	δ 9.38 (brs, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.86 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).
17	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_6\text{S}$ 522.05 (M+1)/ 521.54	δ 7.87-7.80 (m, 2H), 7.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.62 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.68-6.56 (m, 1H), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). $^1\text{H-NMR}$ 은 교환 가능한 양성자를 보이지 않았고 추가로 위치이성질체의 혼합물을 나타냄. 주요 이성질체의 화학적 이동 값이 포착되었고 이의 nOe 연구로부터 구조가 추가로 확인됨.
18	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ 485.93 (M+1)/ 485.49	δ 11.28 (br s, 1H), 8.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.27-6.07 (m, 3H), 5.59 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일 위치이성질체를 나타내며 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
19	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ 564.3 (M+1)/ 563.60	δ 9.58 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.63-6.56 (m, 1H), 6.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 16.4

[1870]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
		H ₂ , 1H), 5.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 6H, 병합됨). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일 위치 이성질체를 나타냄.
20	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 482.2 (M+1)/ 481.53	δ 10.56 (s, 1H), 8.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 5H, 병합됨), 6.96 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 6.12 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일 위치 이성질체를 나타내고 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
21	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ 518.2 (M+1)/ 517.58	δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 5H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61-6.57 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.30 (brs, 2H), 4.01 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). $^1\text{H-NMR}$ 은 하나의 교환 가능한 양성자를 보이지 않았고 단일 위치 이성질체를 나타냄.
22	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ 534.2 (M+1)/ 533.57	δ 10.11 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 6.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). $^1\text{H-NMR}$ 은 하나의 교환 가능한 양성자를 보이지 않았고 단일 위치 이성질체를 나타냄.
23	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ 506.2 (M+1)/ 505.57	δ 10.37 (s, 1H), 8.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.59-5.46 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.27 (dd, J = 16.0, 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.27-1.03 (m, 5H). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일 위치 이성질체를 나타내고 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
24	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ 524.00 (M+1)/ 523.62	δ 10.37 (brs, 1H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.00 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.27-1.03 (m, 9H). $^1\text{H-NMR}$ 은 미량의 불순물 및 위치 이성질체의 혼합물을 보였음. 주요 이성질체에 대한 화학적 이동 값이 포착됨.
25a	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 538.05 (M+1)/ 537.55	δ 9.59 (brs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.78-6.74 (m, 3H), 5.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.89 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.75 (s, 6H, 병합됨). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일

[1871]

합성 실시예 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 달리 명시되지 않는 한)
		위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
25b	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₇ S 538.10 (M+1)/ 537.55	δ 9.59 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 6H, 병합됨). ¹ H-NMR 은 단일 위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
26a	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₆ S 508.3 (M+1)/ 507.52	δ 10.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.40 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.84 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H). ¹ H-NMR 은 단일 위치이성질체를 나타냄.
26b	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₆ S 506.01 (M-1)/ 507.52	δ 10.12 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.70 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹ H-NMR 은 단일 위치이성질체를 나타냄.
27a	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₇ S ₂ 446.0 (M+1)/ 545.59	δ 10.12 (br s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.11 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.32 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ¹ H-NMR 은 단일 위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
27b	C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₇ S ₂ 546.0 (M+1)/ 545.59	δ 10.14 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ¹ H-NMR 은 단일 위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
28a	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄ S 444.3 (M-1)/ 445.54	δ 7.27 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.65-1.51 (m, 3H), 1.27-1.10 (m, 5H), 0.99-0.93 (m, 2H). ¹ H-NMR 은 단일 이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
28b	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄ S 444.5 (M-1)/ 445.54	δ 7.72 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.23-1.07 (m, 5H), 0.99-0.93 (m, 2H). ¹ H-NMR 은 단일 위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.

[1872]

합성 실시예 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
29a	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 500.1 (M+1)/ 499.59	δ 10.39 (s, 1H), 7.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.80 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.64-6.50 (m, 1H), 6.20 (dt, $J=16.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.73 (dt, $J=10.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.65 (dd, $J=10.0, 2.8$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 1.27-1.04 (m, 5H). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일 위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
29b	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 500.2 (M+1)/ 499.59	δ 10.32 (brs, 1H), 7.76 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.21 (dt, $J=16.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.73 (dt, $J=10.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.29-0.98 (m, 5H). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일 위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
30a	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 498.05 (M+1)/ 497.57	δ 10.40 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.01 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.43 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.58 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.88 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 1.66 (d, $J=17.2$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.26-1.08 (m, 5H). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일 위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
30b	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 498.05 (M+1)/ 497.57	δ 10.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.57 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.25-1.07 (m, 5H). $^1\text{H-NMR}$ 은 단일 위치이성질체를 나타내고, 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
31	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 495.96 (M+1)/ 495.51	δ 10.21 (brs, 1H), 9.01 (brs, 1H), 7.75 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18-6.92 (m, 3H), 6.82-6.61 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).
32	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ 534.0 (M+1)/ 533.57	δ 10.15 (brs, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.58 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 6.82 (2, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (q, $J=10.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.91 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (2, 3H).
33	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2$ 563.89 (M+1)/ 563.60	δ 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.63-6.50 (m, 5H), 6.04-5.97 (m, 5H), 5.89 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).
34	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 525.93 (M+1)/ 525.54	δ 9.53 (s, 1H), 9.03 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 3H),

[1873]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
		5.37 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.10 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 6H, 병합됨).
35	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ 496.20 (M+1)/ 495.51	δ 10.92 (s, 1H), 9.06-9.00 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-6.95 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.11 (dd, $J=10.0, 5.6$ Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).
36	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ 524.3 (M+1)/ 523.52	δ 10.38 (br s, 1H), 9.03 (brs, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
37	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ 510.0 (M+1)/ 509.49	δ 9.02 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=6.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); $^1\text{H-NMR}$ 은 2 개의 교환 가능한 양성자를 보이지 않음.
38	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ 524.2 (M+1)/ 523.52	δ 9.03 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.13-7.98 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.11 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).
39	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$ 459.95 (M+1)/ 459.45	δ 8.49 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.39 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 4H), 6.33-6.26 (m, 1H), 6.12 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.16 (s, 1H).
40	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$ 500.04 (M+1)/ 499.51	δ 8.59 (q, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.24-6.96 (m, 5H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.13 (dt, $J=13.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J=10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 3.80-3.46 (m, 4H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.18-1.89 (m, 2H).
41	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ 523.15 (M+1)/ 522.60	δ 10.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 10.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.69 (q, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.12 (dd, $J=16.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J=10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.91 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.64 (t, $J=12.0$ Hz, 2H).
42	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$ 559.0 (M+1)/ 558.64	δ 10.78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 10.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.68 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.21-6.12 (m, 2H), 3.71 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.81-2.65 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H).
43	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 522.4 (M+1)/ 521.55	δ 10.08 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.12

[1874]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
		(d, $J=8.4$ Hz, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 0.78 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 0.63 (s, 2H).
44	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 511.5(M+1)/ 510.16	δ 10.21(s, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.76-3.78 (m, 6H), 3.58 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.40-3.39 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 1.46-1.50 (m, 2H) 0.92-0.90 (m, 2H).
45	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 510.1(M+1)/ 509.14	δ 10.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.59-7.60 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60-7.04 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).
46	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$ 553.1(M+1)/ 552.14	δ 10.45 (s, 1H), 9.05 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 2.79 (d, $J=4.4$ Hz, 3H).
47	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 512.1(M+1)/ 511.15	δ 10.15 (s, 1H), 7.82-7.78(m, 2H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.42 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.14 (dd, $J=2.4, 2.4$ Hz, 2H), 5.68-5.63 (m, 1H), 5.39 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.97-2.86 (s, 3H).
48	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 485.1(M+1)/ 484.14	δ 8.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.06-2.63 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H).
49	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 501.4(M+1)/ 500.17	δ 9.99 (brs, 1H), 8.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.23-6.16 (m, 1H), 6.08 (dd, $J=16.8, 17.2$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=10.0, 10.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H).
50	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ 513.2 (M+1)/ 512.17	δ 10.04 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.63-6.50 (m, 1H), 6.13 (dd, $J=16.4, 16.8$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J=10.8, 10.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.60 -3.37 (m, 5H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.25-2.54 (m, 2H).
51	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 498.5 (M+1)/ 497.14	δ 10.13 (s, 1H), 8.35- 8.30 (m, 1H), 7.77 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.61-6.59 (m, 2H), 6.24-6.17 (m, 1H), 6.10 (dd, $J=16.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=10.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.17 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).
52	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ 523.47 (M+1)/	δ 11.09 (s, 1H), 9.06 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.82

[1875]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 달리 명시되지 않는 한)
	522.54	(s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H).
53	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₇ S 526.5(M+1)/ 525.54	δ 10.11 (s, 1H), 8.90 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H). -OH양성자는 관찰되지 않음
54	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₇ S 542.38(M+1)/ 541.58	δ 10.15 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.10-6.05 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.16 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 4.4, 4.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).
55	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₅ S 506.1 (M+1)/ 505.55	δ 10.78 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H).
56	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₇ S 579.4(M+1)/ 578.64	δ 9.57 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.15-6.12 (m, 1H), 5.71-5.69 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.25 (s, 4H).
57	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₆ S 510.1(M+1)/ 509.54	δ 10.14 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).
58	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₇ S 579.1(M+1)/ 578.64	δ 9.61 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 3H), 6.79-6.70 (m, 3H), 6.11 (dd, J = 16.4, 16.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.44-3.32 (m, 4H), 2.78-2.32 (m, 4H).
59	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₇ S ₂ 548.97(M+1)/ 548.63	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (dd, J = 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75-6.66 (m, 1H), 6.21-6.17 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.30 (m, 용매 피크에 병합된 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.87-2.86 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.44 (dd, J = 9.6, 9.2 Hz, 2H).
60	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₇ S 553.1(M+1)/ 552.56	δ 10.20 (s, 1H), 8.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 6.79 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

[1876]

합성 실시예 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
61	C25H26N6O7 S 555.1(M+1)/ 554.58	δ 10.14 (s, 1H), 8.33 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.61 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.85-6.73 (m, 2H), 6.32-6.25 (m, 1H), 6.10 (dd, $J=16.8, 17.2$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J=10.0, 10.4$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.11(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77(t, $J=6.8$ Hz, 5H).
62	C22H20N6O6 S 496.90(M+1)/ 496.50	δ 8.80 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.23 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).
63	C24H27N5O6 S 514.4(M+1)/ 513.57	δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.09 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.85 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.16 (brs, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 4H).
64	C24H26N4O6 S 499.2 (M+1)/ 498.55	10.01(brs, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.19 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 6.79 (s,1H), 4.10 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (brs, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.65-2.49 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.49-1.51 (m, 2H).
65	C24H21N5O8 S 540.2 (M+1)/ 539.52	10.54 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.95 (brs, 1H) 산 양성자는 관찰되지 않음.
66	C22H21N7O5 S 496.4 (M+1)/ 495.51	9.05 (brs, 1H), 7.83 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.14 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 3H) 교환 가능한 양성자 -NH-NH 는 관찰되지 않음
67	C23H25N5O6 S 500.25 (M+1)/ 499.54	10.05 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.82 (q, $J=8.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.11 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.91 (t, $J=8.4$ Hz, 1H) 2.82 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.50-2.49 (s, 3H), 1.96 (q, $J=14.0, 14.0$ Hz, 2H).
68	C24H22N6O6 S 523.1 (M+1)/ 522.54	9.90 (brs, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55-7.92 (m, 5H), 6.51-6.52 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.09 (t, $J=5.2$ 3H), 3.81(s, 3H) 2.76 (s, 2H).
69	C25H25N5O6 S 524.3 (M+1)/ 523.56	10.05 (s, 1H), 9.06 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.74 (s, 1H) 5.37 (s, 2H), 7.12 (t, $J=1.6$ Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.62 (q, $J=15,2, J=15.2$ Hz, 2H) 1.23 (t, $J=9.2$ Hz, 3H)
70	C26H20F5N5 O7S2	10.15 (brs, 1H),9.01 (s, 1H), 7.80 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.74 (brs,

[1877]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
	673.76 (M+H)/ 673.59	2H), 5.31 (s, 2H), 4.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).
71	C29H28N4O7 S 577.3 (M+1)/ 576.62	9.60 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H).
72	C28H30N4O8 S2 615.2 (M+1)/ 614.69	δ 9.59 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 10.0, 16.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.24 - 6.17 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.38 - 3.32 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 4H).
73	C28H29CIN4 O7S 600.14 (M+1)/ 601.07	δ 9.60 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.81 - 3.77 (m, 6H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 3.25 (br d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.54 (s, 2H).
74	C28H26N4O6 S 546.16 (M+1)/ 546.60	δ 10.20 - 10.07 (m, 1H), 7.83 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (br d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 6.52 - 6.51 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.30 (br s, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H).
75	C29H29N3O7 S 564.2 (M+1)/ 563.63	δ 8.97 - 8.91 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 2H), 6.18 - 6.14 (m, 1H), 6.13 - 6.09 (m, 1H), 5.75 (br d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.66 - 5.64 (m, 1H), 5.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.45 (br d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.40 (br d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.16 (br d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 9H).
76	C23H22N6O5 S 495.0 (M+1)/ 494.53	δ 12.51 (br d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.30 - 9.13 (m, 1H), 9.11 - 8.96 (m, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.32 - 5.29 (m, 2H), 4.13 - 4.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).
77	C23H28N4O7 S2 537.3 (M+1)/ 536.62	δ 10.18 - 9.92 (m, 1H), 7.81 (dd, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.16 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (br t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 - 6.66 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 4H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.05 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H).
78	C26H24FN5O 7S2 602.2 (M+1)/	δ 10.15 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, J

[1878]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
	601.62	δ 8.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.85 (br d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).
79	C26H25N5O7 S2 584.5(M+1)/ 583.63	δ 10.13 (br s, 1H), 7.89 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 3H), 7.63 - 7.47 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 1H), 6.74 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 3H). -NH 양성자는 관찰되지 않음.
80	C26H22F3N5 O7S2 636.0(M-1)/ 637.61	δ 10.12 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.93 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
81	C24H27N5O7 S2 562.2(M+1)/ 561.63	δ 7.96 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (br t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 2H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 2H), 3.94 - 3.89 (m, 4H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 3.22 - 3.15 (m, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 3H).
82	C27H20F5N5 O7S2 686.5(M+1)/ 685.60	δ 10.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (br d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 3H).
83	C25H23ClN6 O7S2 619.2(M+1)/ 618.08	δ 10.13 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.95 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).
84	C25H23ClN6 O7S2 619.1(M+1)/ 618.08	δ 10.17 - 10.07 (m, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.95 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).
85	C25H24N6O7 S 553.5(M+1)/ 552.56	δ 9.19 - 8.85 (m, 1H), 8.57 - 8.22 (m, 1H), 8.06 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.33 (br s, 3H), 7.23 - 6.99 (m, 2H), 5.28 (br s, 3H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 3H), 2.75 (br d, J = 3.4 Hz, 3H). 아민 양성자는 관찰되지 않음.
86	C24H21N5O8 S 540.5(M+1)/ 539.52	δ 10.73 - 10.47 (m, 1H), 9.04 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.44 - 8.31 (m, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 6.98 - 6.65 (m, 2H), 5.52 (s, 3H), 4.23 - 3.96 (m, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 6H). 카복실산 양성자는 관찰되지 않음.
87	C29H27N3O7 S 562.6(M+1)/ 561.61	δ 13.11 - 12.97 (m, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 - 6.58 (m, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 4H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.98 - 3.96 (m, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 6H), 3.77 (br d, J = 11.1 Hz, 2H).

[1879]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
88	C23H25N3O7 S 488.3(M+1)/ 487.53	δ 10.15 - 9.88 (m, 1H), 8.85 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
89	C24H27N3O7 S 502.1(M+1)/ 501.16	δ 9.97 (s, 1H), 8.85 - 8.61 (m, 1H), 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
90	C23H29N3O8 S2 540.1(M+1)/ 539.14	δ 10.06 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.80 - 6.57 (m, 2H), 6.05 - 5.90 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.73 (quin, J = 6.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
91	C20H17FN6O 4S 457.3 (M+1)/ 456.45	δ 10.57 - 10.42 (m, 1H), 9.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 2.50 (td, J = 1.8, 3.6 Hz, 3H).
92	C26H23FN4O 4S 507.4(M+1)/ 506.14	δ 10.91 - 10.69 (m, 1H), 10.42 (brs, 1H), 8.61 (dd, J = 2.3, 4.9 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.81 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 7.9, 11.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.54 (br d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 1H).
93	C26H30N6O8 S2 617.1(M-1)/ 618.16	δ 8.19 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 5.99 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.59 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H). 아민 양성자는 관찰되지 않음.
94	C27H28N6O7 S 581.1(M+1)/ 580.17	δ 10.27 - 10.02 (m, 1H), 8.77 (br t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 1H), 7.08 (td, J = 2.3, 4.8 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.75 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
95	C29H30N6O7 S 607.2(M+1)/ 606.19	δ 10.21 - 9.98 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.84

[1880]

합성 실시예 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
		(s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.60 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).
96	C28H27N5O7 S 578.3(M+1)/ 577.16	δ 9.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 4H).
97	C26H25N5O7 S2 584.1(M+1)/ 583.12	δ 9.58 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 - 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 2H).
98	C30H30N4O6 S 575.3(M+1)/ 574.19	δ 10.17 - 9.87 (m, 1H), 7.66 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.12 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (t, $J=5.0$ Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).
99	C26H25N5O6 S 536.1(M+1)/ 535.15	δ 10.06 (s, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (br d, $J=12.1$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.39 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.41 (br d, $J=19.5$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J=2.1$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.18 - 1.09 (m, 3H).
100	C30H30N4O7 S 591.3(M+1)/ 590.18	δ 9.56 (br s, 1H), 7.50 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.06 - 6.93 (m, 3H), 6.86 - 6.74 (m, 3H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 7H), 3.70 (s, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 1.82 (quin, $J=5.7$ Hz, 1H).
101	C30H29N3O7 S 576.1(M+1)/ 575.17	δ 9.63 (brs, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.90 (tt, $J=3.2, 12.1$ Hz, 1H), 2.79 (dt, $J=2.7, 12.8$ Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 2H).
102	C26H25N5O7 S2 584.1(M+1)/ 583.12	δ 9.66 (br s, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 2H), 7.23 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.71 - 3.62 (m, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 2H).
103	C26H24FN5O 4S 522.2(M+1)/ 521.15	δ 10.94 - 10.70 (m, 1H), 10.29 (br s, 1H), 8.29 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 4H).
104	C28H29N5O6 S2 596.2(M+1)/ 595.16	δ 10.06 (br s, 1H), 7.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.12 (br dd, $J=5.2, 8.1$ Hz, 2H), 7.01 (br d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77

[1881]

합성 실시에 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
		- 3.67 (m, 8H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 1H), 1.15 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).
105a	C27H27N5O6 S 550.2(M+1)/ 549.17	δ 10.01 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 (br s, 2H), 4.78 - 4.45 (m, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.85 - 2.55 (m, 6H).
105b	C27H27N5O6 S 550.2(M+1)/ 549.17	δ 10.28 - 9.89 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 2H), 7.11 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.35 (br s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.80 - 2.57 (m, 4H), 1.29 - 1.09 (m, 4H).
106	C26H25N5O7 S2 584.4(M+1)/ 583.12	δ 9.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 - 3.82 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 3.46 - 3.45 (m, 1H).
107	C22H27N3O8 S2 526.3(M+1)/ 525.12	δ 8.15-8.13 (m, 1H), 7.65 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 2H), 6.76 - 6.62 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (d, $J=10.0$ Hz, 1H) 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.05 (q, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 3H).
108	C23H27N5O8 S2 566.1(M+1)/ 565.13	δ 7.80 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 - 6.74 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 3.99 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 2.88 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.09 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).
109	C25H27N3O7 S 512.1(M-1)/ 513.16	δ 9.98 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.46 (br d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.11 (br d, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.21 (tt, $J=2.0, 4.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.60 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.17 - 1.90 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 3H).
110	C25H27N3O7 S 514.2(M+1)/ 513.16	δ 9.97 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, $J=1.3$ Hz, 4H), 3.32 (s, 14H), 2.61 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 4H).
111	C27H31N5O5 S 538.3 (M+1)/ 537.20	δ 9.73 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.34 (br s, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 3H), 1.76 (br d, $J=8.5$ Hz, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.48 (br d, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.24 - 1.14 (m, 4H).
112	C28H33N5O5 S 552.2 (M+1)/ 551.22	δ 10.09 - 9.91 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (br d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.77 -

[1882]

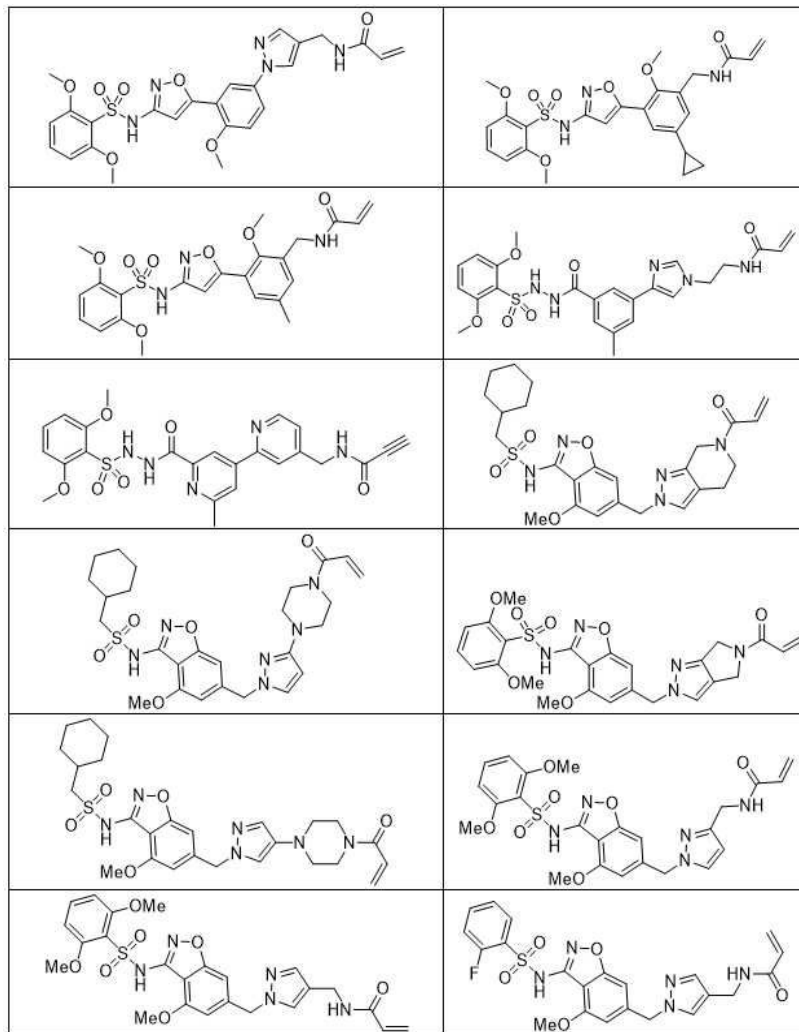
합성 실시예 번호	질량 스펙트럼 실측치 (<i>m/z</i>)/ 질량 스펙트럼 계산치	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 달리 명시되지 않는 한)
		1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 1H).
113	C28H27N5O7 S 578.25 (M+H)/577.16	δ 10.36 - 10.31 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 2H), 4.63 - (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.78 (br s, 6H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H) (용매 피크와 병합된 2H)
114	C29H29N5O6 S 576.32 (M+H)/ 575.18	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ = 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H) (교환 가능한 NH 양성자는 관찰되지 않음)
115	C29H28N4O8 S 593.20 (M+H) / 592.16	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> ₄) δ = 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 3H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H) (2H 교환 가능한 양성자는 NH 및 OH 에서 관찰되지 않음)
116	C23H27N5O7 S2 550.40 (M+H) / 549.14	δ 10.02 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.10 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.01 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
117	C28H32N4O5 S 537.47 (M+H) / 536.21	δ 10.47 - 10.38 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.33 - 0.99 (m, 4H).
118	C26H25N5O7 S2 584.00 (M+H) / 583.12	δ 9.73 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 2.09 - 2.06 (m, 2H).
119	C28H27N5O7 S 578.40 (M+H) / 577.16	δ 8.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 - 7.37 (m, 4H), 6.89 (dd, J = 2.3, 6.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 2H).
120	C29H28N4O6 S 561.40 (M+H) / 560.17	δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.44 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.59

[1883]

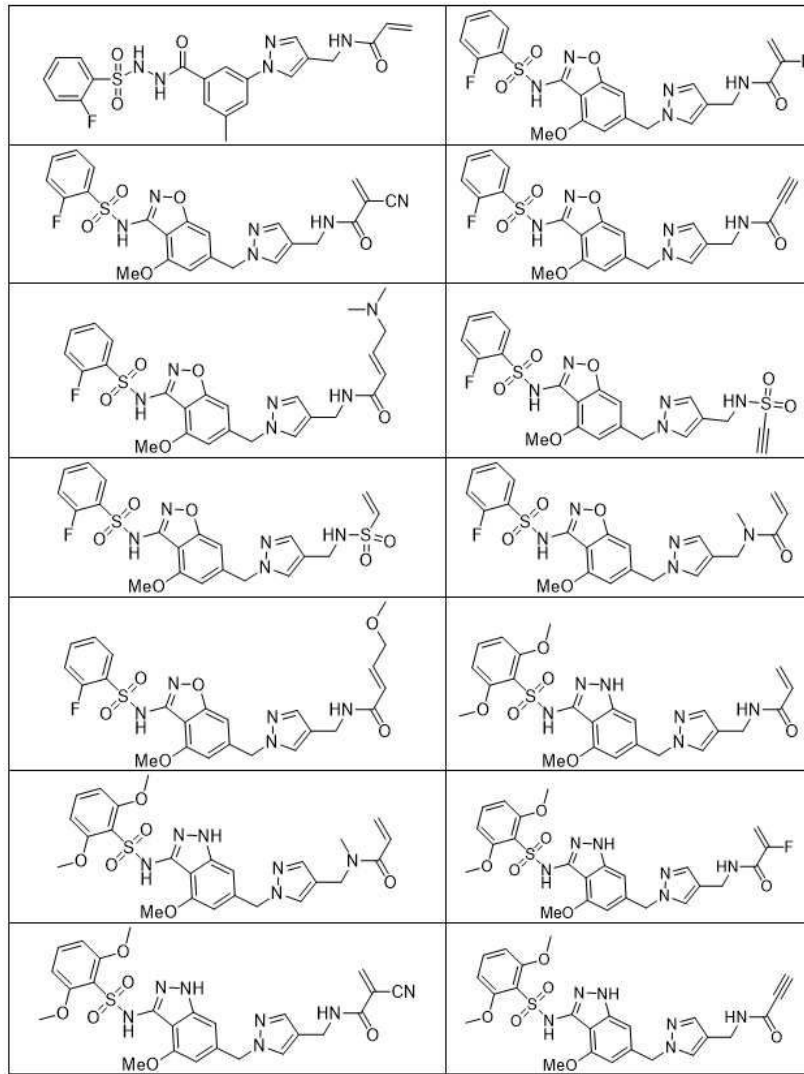
합성 실시예 번호	질량 스펙트럼 실측치 (m/z)/ 질량 스펙트럼 계산치	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 달리 명시되지 않는 한)
		(s, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 6H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 3H).
121	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 418.40 (M+1)/ 417.53	δ 9.46 (넓은 s, 1H), 7.85 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.28 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.23 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 3H), 1.28-1.08 (m, 5H).
122	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ 416.2 (M+1)/ 415.44	δ 10.26 (s, 1H), 7.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.28 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.91 (넓은 s, 1H), 6.36 (넓은 s, 1H), 6.27 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).
123	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 458.2 (M+1)/ 457.51	δ 8.89 (s, 1H), 7.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).
124	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}$ 3S 402.2 (M+1)/ 401.42	δ 12.71 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.83 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.47 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.26 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.28 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.64 (s, 3H).
125	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 444.2 (M+1)/ 443.48	δ 12.38 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).
126	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 430.2 (M+1)/ 429.50 429.50	δ 10.41 (넓은 s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.17 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.85 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 3H), 1.28-1.05 (m, 5H).
127	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 405.07 (M+1)/ 404.16	(400 MHz, MeOH- d_4) δ 7.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 6.39 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.97 (넓은 s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.14 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.37-1.07 (m, 6H).
128	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 434.55 (M+1)/ 433.53	δ 8.36 (넓은 s, 2H), 7.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.94 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 3H), 1.24-1.05 (m, 3H), 0.94 (q, $J=11.2$ Hz, 2H). NH 양성자는 관찰되지 않음.
129	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ S 490.10 (M+1)/ 489.59	δ 10.38 (s, 1H), 8.11 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.15 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.09 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 3H), 1.29-1.02 (m, 5H), 0.99 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). ^1H NMR 은 단일 이성질체를 나타내고 구조는 이의 nOe 연구로부터 추가로 확인됨.
130	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ S 434.15 (M+1)/ 433.53	δ 10.41 (넓은 s, 1H), 7.95 (넓은 s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.91 (병합된 s, 5H), 3.37 (병합된 d, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.86 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.29-1.04 (m, 5H).

[1884]

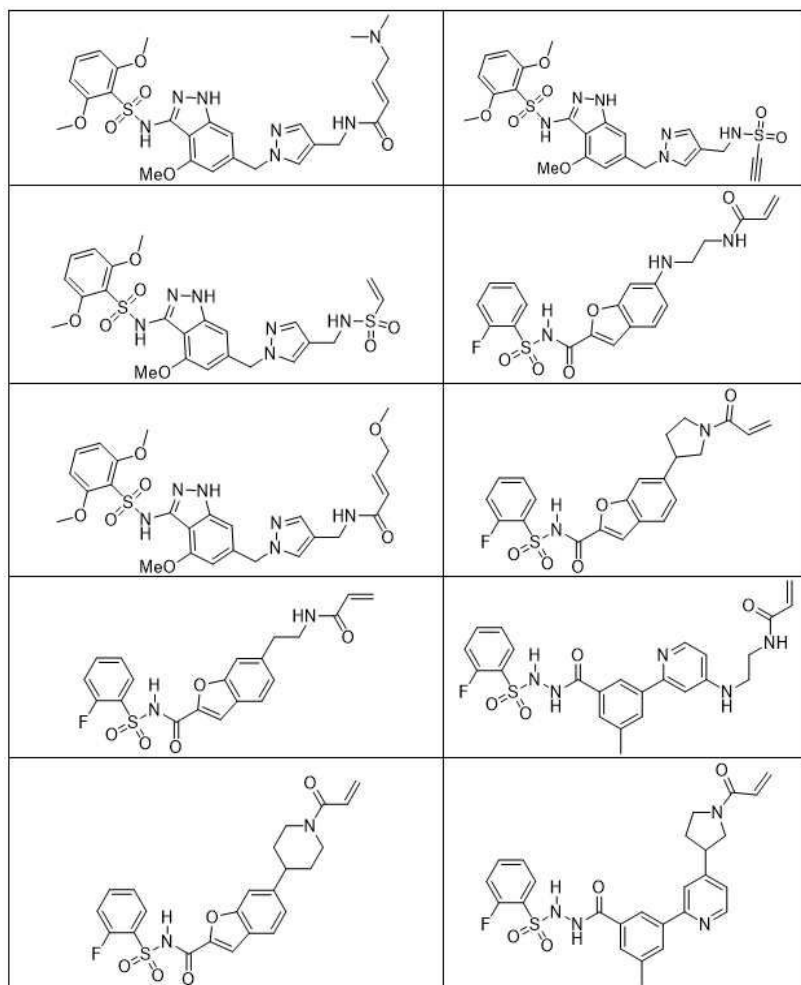
[1885] 본원에 개시되고 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 방법을 사용하고 쉽게 취득할 수 있거나 또는 상업적으로 이용 가능한 출발 물질을 사용하여 제조할 수 있는 추가 화합물은 다음을 포함한다:



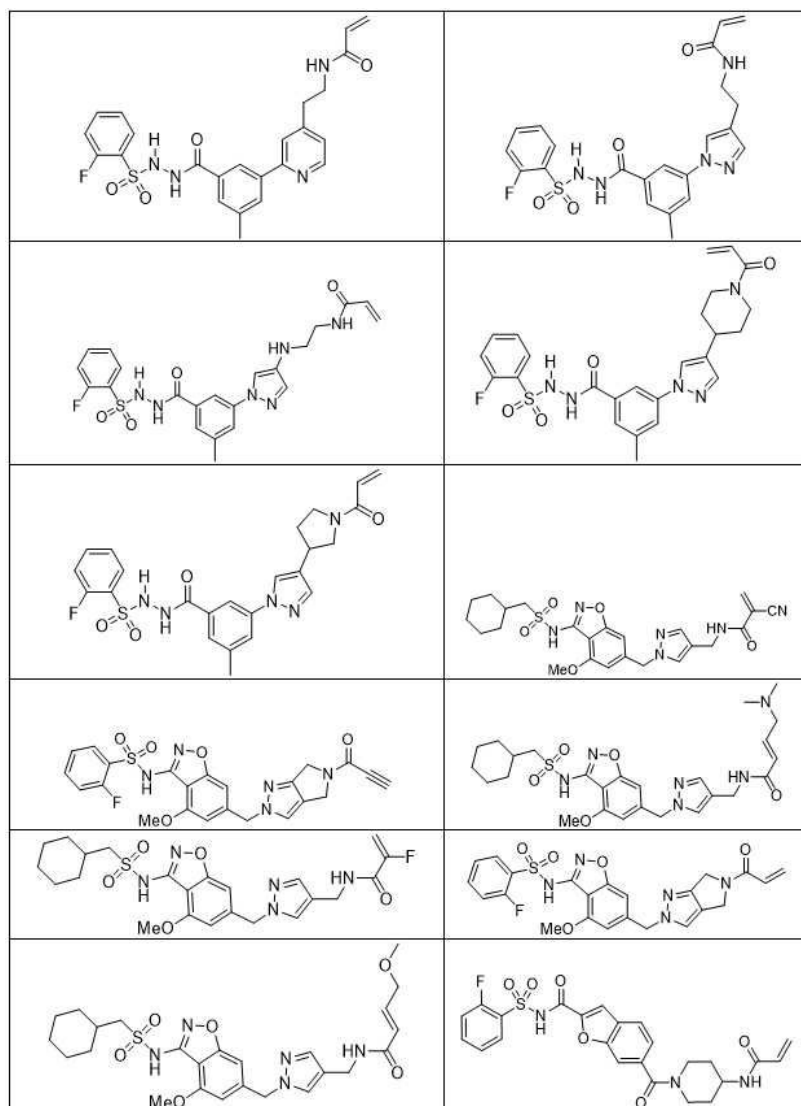
[1886]



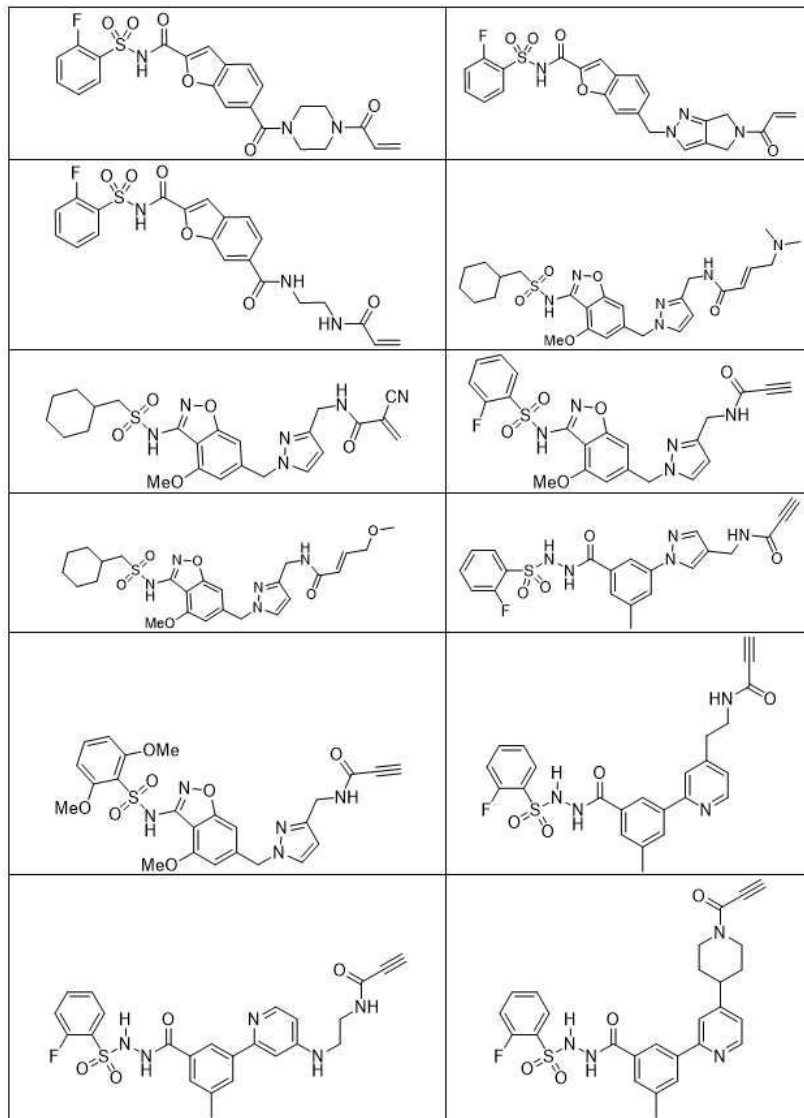
[1887]



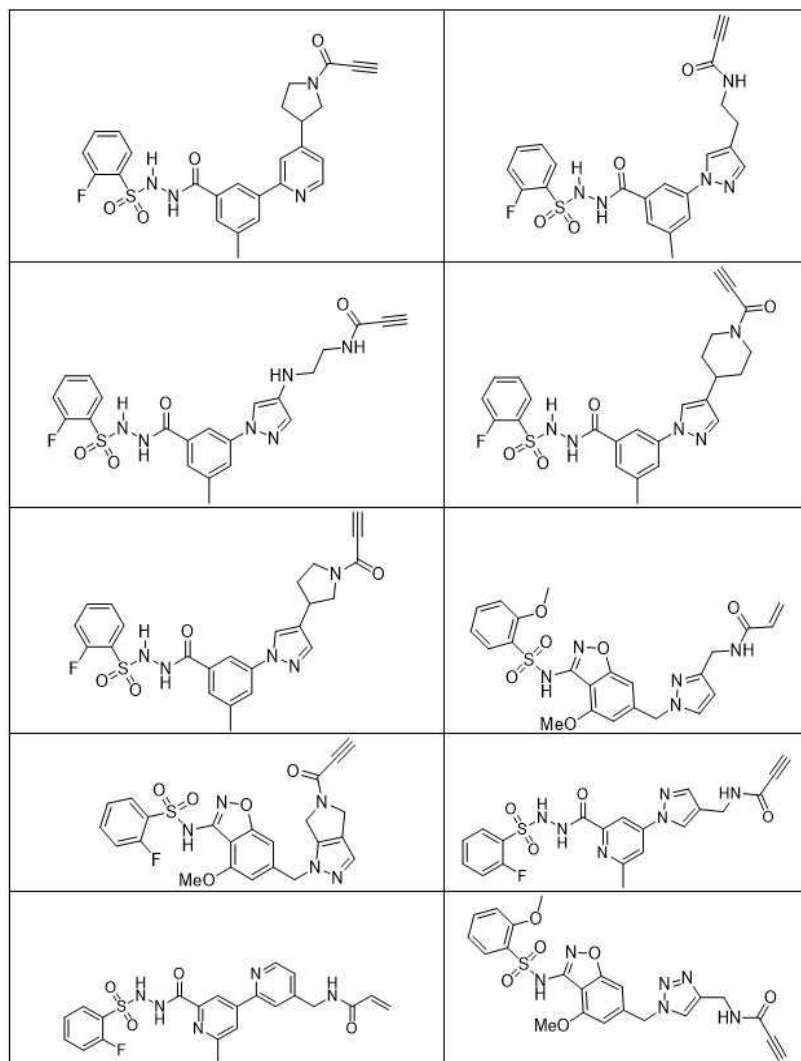
[1888]



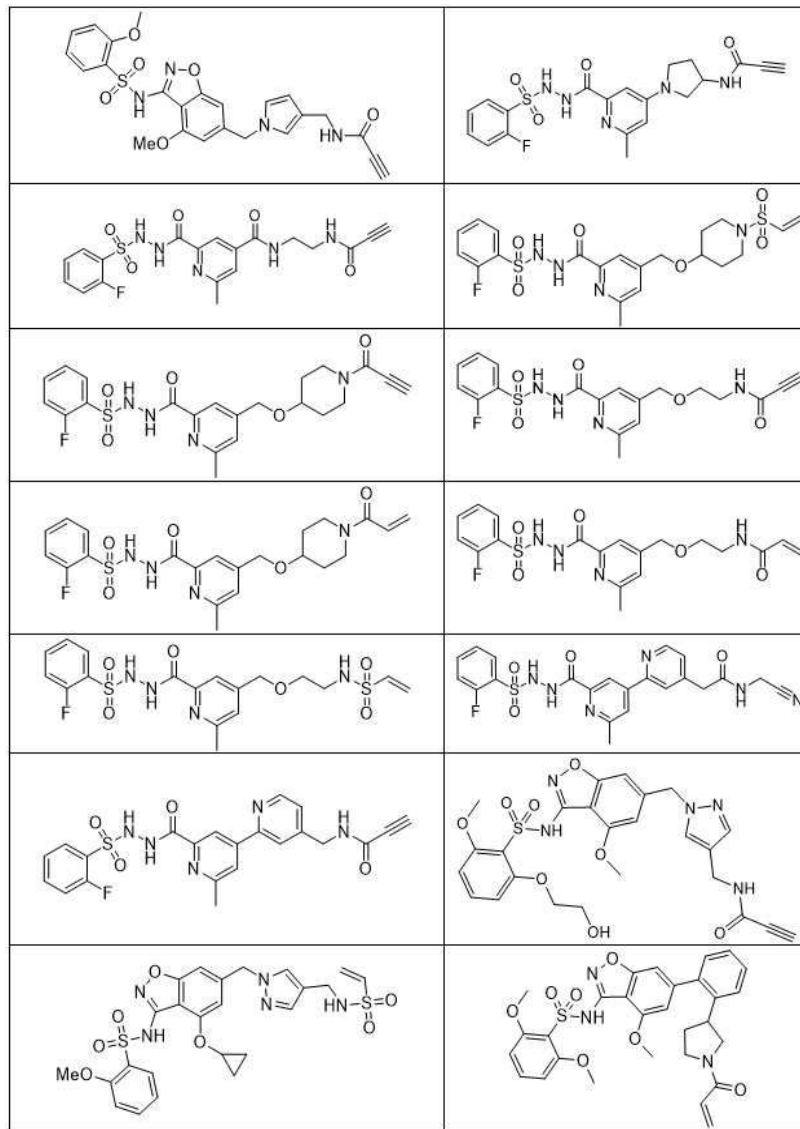
[1889]



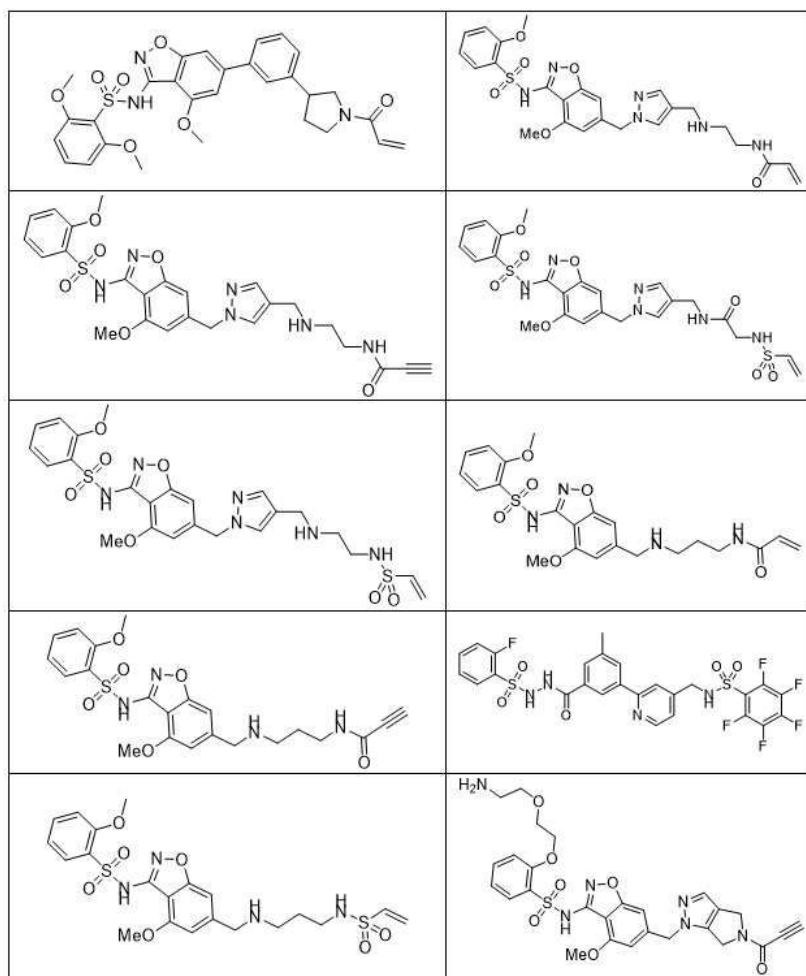
[1890]



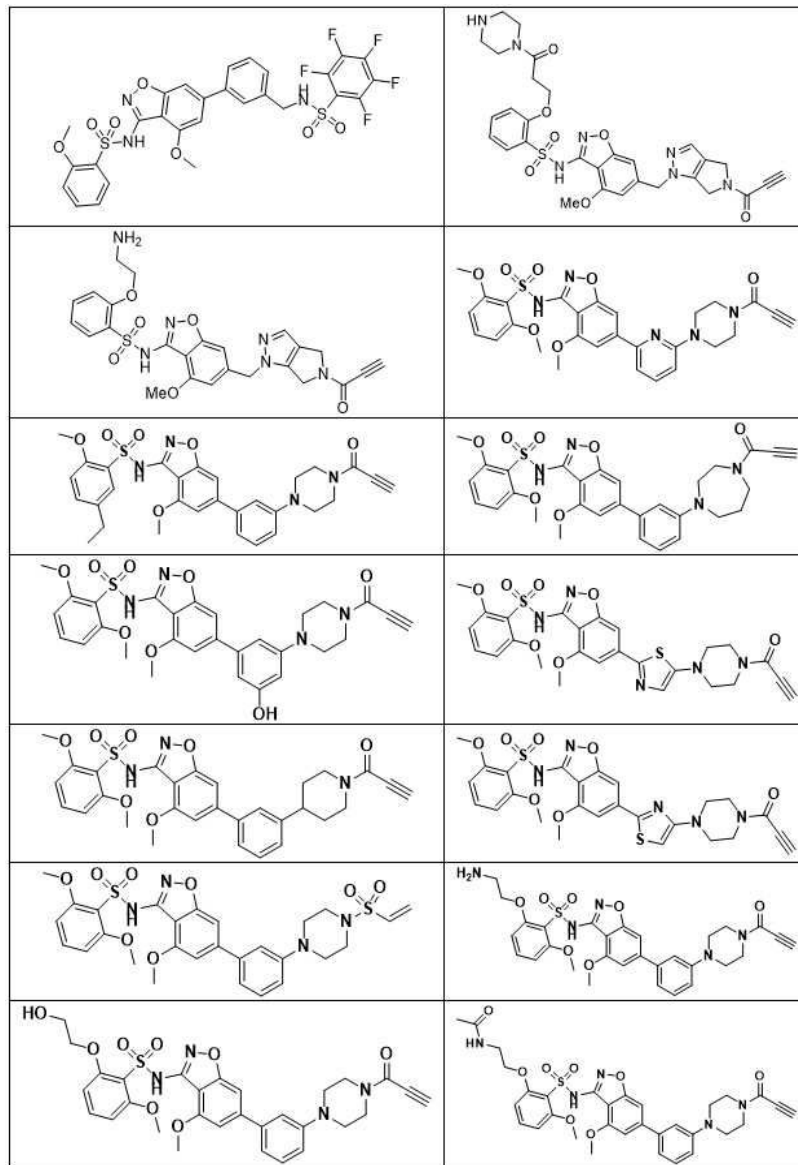
[1891]



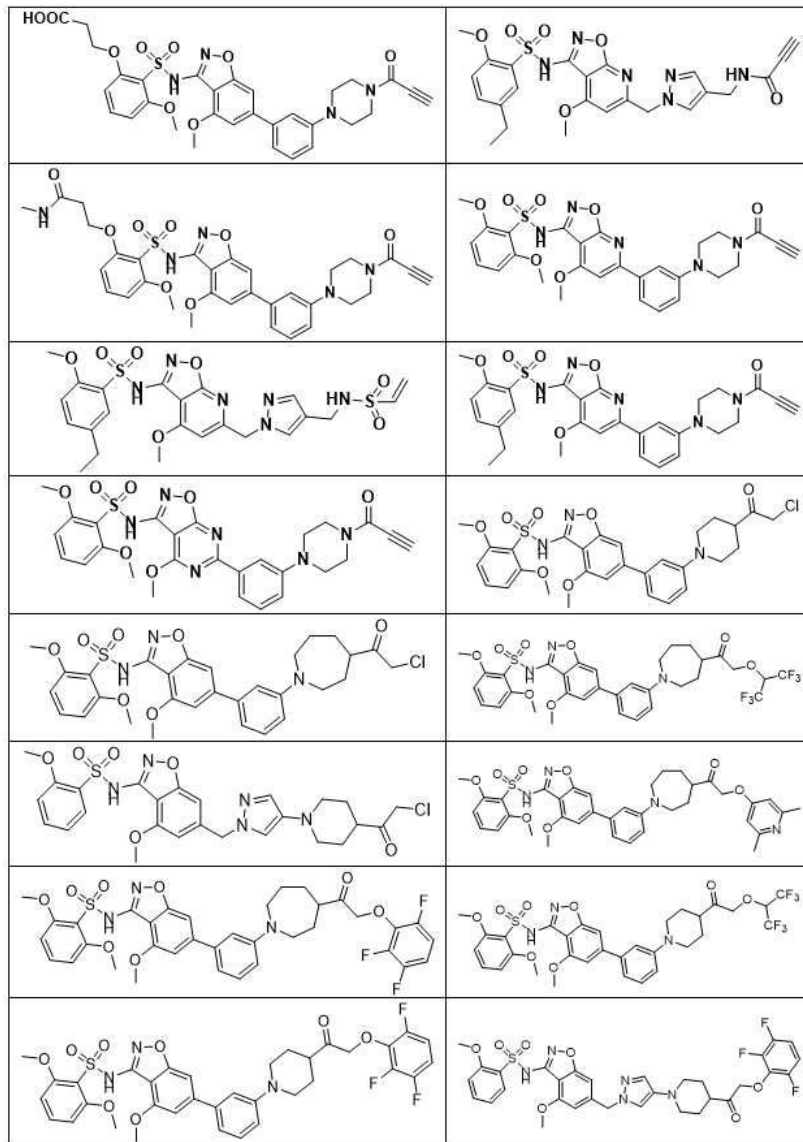
[1892]



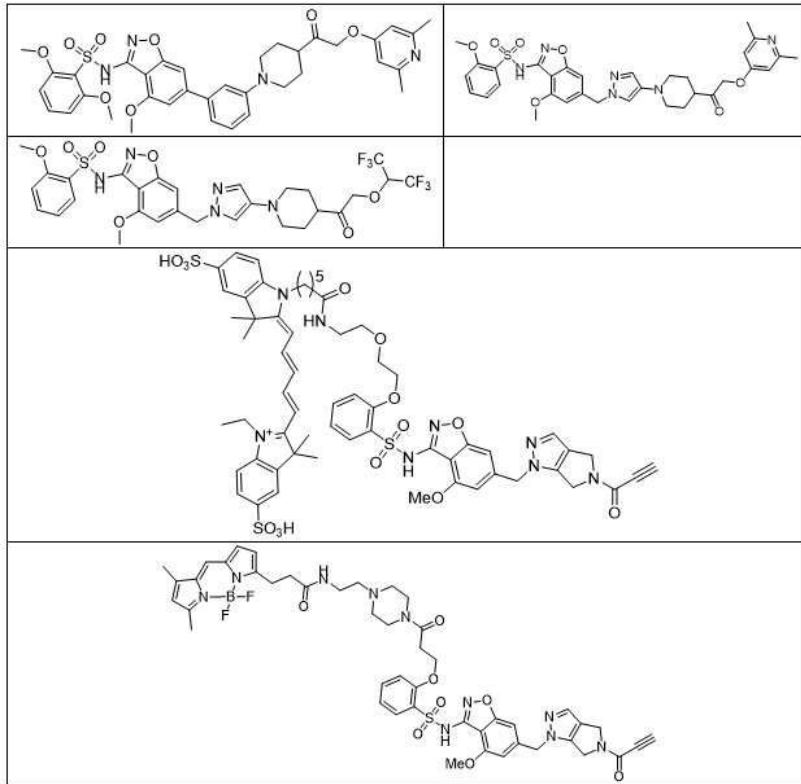
[1893]



[1894]



[1895]



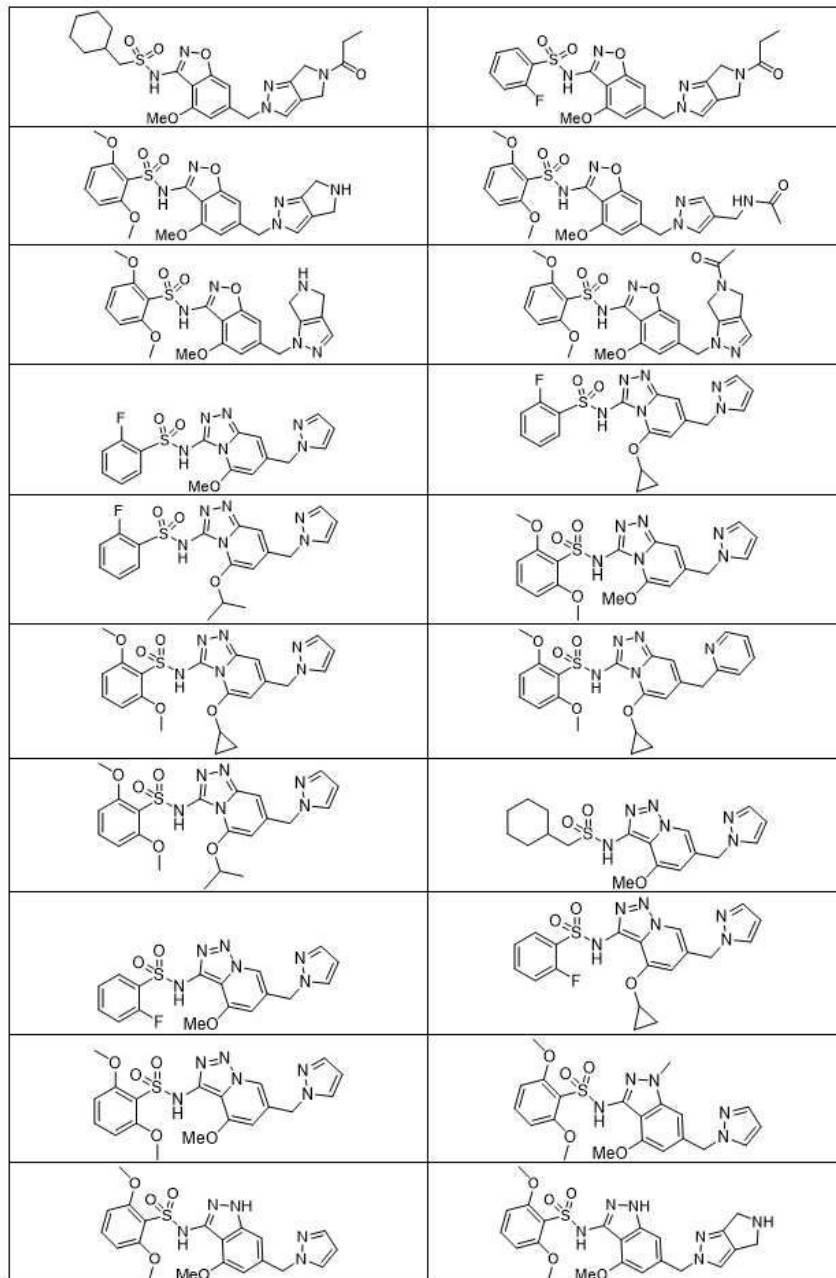
[1896]

[1897]

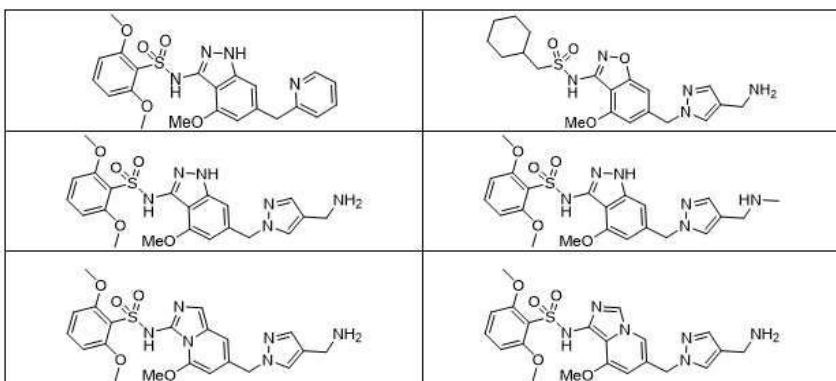
[1898]

또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염.

본원에 개시되고 관련 기술분야의 기술자에게 알려진 방법을 사용하고 쉽게 수득할 수 있거나 또는 상업적으로 이용 가능한 출발 물질을 사용하여 제조할 수 있는 추가 화합물은 다음을 포함한다:



[1899]



[1900]

[1901]

[1902]

[1903]

또는 이의 입체이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염.

생물학적 실시예 1

KAT6A ALPHALISA 억제 선별 검증

- [1904] 테스트 화합물의 Kat6a 억제 활성은 Alpha Screen 기반의 검출 방법을 사용하여 결정했다. 검정 반응은 Alpha Plate, White 384 웰 플레이트(카탈로그 번호 6008280, Perkin Elmer)에서 10 μ L 용량으로 수행했다. 효소 반응은 검정 완충액 pH 8.0(50 mM Tris-HCl, 0.1 mM EDTA, 0.01% Tween-20, 1 mM 디티오프로판, 0.1% BSA(지방산 없음) 및 330 nM TSA(트리코스타틴 A))에서 수행했다. 25 nM의 재조합 KAT6A/MOZ(488-778) 단백질(활성 모티프, 카탈로그 #81223), 400 nM의 아세틸 조효소 A(카탈로그 #A2056, Sigma), 200 nM의 히스톤 H3 펩타이드 [(아미노산 1-21), 비오틴 표지됨(BPS Biosciences, 카탈로그 #52011,)]로 이루어진 10 μ L 반응 용량 및 테스트/도구 화합물에 대한 10점 용량 반응 곡선을 준비했다. 효소 및 화합물 용액은 실온에서 60분 또는 10분 동안 검정 플레이트에서 사전 인큐베이션했고, 그 다음 플레이트에 기질 및 아세틸 조효소 A 용액을 첨가했다. 첨가 후 플레이트를 접착 밀봉재로 밀봉하고 실온에서 120분 동안 인큐베이션했다.
- [1905] 120분 인큐베이션 후, 5 μ L(10 μ g/mL)의 AlphaLISA 항-아세틸-라이신 수용체 비드(Perkin Elmer, 카탈로그 #AL143C)를 플레이트에 첨가하고 실온에서 60분 동안 인큐베이션했다. 그 다음, 10 μ L(10 μ g/mL)의 Alpha Streptavidin 공여체 비드(Perkin Elmer, 카탈로그 # 6760002S)를 플레이트에 첨가하고 이를 실온에서 60분 동안 추가로 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, Perkin Elmer Envision 다중 모드 판독기를 사용하여 알파 신호를 기록했다. 효소 활성의 억제 백분율은 양성 대조군(1% DMSO)에 대비하여 결정했고 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 소프트웨어(4개 매개변수-가변적 기울기 방정식)를 사용하여 계산했다.
- [1906] 생물학적 실시예 1에 따라 테스트된 화합물에 대한 IC₅₀ 데이터는 표 2에 제공된다. NA는 테스트된 농도에서 화합물이 활성적이지 않음을 의미한다. A는 화합물이 ≤ 10 μ M의 IC₅₀을 제공했음을 의미하고; B는 화합물이 10 μ M보다 크되, 20 μ M보다 작거나 같은 IC₅₀을 제공했음을 의미하며; C는 화합물이 20 μ M보다 크되, 50 μ M보다 작거나 같은 IC₅₀을 제공했음을 의미한다. NT는 테스트되지 않음을 의미한다.

[1907] 표 2: 선택된 화합물의 생화학적 IC₅₀은 이하에 제공된다.

합성 실시예 번호	Kat6A 생화학적 검정: IC ₅₀ (μM)	ZR-75-1: EC ₅₀ (μM)
1	NT	NT
2	A ^b	NT
3	A ^b	NT
4	A ^b	NT
5	A ^b	NT
6	A ^b	A
7	A ^b	NT
8	A ^a	NT
9	A ^a	NT
10	A ^a	NT
11	C ^a	NT
12	A ^a	NT
13	A ^a	NT
14	C ^a	NT
15	A ^b	NT
16	A ^b	NT
17	A ^b	NT
18	A ^b	NT
19	A ^b	NT
20	A ^b	NA>10
21	A ^b	NA>10
22	A ^b	NT
23	A ^b	NT
24	A ^b	NT
25a	A ^b	A
25b	A ^b	NA>10
26a	A ^b	A
26b	A ^b	NT
27a	A ^b	NT
27b	A ^b	A
28a	A ^b	NT
28b	B ^b	NT
29a	A ^b	NT
29b	A ^b	NT
30a	A ^b	A
30b	A ^b	A
31	A ^b	A
32	A ^b	A
33	A ^b	A
34	A ^b	
35	A ^b	NT
36	A ^b	A
37	A ^b	A

[1908]

합성 실시예 번호	Kat6A 생화학적 검정: IC ₅₀ (μM)	ZR-75-1: EC ₅₀ (μM)
38	A ^b	NT
39	C ^a	NT
40	NA>100 ^a	NT
41	A ^b	NT
42	A ^b	NT
43	A ^b	A
27a	A ^b	NT
27b	A ^b	A
44	A ^b	
45	A ^b	
46	A ^b	
47	A ^b	
48	A ^b	
49	A ^b	
50	A ^b	
51	A ^b	
52	A ^b	
53	A ^b	
54	A ^b	
55	A ^b	
56	A ^b	
57	A ^b	
58	A ^b	
59	A ^b	
60	A ^b	
61	A ^b	
62	A ^b	NT
63	NA ^a >10	NT
64	A ^b	
65	A ^b	
66	A ^b	
67	NA ^a >10	
68	A ^b	
69	A ^b	
70	A ^b	
71	A ^b	

[1909]

[1910]

[1911]

a: 10분 사전 인큐베이션

b: 60분 사전 인큐베이션

[1912] 표 3: 선택된 화합물의 생화학적 IC₅₀ 데이터는 이하에 제공된다.

합성 실시예 번호	Kat6A 생화학적 검정: IC ₅₀ (μM)	합성 실시예 번호	Kat6A 생화학적 검정: IC ₅₀ (μM)
72	A ^b	102	A ^b
73	A ^b	103	A ^b
74	A ^b	104	A ^b
75	NA ^b	105a	A ^b
76	A ^b	105b	A ^b
77	A ^b	106	A ^b
78	A ^b	107	A ^b
79	A ^b	108	A ^b
80	A ^b	109	A ^b
81	A ^b	110	A ^b
82	A ^b	111	A ^b
83	A ^b	112	A ^b
84	A ^b	113	A ^b
85	A ^b	114	NA ^b
86	NA ^b	115	A ^b
87	A ^b	116	A ^b
88	A ^b	117	A ^b
89	A ^b	118	A ^b
90	A ^b	119	A ^b
91	A ^b	120	A ^b
92	A ^b	121	B ^a
93	A ^b	122	C ^a
94	A ^b	123	B ^a
95	A ^b	124	C ^a
96	A ^b	125	A ^a
97	A ^b	126	A ^a
98	A ^b	127	A ^a
99	A ^b	128	C ^a
100	A ^b	129	A ^a
101	A ^b	130	A ^a

[1913]

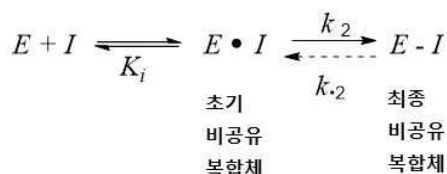
[1914] a: 10분 사전 인큐베이션

[1915] b: 60분 사전 인큐베이션

[1916] 생물학적 실시예 2

[1917] KAT6A ALPHALISA 검정: 가역성/비가역성에 대한 작용 기전 연구

[1918] 화합물은 KAT6A 및 KAT6B를 포함하는 MYST 계열의 효소를 가역적 또는 비가역적으로 억제할 수 있다. 다음은 공유결합 억제제에 대한 2단계 억제 메커니즘을 기술한다.



[1919]

[1920] 위에서 E는 표적 효소이고, I는 억제제이며, E · I는 가역적으로 결합된 단백질-억제제 복합체이고, E-I는 표적 효소와 억제제 사이의 공유 결합을 나타낸다. K_i는 1차 가역적 결합 이벤트의 속도를 정의한다. K₂는 효소의 최대 잠재적 불활성화 속도를 정의한다. K₂는 결합 이벤트 가역성의 잠재적 속도를 정의한다. 테스트 조건에 따라 억제제는 가역적 억제제, 비가역적 억제제 또는 충분한 시간이 주어지면 비가역적 억제쪽으로 진행되는 억제제일 수 있다.

[1921] 다음 프로토콜은 테스트된 화합물의 가역성/비가역성을 결정하는 데 사용되었다.

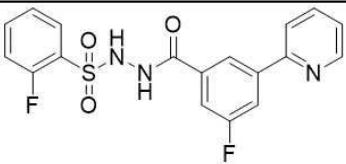
[1922] Zeba™ 스핀 탈염 컬럼, 7K MWCO, 0.5 mL(카탈로그 번호: 89882, Thermo)를 검정에 사용했다. 컬럼은 검정 완충액(50 mM Tris-HCl, 0.1 mM EDTA, 0.01% Tween-20, 1 mM 디티오프레이톨, 0.3% BSA(지방산 없음) 및 330 nM TSA(트리카르복시산 A))으로 5회 세척하여 평형화했다.

[1923] 100 nM 농도의 재조합 KAT6A/MOZ(488-778) 단백질(활성 모티프, #81223) 단독, 및 테스트 화합물(IC₅₀의 20배 농도)과 함께 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 다음, 스핀 컬럼에 첨가하고 10분 동안 추가로 인큐베이션했다. 동일한 효소/테스트 화합물 용액을 갖지만 스핀 컬럼을 통과하지 않은 별도의 튜브를 준비했고, 튜브를 10분 동안 인큐베이션했다. 스핀 컬럼은 1500 g에서 원심분리했고 통과액은 수집하여 활성을 평가했다. WM-1119는 KAT6A 억제제(*J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 4655-4684)이며 양성 대조군으로 사용된다.

[1924] 스핀 컬럼을 통과한 샘플 및 스핀 컬럼을 통과하지 않은 샘플에 대한 효소 반응은 검정 완충액에서 수행했다. 50 nM의 재조합 KAT6A/MOZ(488-778) 단백질(활성 모티프, #81223), 400 nM 아세틸 조효소 A(cat# A2056, Sigma), 200 nM의 비오틴 표지된 히스톤 H3 펩타이드(1-21)(Cat#52011, BPS Biosciences) 및 테스트 화합물로 이루어지는 10 µL 반응 부피를 플레이트에 첨가했다. 첨가 후 플레이트를 접착 밀봉재로 밀봉하고 실온에서 120분 동안 인큐베이션했다.

[1925] 120분간 인큐베이션한 후, 5 µL(10 µg/mL)의 AlphaLISA 항-ac-라이신 수용체 비드(cat# AL143C, Perkin Elmer)를 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 인큐베이션했다. 10 µL(10 µg/mL)의 Alpha Streptavidin 공여체 비드(cat# 6760002S, Perkin Elmer)를 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 60분 동안 추가로 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, Perkin Elmer Envision 다중 모드 판독기를 사용하여 알파 신호를 기록했다. 효소 활성의 억제율 %는 두 샘플 세트 모두에 대해 양성 대조군(효소만)에 대비하여 결정했다.

[1926] 선택된 화합물에 대한 데이터는 아래와 제시된다:

Kat6a AlphaLISA 검정: 스핀 컬럼				
화합물	억제율 %			
	컬럼 전		컬럼 후	
	N=1	N=2	N=1	N=2
 WM-1119	98	98	14	40
합성 실시예 12	99	99	32	53
합성 실시예 7	95	96	2	17
합성 실시예 5	100	98	102	95
합성 실시예 6	94	90	77	69
합성 실시예 13	99	98	100	91

[1927]

[1928] 상기 및 도 1의 데이터는 WM-1119가 가역적 억제제임을 입증하고; 합성 실시예 5, 합성 실시예 6 및 합성 실시예 13은 공유결합 억제제이며 Kat6A에 비가역적으로 결합되고; 그리고 합성 실시예 7 및 합성 실시예 12는 화합물을 테스트하는 데 사용된 실험 조건에서 가역적 억제제이다.

[1929] **생물학적 실시예 3**

[1930] **시험관 내 암세포 검정**

[1931] ZR-75-1 및 T47D는 높은 KAT6A 단백질 발현을 함유하는 유방암 세포주이다. 이러한 세포주의 증식은 KAT6A 억제제로 처리 시 억제된다. 세포주 MCF7은 음성 대조군으로 사용된다. MCF7 세포는 KAT6A 단백질 발현이 낮고 KAT6A 억제제로 처리 시 성장이 억제되지 않는다. WM-1119는 양성 대조군으로 사용된다.

[1932] 웰당 1500개의 세포를 씨딩하고 37°C, 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션한다. 세포는 24시간 후에 9-10회 희석된 화합물(스톡 용액, DMSO 중 10 mM) 및 최종 DMSO 농도 0.5%로 처리된다. WM-1119(10 µM 최고 농도, 9-10점 DRC, 2중으로 3배 희석)를 양성 대조군으로 사용한다. 테스트 화합물은 WM-1119와 같이 테스트한다. 플레이트는 37°C 및 5% CO₂에서 10일 동안 인큐베이션한다. 배지는 이틀마다 보충된다. 10일째에 Cell Titer Glow를 웰에 첨가하고 10분 인큐베이션 후 발광을 기록한다. 데이터는 DMSO 대조군을 사용하여 100%로 정규화되고 배지 블랭크를

공제한다. 테스트 화합물의 세포 생존력을 측정한다.

[1933] 상기 절차는 추가 세포주, 예를 들어 ZR-75-1, T47D, CHAGOK1 및 KAT6A의 높은 발현을 갖는 기타 세포주에서 활성을 결정하기 위해 따를 수 있다. 사용된 세포 수는 개별 세포주의 성장 속도에 기초하여 최적화될 것이다.

[1934] **생물학적 실시예 4**

[1935] **간 마이크로솜 안정성 검정**

[1936] 마이크로솜 혼합물(마이크로솜 및 Kphos 완충액)은 2 mL 튜브에 1.428 mg/mL의 농도로 준비한다. 이 마이크로솜 혼합물에 1.6 μ L(1mM)의 테스트 화합물과 양성 대조군이 첨가되고; 이 혼합물로부터 70 μ L를 96웰 플레이트로 옮기고 37°C에서 5분 동안 사전 인큐베이션한다. 사전 인큐베이션 후, 내부 표준을 함유한 100 μ L의 빙냉 아세트니트릴을 사용하여 0분 시점 반응을 정지시키고 NADPH의 μ L(Kphos 완충액 중 3.33 mM)를 첨가한다. 45분 시점 반응은 30 μ L의 NADPH(Kphos 완충액 중 3.33 mM)를 첨가하여 개시하고 37°C에서 15분 및 45분 동안 인큐베이션한다. 0, 15, 45분에 NADPH 없는 반응 및 완충액 대조군(NADPH 제외)도 인큐베이션 완충액 중의 비-NADPH 대사 또는 화학적 불안정성을 배제하기 위해 함께 인큐베이션했다. 인큐베이션 반응은 내부 표준을 함유한 100 μ L의 빙냉 아세트니트릴로 정지시켰다. 플레이트를 4000 RPM에서 15분 동안 원심분리하고 100 μ L 분취액을 LC-MS/MS 분석에 제출했다. (인간 간 마이크로솜(HLM) 및 래트 간 마이크로솜(RLM) 중의 베라파밀은 양성 대조군으로 사용되었다. 마우스 간 마이크로솜(MLM) 중 이미프라민은 양성 대조군으로 사용되었다.) 샘플은 LC-MS/MS를 사용하여 MRM 모드(다중 반응 모니터링)로 모체 화합물 소실에 대해 모니터링했다. 분석물 대 내부 표준물질의 피크 면적 비율을 사용하여 NADPH의 존재 하에 45분이 끝날 때 잔존량 %를 계산했다.

[1937] **생물학적 실시예 5**

[1938] **생체 내 모델**

[1939] 이 모델은 ZR-75-1 인간 유방 선암 이종이식편을 보유하는, 체중이 15~20g인 5~6주령 암컷 무스 무스쿨루스(NOD.SCID) 마우스, NOD/MarkBomTac-*Prkdc*^{scid}에서 테스트 화합물의 항암 잠재력을 평가하는 데 사용된다. 동물은 19~25°C의 온도, 30~70%의 습도에서 사육되며, 금식 기간을 제외하고 자유롭게 물을 마시고 자유롭게 먹이를 먹는다. 암컷 NOD.SCID(미출산 비임신 암컷)는 연구 개시 전 1~7일 동안 적응하도록 했다. 이 기간 동안 마우스는 임상 징후, 사망률 및 이환율에 대해 매일 적어도 1일 1회 관찰된다. 임의의 이상이 있거나, 또는 건강이 좋지 않거나 신체 상태가 좋지 않은 마우스는 폐기한다. 종양이 있는 암컷 NOD.SCID 마우스는 소정의 종양 크기에 따라 무작위로 배정한다. 평균 종양 부피가 ~100-200 mm³인 각 그룹을 최종 연구에서 선택하여 무작위로 배정한다.

[1940] 용량 제형은 용량 투여 전 매일 새로 제조한다. 테스트 화합물은 DMSO와 같은 용매에 적절한 농도 및 10 mL/kg의 용량 부피로 용해된다. 테스트/기준 화합물 현탁 제형은 테스트 그룹에 경구로 투여된다.

[1941] ZR-75-1(인간 유방 선암 세포주)은 10% FBS가 보충된 RPMI 1640 배지에서 대기 공기(5% CO₂ 포함) 하에 유지된다. 대수기의 성장 세포는 1X PBS로 2회 세척하고 트립신 처리하여 수확한 다음 필요한 부피의 무혈청 배지에 현탁한다. 세포 생존력은 트립판 블루 배제 테스트로 결정한다. 무혈청 세포 배양 배지에 50x10⁶ MCF7 세포/mL를 함유하는 세포 현탁액의 분취액을 준비하고 동일한 부피의 Matrigel로 희석하여 25x10⁶/mL 세포 현탁액을 얻고 생존력을 유지하도록 얼음 위에 두었다.

[1942] 모든 암컷 NOD.SCID 마우스에게 ZR-75-1 세포 접종 3-6일 전에 17- β 에스트라디올 펠릿(0.72 mg - 60일 방출)을 피하(SC) 주사한다. 그런 다음, 마우스에게 오른쪽 옆구리 부위로 5.0X10⁶ 세포 현탁액(무혈청 배지:Matrigel; 1:1 비율) 0.2 mL을 피하(SC) 주사한다. 종양이 발달한 후, 종양 성장은 디지털 버니어 캘리퍼스로 측정한다. 또한, 종양 부피는 다음 공식으로 계산한다: 종양 부피(mm³) = (길이 X 너비²)/2. 종양 부피가 ~100-200 mm³에 달하는 동물은 실험을 위해 선택하고 종양 부피(TV)에 따라 무작위로 G1-G6의 다른 그룹으로 배정한다.

[1943] 임상적 징후/사망률은 매일 관찰한다. 체중 및 종양 크기(디지털 캘리퍼스 사용)는 무작위 배정 시 및 실험이 끝날 때까지 일주일에 3회 측정한다. 각 마우스의 체중 변화 백분율은 다음 공식에 따라 계산한다:

$$\text{체중 변화 \%} = \frac{x \text{ 일차 체중} - \text{초기 체중}}{\text{초기 체중}} \times 100$$

[1944]

[1945] 연구가 끝나면 모든 동물은 마지막 용량 후 인도적으로 희생시키고 종양을 조심스럽게 절제하여 무게를 측정한다. 종양의 일부는 웨스턴 블롯을 위해 급속 냉동하고 다른 일부는 IHC(선택 사항)를 위해 포르말린에서 -80℃에 보관한다. 평균 종양 성장 억제(TGI)는 다음 공식에 따라 종양 부피 데이터로부터 계산한다:

$$\frac{(x \text{ 일의 비히클 대조군의 평균 TV} - x \text{ 일의 테스트 그룹의 평균 TV})}{x \text{ 일의 비히클 대조군의 평균 TV}} \times 100$$

[1946]

[1947] 모든 개별 동물 데이터는 평균 및 평균의 표준 오차(평균 ± SEM)를 얻기 위해 그룹별로 정리된다. 각 매개변수의 데이터는 GraphPad 프리즘을 사용하여 통계적으로 분석되고, 표 형식 및/또는 그래프 형태로 표현된다. 모든 분석 및 비교는 5% 수준, 즉 $P \leq 0.05$ 로 평가된다. 통계 분석은 GraphPad Prism 통계 소프트웨어와 Bonferroni 사후 검정을 사용한 이원 ANOVA 또는 Tukey/Dunnett 사후 검정을 사용한 일원 ANOVA로 수행한다.

[1948] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참고로 포함되는 것처럼 본원에 참고로 포함된다. 청구된 주제가 다양한 실시양태에 의거하여 기술되었지만, 숙련된 기술자는 그 정신에서 벗어남이 없이 다양한 수정, 치환, 생략 및 변화를 만들 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 청구된 주제의 범위는 등가물을 포함한 다음 청구항의 범위에 의해서만 제한되는 것으로 의도된다.

도면

도면1

