(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0021398
(43) 공개일자 2025년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/438* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/10* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/438 (2019.05)
(21) 출원번호 10-2024-7039543
(22) 출원일자(국제) 2023년04월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/020268
(87) 국제공개번호 WO 2023/212240
국제공개일자 2023년11월02일
(30) 우선권주장
63/336,183 2022년04월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
볼라스트라 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 뉴욕 10027 뉴욕 스위트 520 암스터댐 애비뉴 1361
(72) 발명자
코건, 데렉 에이.
미국 뉴욕 10027 뉴욕 스위트 520 암스터댐 애비뉴 1361 볼라스트라 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드 내
(74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 63 항

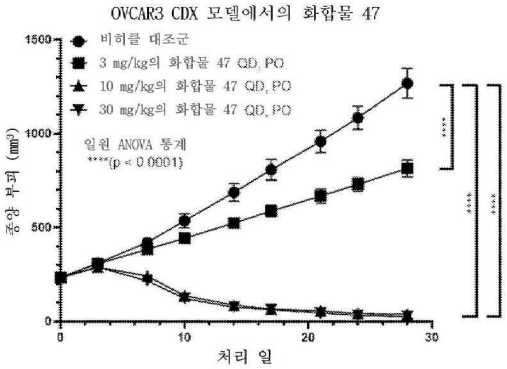
(54) 발명의 명칭 **KIF18A 저해용 화합물**

(57) 요 약

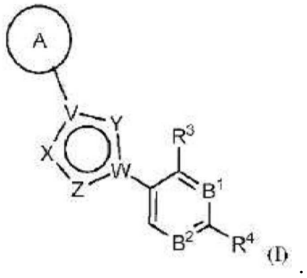
본 개시내용은 일반적으로 KIF18A의 저해제, 이의 조성물 및 상기 화합물 및 이의 조성물을 사용하는 방법에 관

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 암과 같은 KIF18A에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위한 KIF18A의 저해제 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/10 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 491/08 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 498/08 (2013.01)

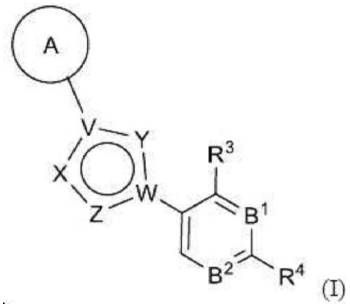
(30) 우선권주장
63/389,237 2022년07월14일 미국(US)
63/456,342 2023년03월31일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I)

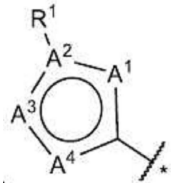
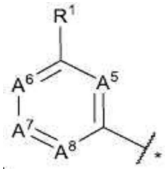
식 중,

X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고;

Y는 NH, N 또는 CH이고;

V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고;

X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고;

고리 A는  또는  이되,

A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

A^2는 N 또는 C이고;

A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이되, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고;

"*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

R^1 중 상기 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치

환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 상기 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

R^1과 A^5 중 상기 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 상기 피페리딘일, 상기 피롤리딘일 또는 상기 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나,

상기 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일 고리 시스템을 형성하고,

상기 피페리딘일, 상기 피롤리딘일, 상기 아제판일 또는 상기 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 상기 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 상기 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이되,

X가 N이고, Y가 N이고, Z가 O인 경우, R^4는 H가 아니고; 그리고

R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬

은 할로, -OH 및 -C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

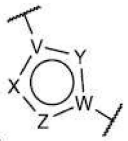
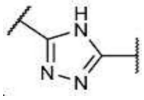
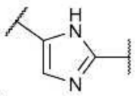
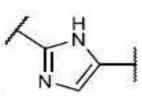
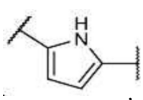
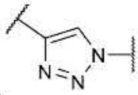
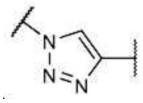
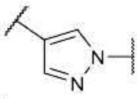
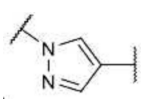
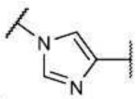
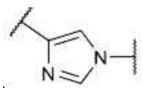
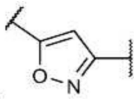
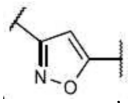
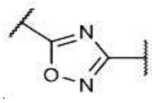
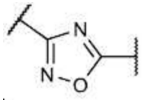
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Z는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

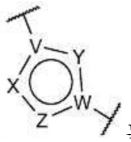
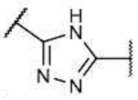
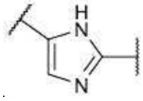
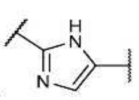
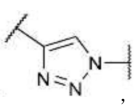
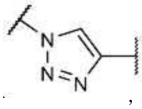
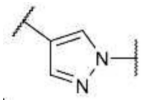
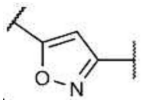
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 NH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

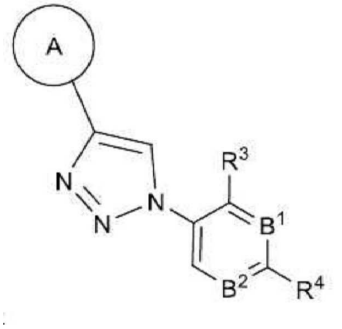
제1항에 있어서, 고리  는 , , , , , , , , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 고리  는 , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

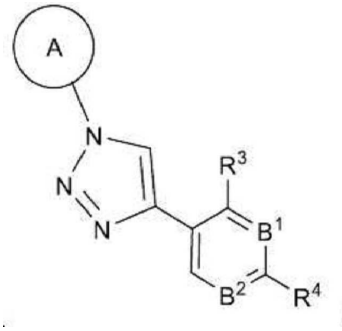
제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-a)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I-a)

청구항 8

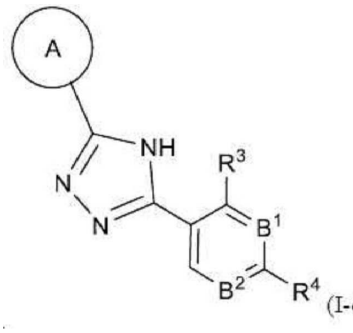
제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-b)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I-b)

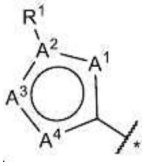
청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-c)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



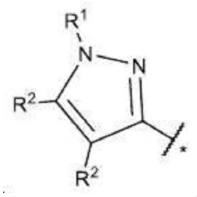
(I-c)

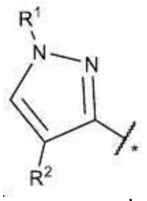
청구항 10

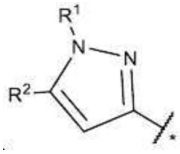
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 

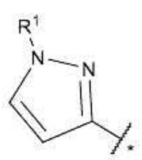
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

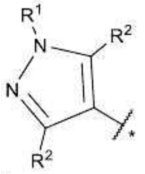
청구항 11

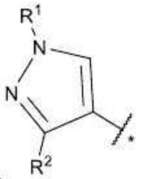
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 

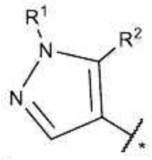
, 

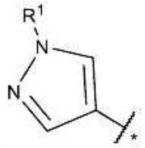
, 

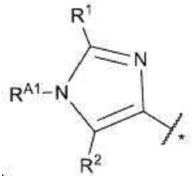
, 

, 

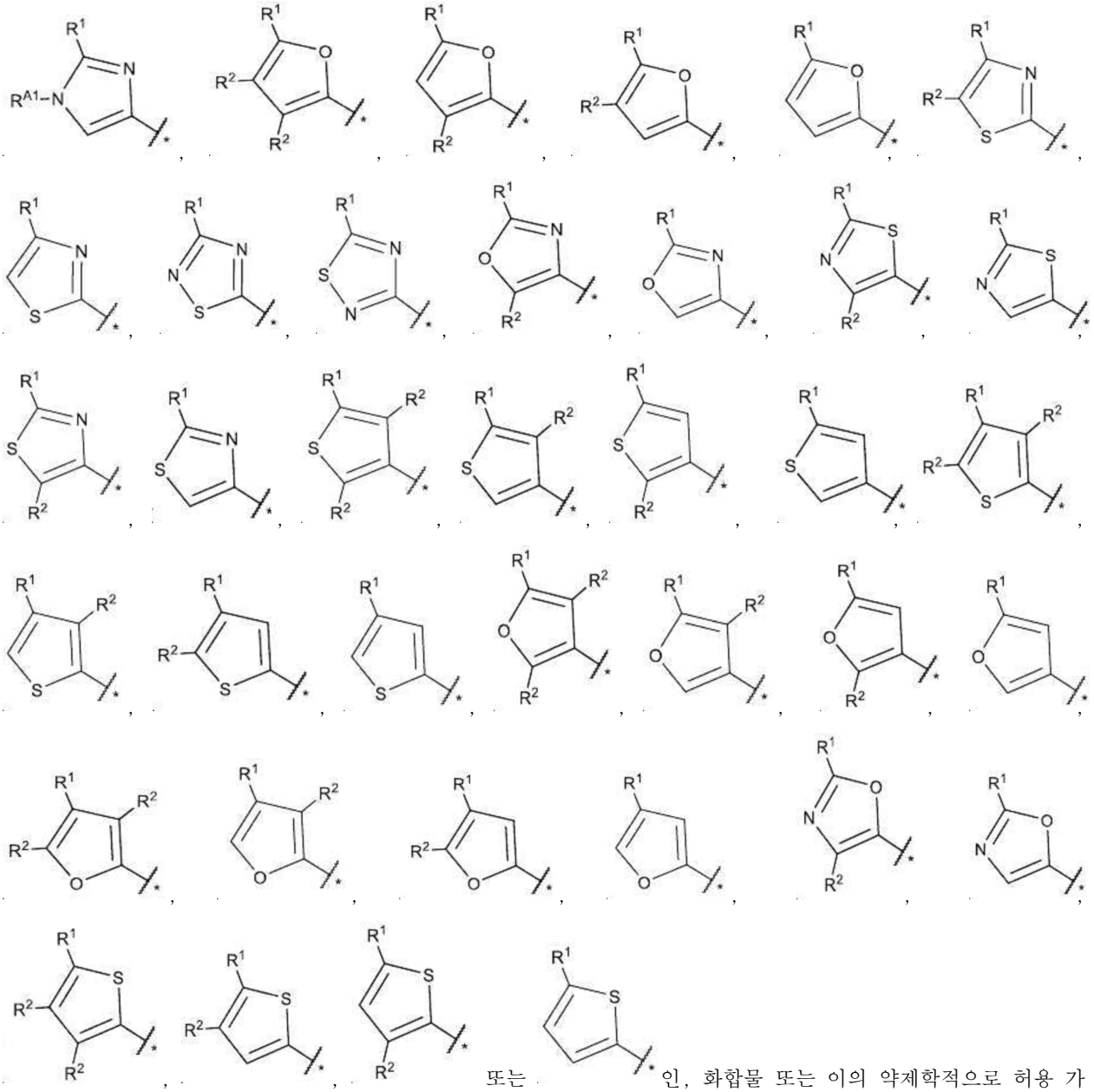
, 

, 

, 

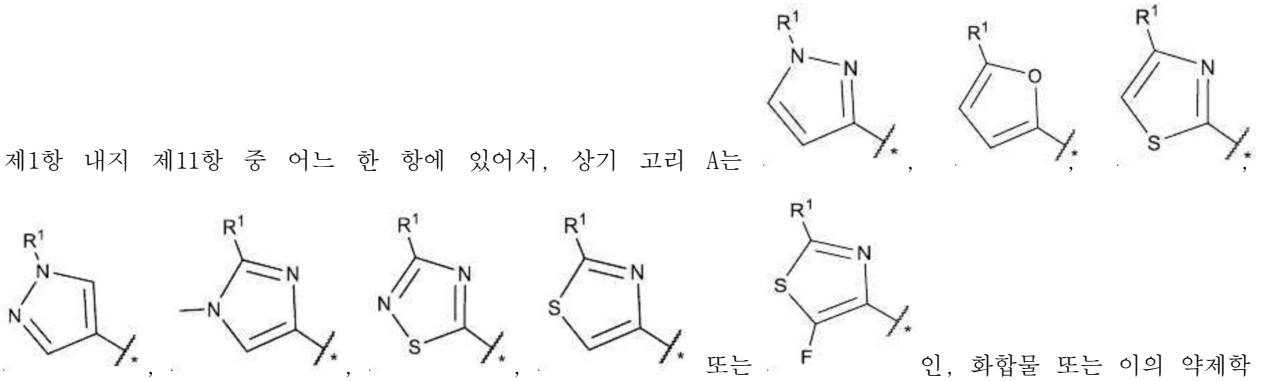
, 

,



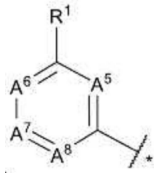
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

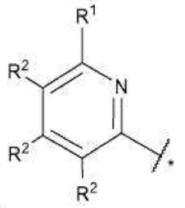
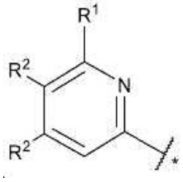
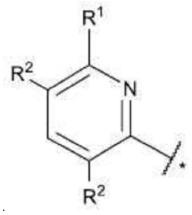
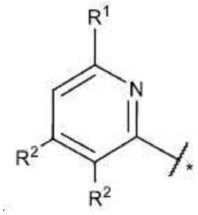
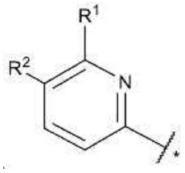
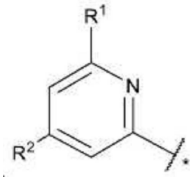
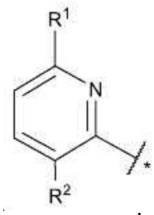
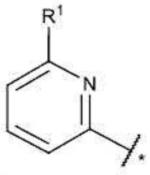
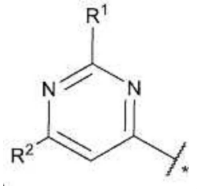
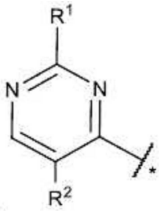
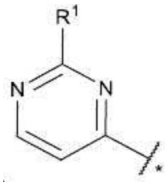
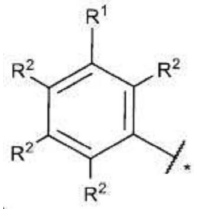
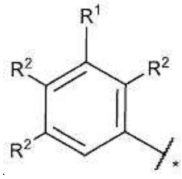
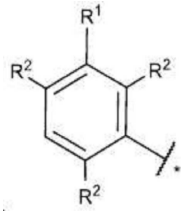
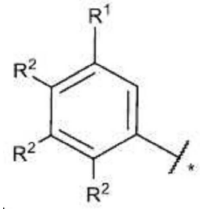
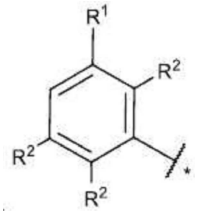
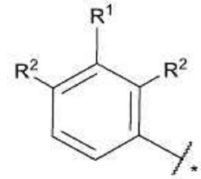
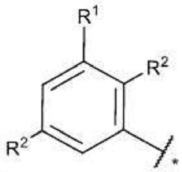
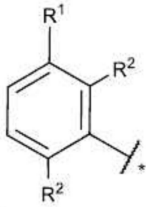
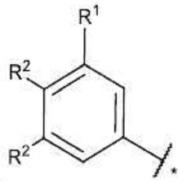
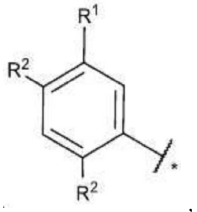
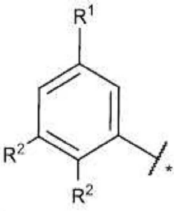
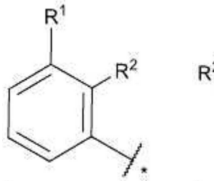
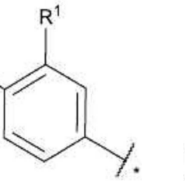
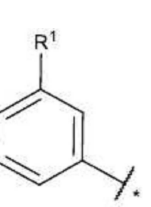
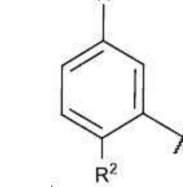
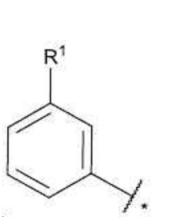
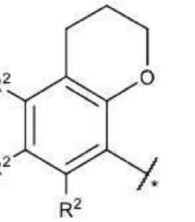
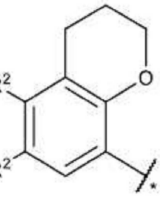
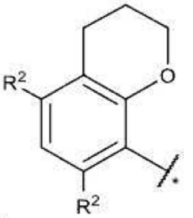
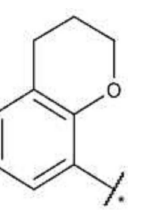
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 

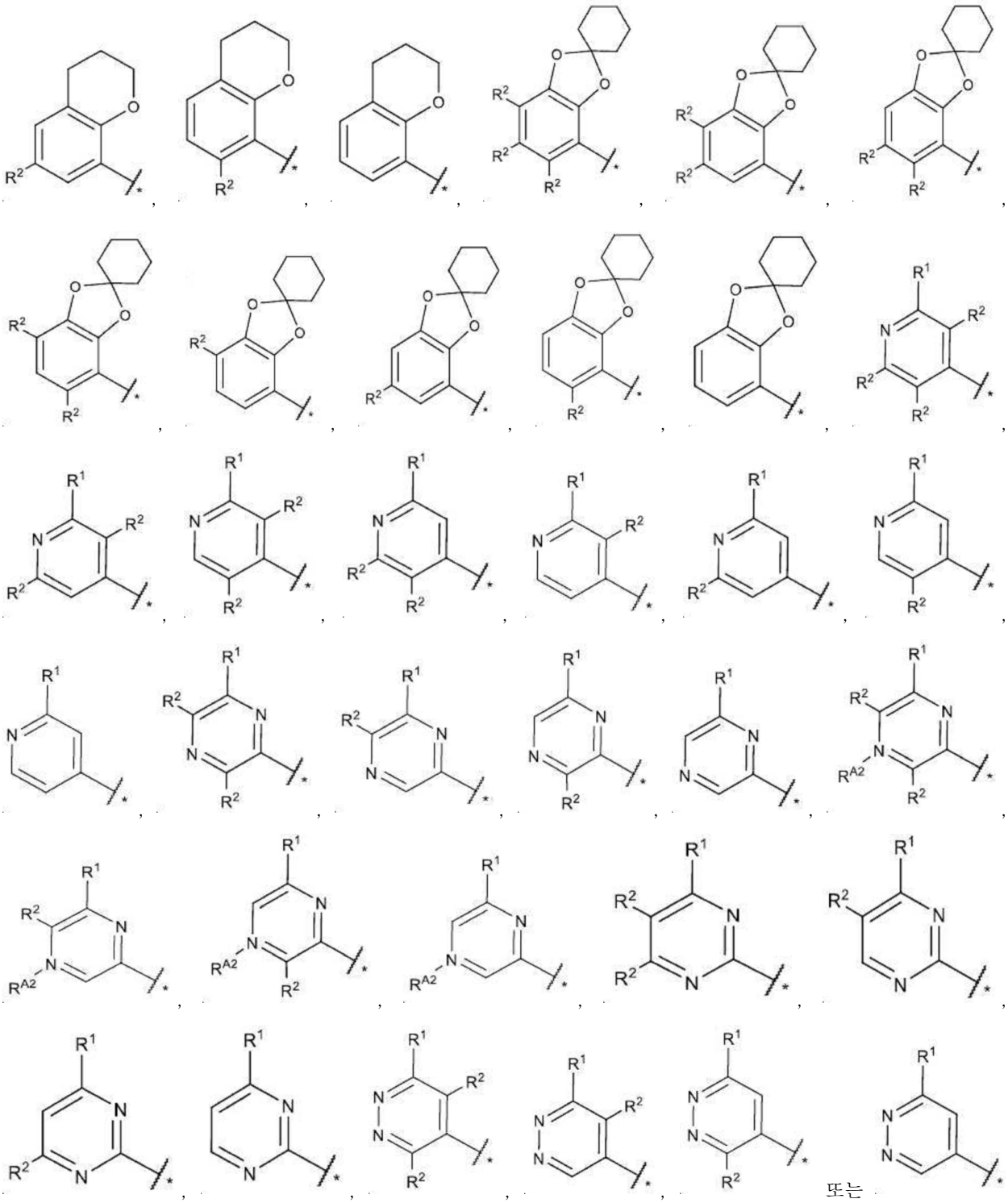
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

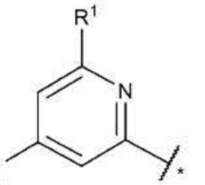
청구항 14

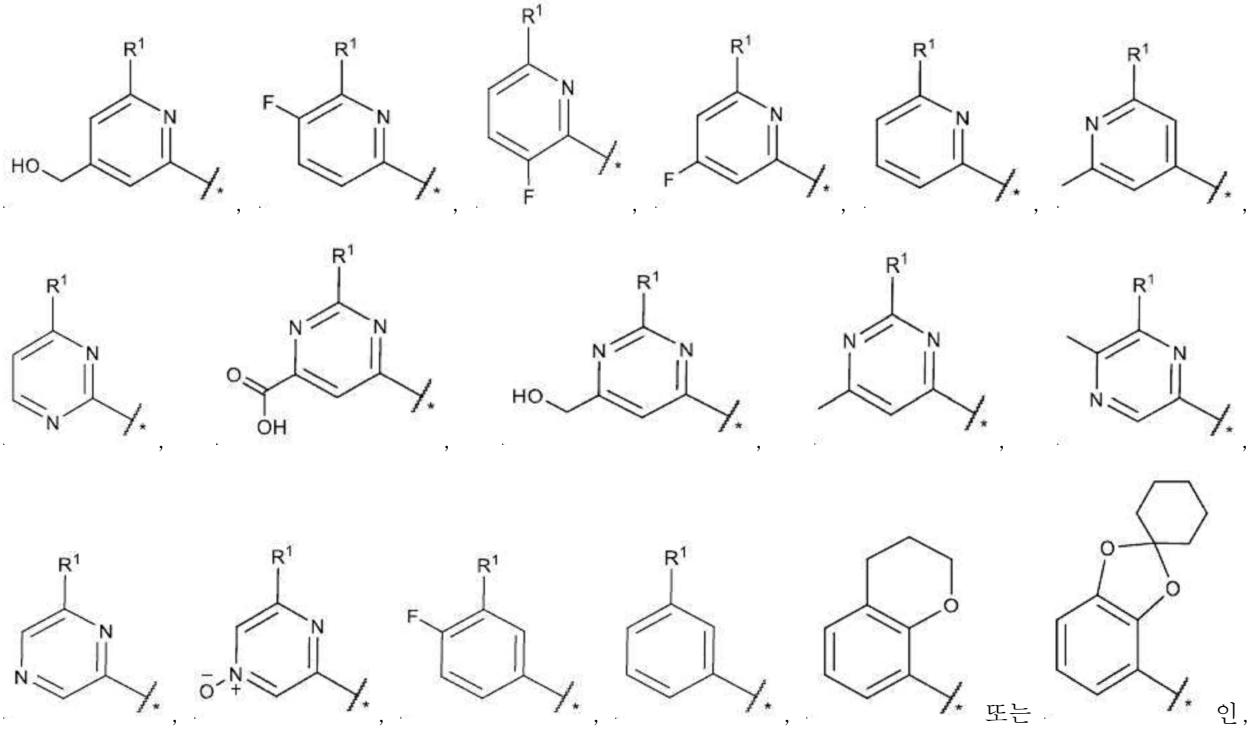
제1항 내지 제9항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , .



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제9항 및 제13항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 ,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

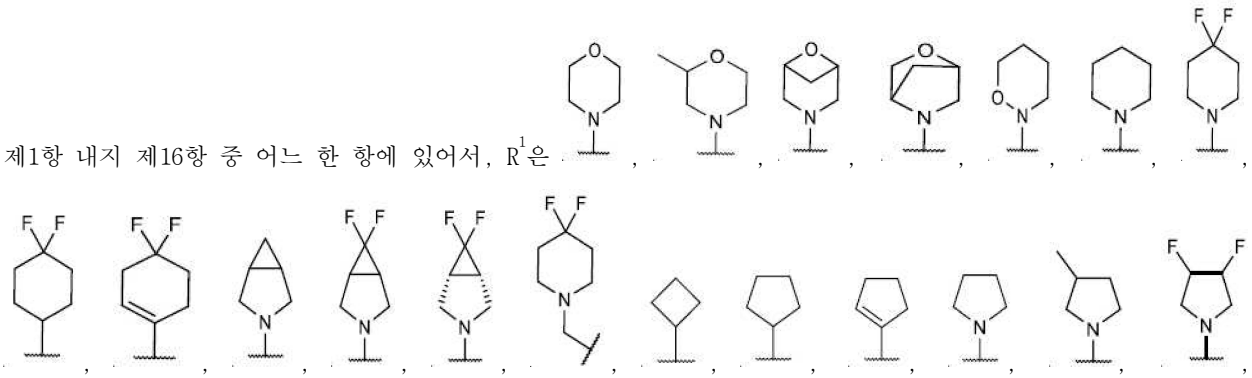
청구항 16

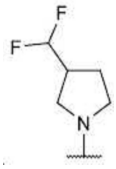
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 또는 $-S(O)_2R^{a16}$이되,

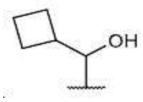
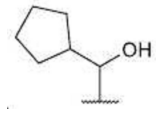
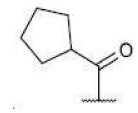
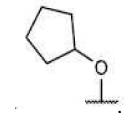
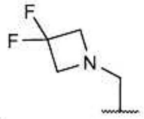
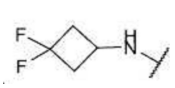
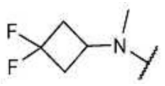
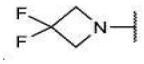
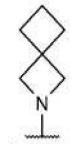
R^1 중 상기 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

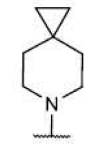
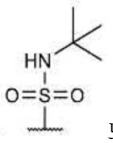
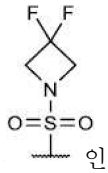
청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은

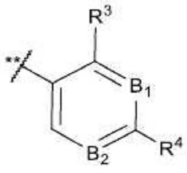
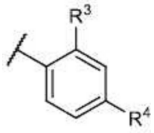
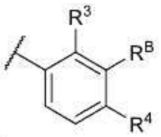
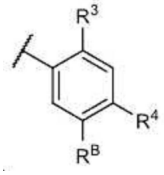
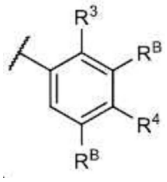
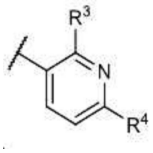
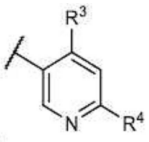
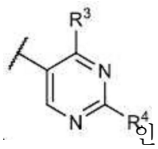




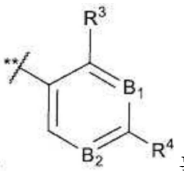
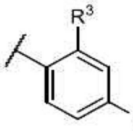
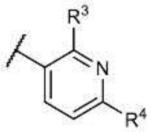
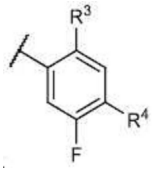












또는

인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리

는






또는

인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

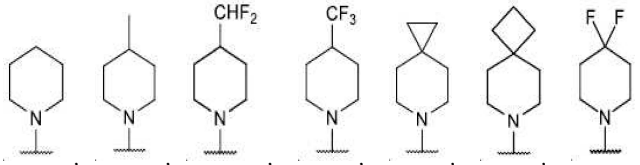
청구항 19

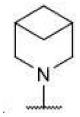
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리

는

또는

또는

인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 피페리딘일이되, 상기 피페리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 상기 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나, 상기 피페리딘일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일 고리 시스템을 형성하고, 상기 피페리딘일 또는 상기 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 

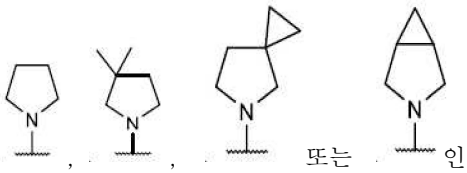
또는 

인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 피롤리딘일이되, 상기 피롤리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 상기 피롤리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나 상기 피롤리딘일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피롤리딘일 고리 시스템을 형성하고, 상기 피롤리딘일 또는 상기 피롤리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제19항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 

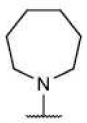
또는

인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 아제판일이되, 상기 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 상기 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나 상기 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 아제판일 고리 시스템을 형성하고, 상기 아제판일 또는 상기 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제19항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 

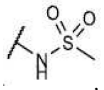
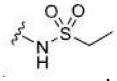
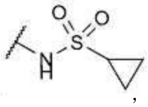
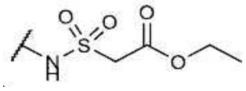
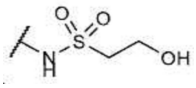
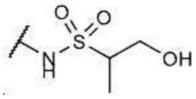
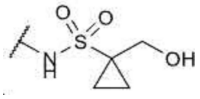
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

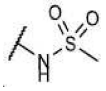
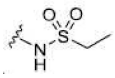
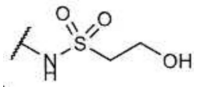
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 수소, 할로 또는 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$인, 화합물 또는 이의 약제학적

으로 허용 가능한 염.

청구항 27

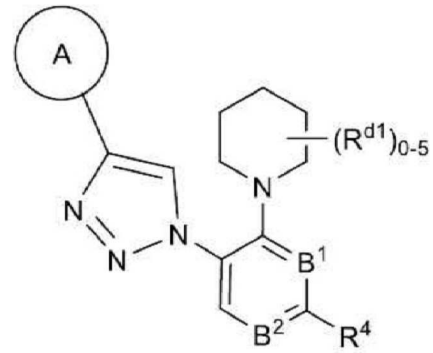
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H, Br, , , , , ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

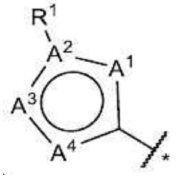
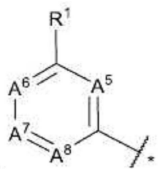
청구항 29

하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(III)

식 중,

고리 A는  또는 이되,

A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

A^2는 N 또는 C이고;

A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고;

"*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

R^1 중 상기 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 상기 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

각각의 R^{d1}은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^{d1}은 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하되, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 상기 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나; 2개의 R^{d1}은 함께 C_{1-2} 알킬렌을 형성하되, 상기 C_{1-2} 알킬렌은 브리지된 피페리딘일 고리 시스템을 형성하고,

상기 피페리딘일과 상기 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 상기 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

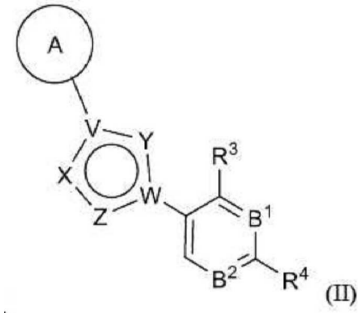
R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기

로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH, d-C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 30

하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(II)

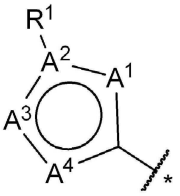
식 중,

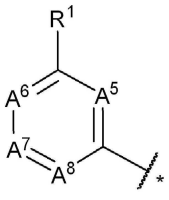
X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고;

Y는 NH 또는 CH이고;

V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고;

X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고;

고리 A는 

또는 

이되,

A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고;

A^2는 N 또는 C이고;

A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고;

"*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

R^1 중 상기 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로

선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

R^1과 A^5 중 상기 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 상기 피페리딘일, 상기 피롤리딘일 또는 상기 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 상기 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

상기 피페리딘일, 상기 피롤리딘일, 상기 아제판일 또는 상기 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 상기 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^4는 수소, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 31

제30항에 있어서, X는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

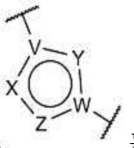
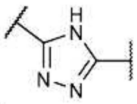
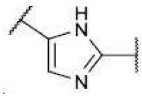
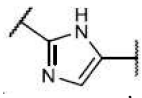
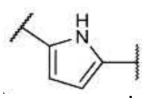
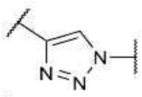
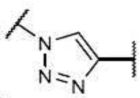
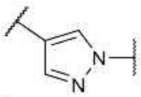
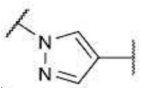
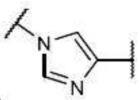
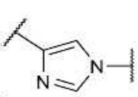
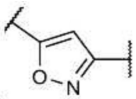
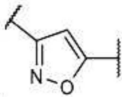
청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, Z는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

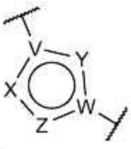
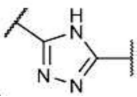
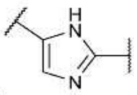
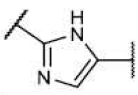
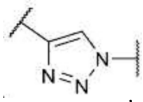
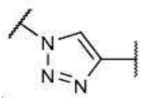
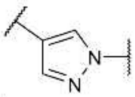
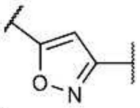
청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 NH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

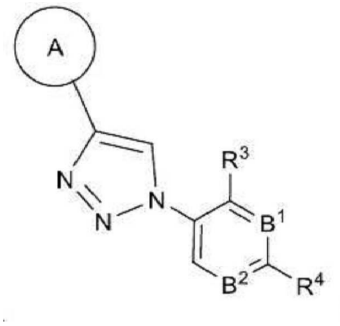
제30항에 있어서, 상기 고리  는 , , , , , , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제30항에 있어서, 상기 고리  는 , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

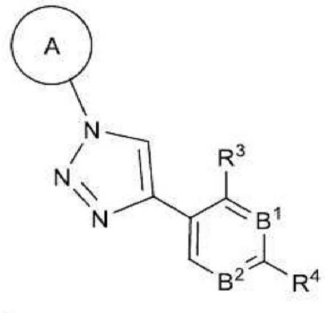
제30항에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-a)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(II-a)

청구항 37

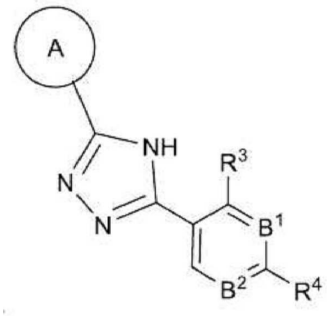
제30항에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-b)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(II-b)

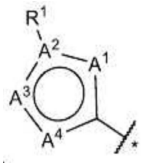
청구항 38

제30항에 있어서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-c)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



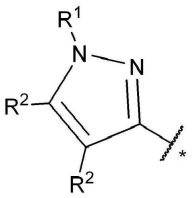
(II-c)

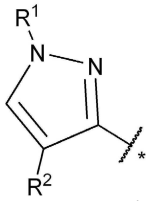
청구항 39

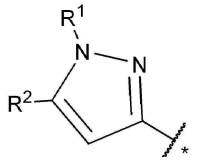
제30항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 

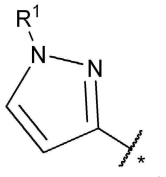
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

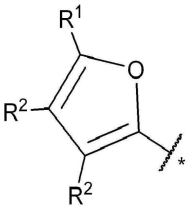
청구항 40

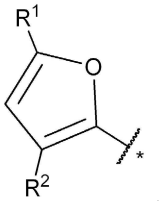
제30항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 

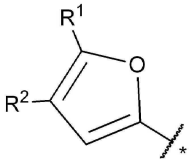
, 

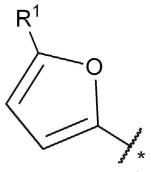
, 

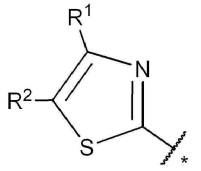
, 

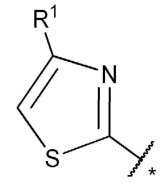
, 

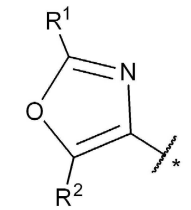
, 

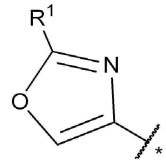
, 

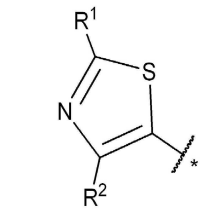
, 

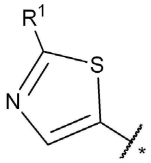
, 

, 

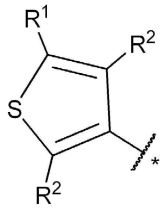
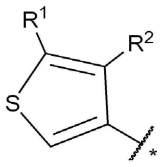
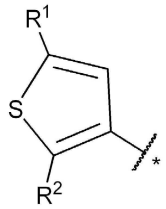
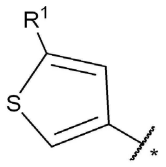
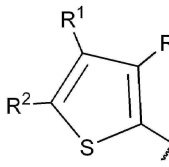
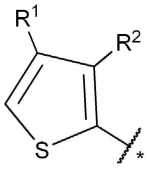
, 

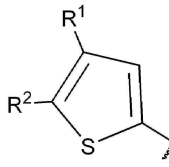
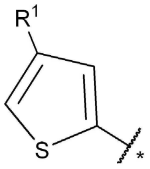
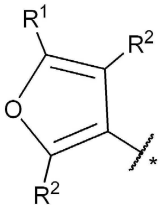
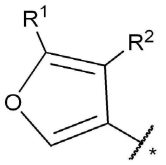
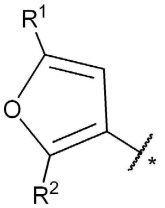
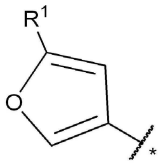
, 

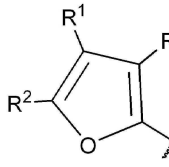
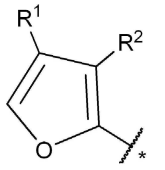
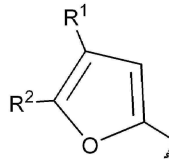
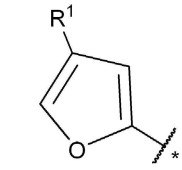
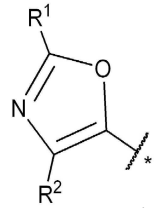
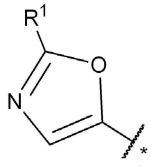
, 

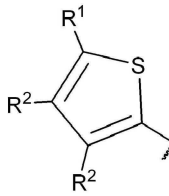
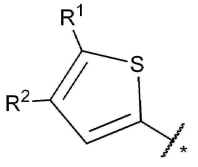
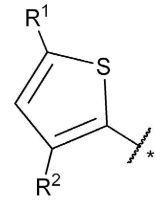
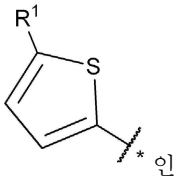
, 

,

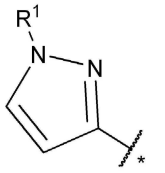
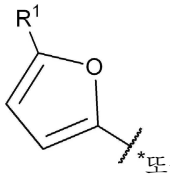
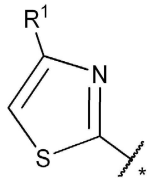
, , , , , ,

, , , , , ,

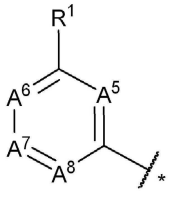
, , , , , ,

, , , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

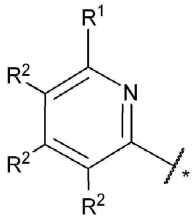
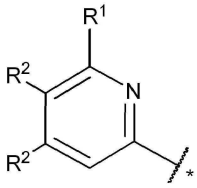
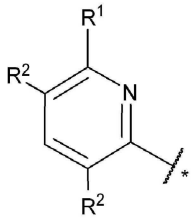
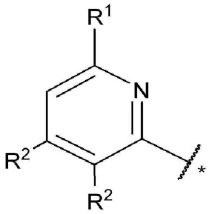
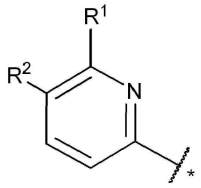
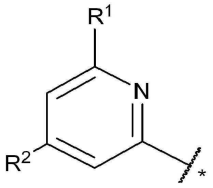
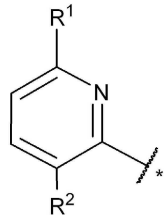
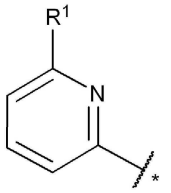
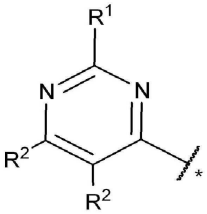
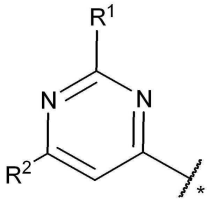
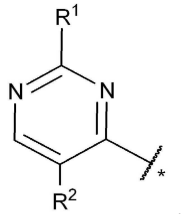
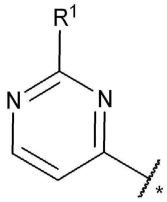
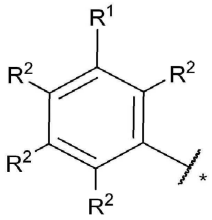
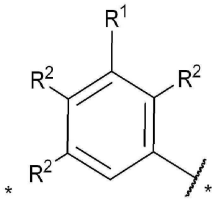
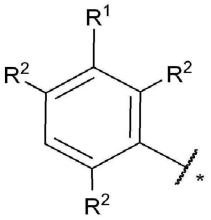
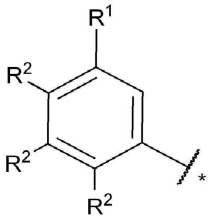
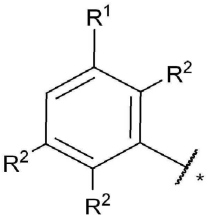
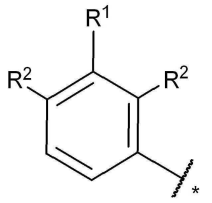
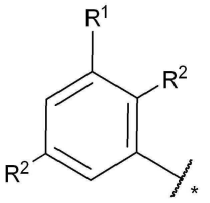
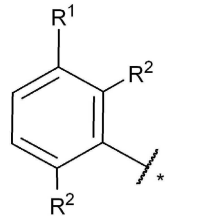
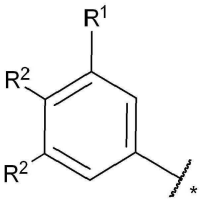
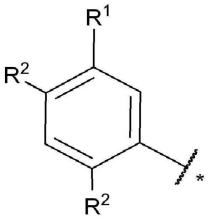
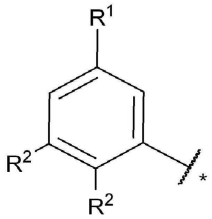
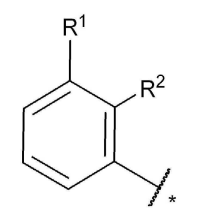
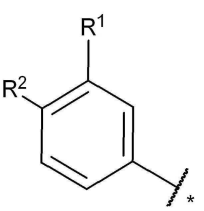
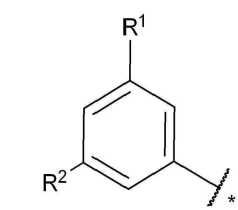
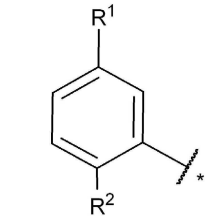
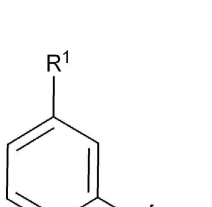
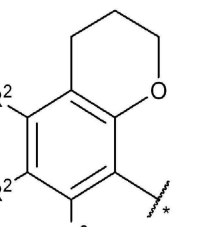
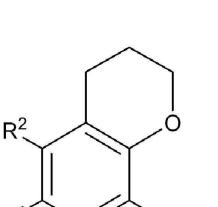
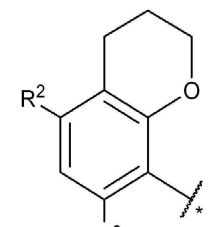
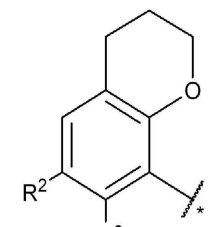
청구항 41

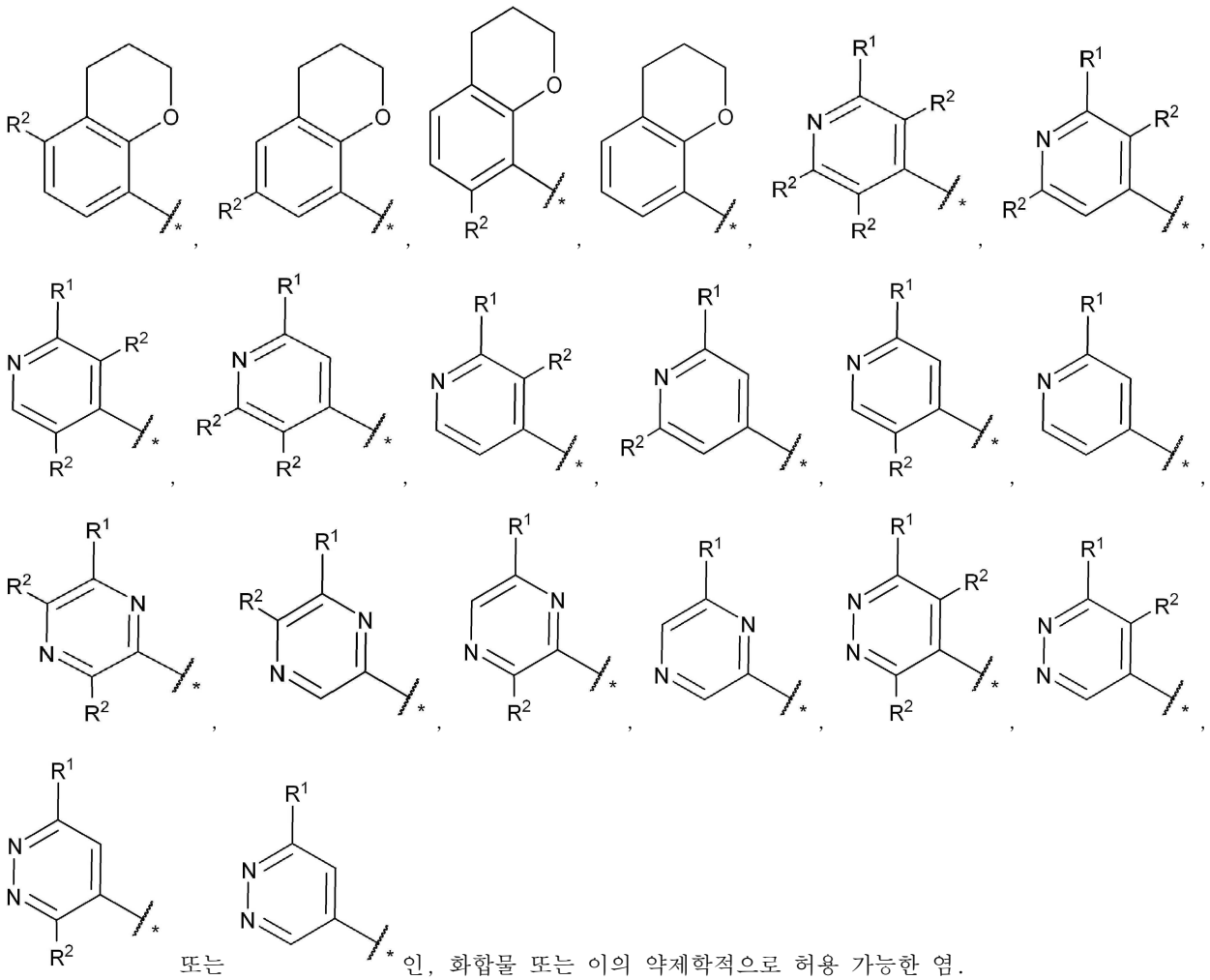
제30항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제30항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

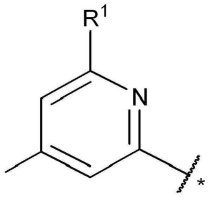
청구항 43

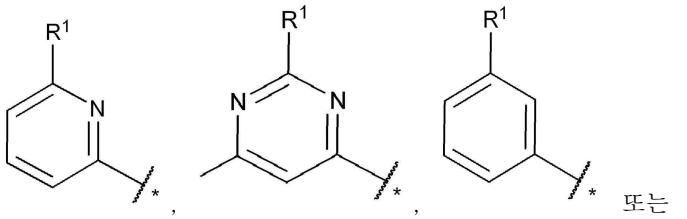
제30항 내지 제38항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , .

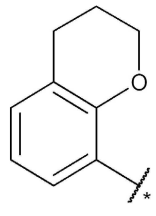


또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제30항 내지 제38항 및 제42항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A는 ,



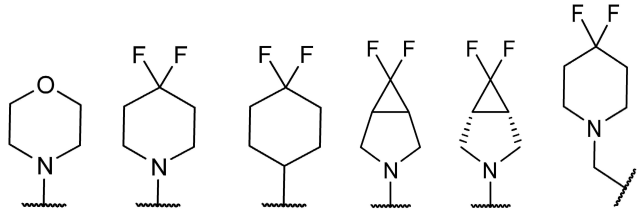
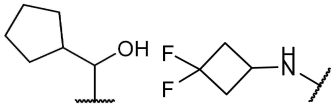
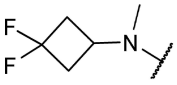
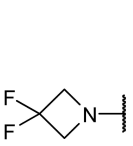
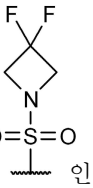
또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

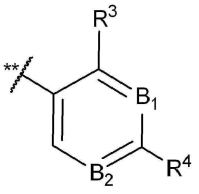
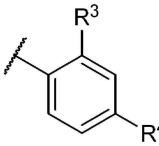
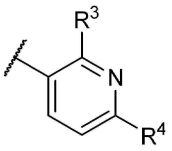
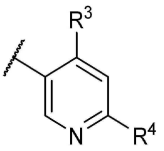
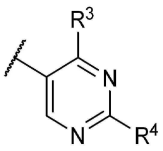
제30항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 또는 $-S(O)_2R^{a16}$이되, R^1 중 상기 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이

루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 상기 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

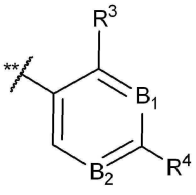
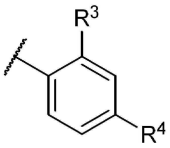
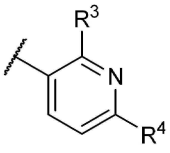
청구항 46

제30항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 , , , ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 47

제30항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리  는 , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 48

제30항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리  는  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

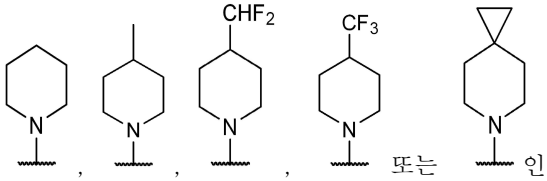
청구항 49

제30항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 피페리딘일이되, 상기 피페리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

상기 피페리딘일 또는 상기 피페리딘과 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해

형성된 상기 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

제30항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 

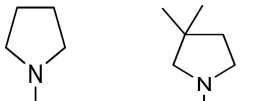
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 51

제30항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^3은 피롤리딘일이되, 상기 피롤리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 상기 피롤리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

상기 피롤리딘일 또는 상기 피롤리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 52

제30항 내지 제48항 및 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 

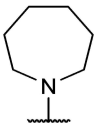
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 53

제30항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 아제판일이되, 상기 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 상기 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

상기 아제판일 또는 아제판일과 상기 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 상기 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 54

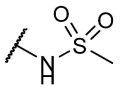
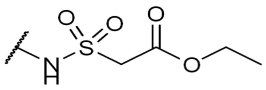
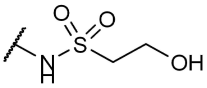
제30항 내지 제48항 및 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 

인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

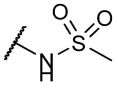
청구항 55

제30항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 수소, 할로 또는 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 56

제30항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 H, Br, ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 57

제30항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 58

제1항에 있어서, 상기 화합물은 **표 1**의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 59

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 60

KIF18A를 저해하는 방법으로서, 세포를 유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제59항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 61

KIF18A에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제59항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 62

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 제59항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 암은 항문, 방광, 유방, 결장, 소장, 충수, 신장, 신우, 요관, 요로상피, 간, 폐, 흉막, 식도, 두경부, 비인두, 구인두, 하인두, 구강, 후두, 담관, 담낭, 난소, 고환, 생식세포, 자궁, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 타액선 또는 피부의 암종, 암, 림프계열의 조혈성 종양, 골수 계열의 조혈성 종양, 임의의 계열의 조혈성 종양, 골수종, 육종을 포함한 중간엽 기원의 종양, 중추 및 말초 신경계의 종양, 신경내분비 기원의 종양, 내분비 기원의 종양, 소세포 종양, 알려지지 않은 원발성 종양, 망막아세포종, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종을 포함한 기타 종양 및 암의 존재 또는 진행의 결과인 기타 암 관련 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2022년 4월 28일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/336,183호; 2022년 7월 14일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/389,237호; 및 2023년 3월 31일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/456,342호에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 이들 기초출원 각각의 개시내용은 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003] 기술 분야

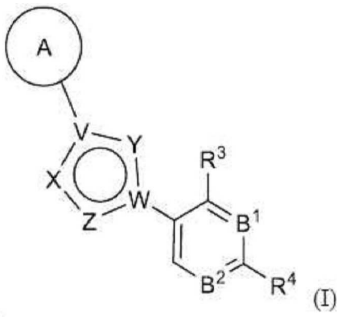
[0004] 본 개시내용은 일반적으로 KIF18A의 저해제, 이의 조성물 및 상기 화합물 및 이의 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 개시내용은 암과 같은 KIF18A에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위한 KIF18A의 저해제 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

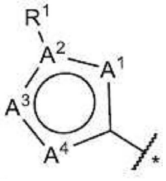
[0005] KIF18A는 세포 유사분열 동안 동원체-미세소관(kinetochore-microtubule: kt-MT) 부착 및 염색체 정렬을 돕는 데 관여하는 키네신이다. 이의 카고 도메인은 단백질 포스파테이스 1(protein phosphatase 1: PP1)에 직접 결합하여 이를 MT의 양성 말단(plus end)으로 운반하며, 여기서 PP1은 동원체 복합체 구성요소인 Hec1을 탈인산화시켜 중기 및 후기 전반에 걸쳐 kt-MT 부착을 더욱 향상시킨다. 이의 MT 결합 모터 도메인은 MT 격자를 따라 KIF18A 전위를 구동하는 ATPase 활성을 가지고, C-말단 MT 결합 부위에 의해 향상되고, 양성 말단에서 성장하는 미세소관을 막고 탈중합시켜 MT 역학을 약화시킨다. KIF18A에 의한 MT 역학의 이러한 조절은 종종 다음(또는 뒤따르는) 자매 염색분체에서 발생하여, 또 다른 키네신 Kif2C/MCAK에 의해 촉진되는 선두 자매 염색분체 움직임에 대한 균형 잡힌 긴장 상태를 제공한다. KIF18A 기능의 상실은 염색체 불안정성(chromosome instability: CIN)이 높은 세포에서 kt-MT 부착 결함과 방추 내부의 긴장 상태의 상실을 초래하여, 매우 안정적이고, 더 길고 다극성인 방추, 유사분열 정지, 중심체 단편화 및 방추 어셈블리 관문 활성화 또는 세포 사멸로 이어진다. KIF18A는 DEPMAP RNAi 데이터 재분석을 통해 CIN이 높은 세포에 필수적인 상위 후보 중 하나로 확인되었다. 보고된 합성 치사율 스크리닝에서도 KIF18A을 잠재적인 항암 표적으로 선정하였으며, 이를 넉다운시키면 우선적으로 CIN이 높은(그러나 CIN이 낮은 것은 아님) 세포, 이수성 세포 및 전체 게놈이 두 배로 늘어난 세포가 사멸에 취약해진다. 동종 세포주에서의 세포 독성 검정을 통해 CIN이 높은 세포가 KIF18A 저해제에 대한 민감도가 향상되었다는 것이 확인되었다. KIF18A 저해제 또는 넉다운을 사용하여 진행 중인 생체내 마우스 모델에서 종양 성장이 저해되는 효과가 입증되었다. 따라서, KIF18A에 의해 매개되는 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 새로운 화합물이 필요하다.

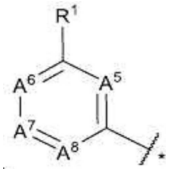
발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 화학식 (I) 및 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물, 이의 조성물 및 KIF18a와 관련된 질환 또는 병태의 치료를 위한 상기 화합물 및 이의 조성물의 사용 방법을 제공한다. 일 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0007] 

(I),

[0008] 식 중, X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고; Y는 NH, N 또는 CH이고; V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고; X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고; 고리 A는 

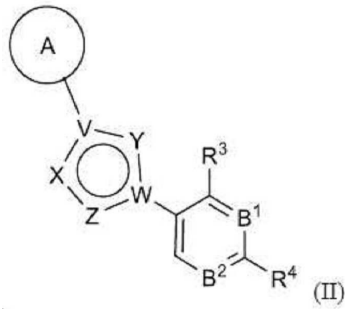
또는 

이되, A^1, A^3 및 A^4 중 하나, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는,

존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^{2}이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A^{2}는 N 또는 C이고; A^{5} 내지 A^{8}은 독립적으로 CH, CR^{2}, N 또는 NR^{A2}이고, A^{5}, A^{6}, A^{7} 및 A^{8} 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^{2}이고, A^{5}, A^{6}, A^{7} 및 A^{8} 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고; "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고; B^{1} 및 B^{2}는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^{B}이되, R^{B}는 할로겐이고; R^{1}은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되, R^{1} 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{1} 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{1} 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{1} 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 각각의 R^{2}는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{2} 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나; R^{1}과 A^{5} 중 R^{2}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고; R^{3}은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{4}는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고; R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 -C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선

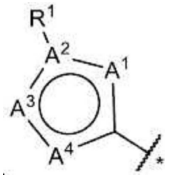
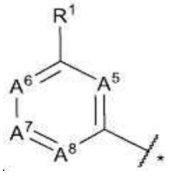
택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, X가 N이고, Y가 N이고, Z가 O인 경우, R^4는 H가 아니다.

[0009] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



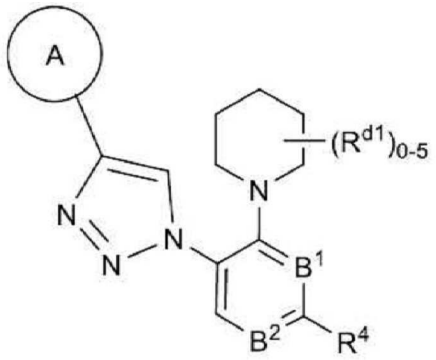
(II),

[0010]

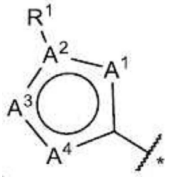
[0011] 식 중, X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고; Y는 NH 또는 CH이고; V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고; X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고; 고리 A는  또는 이되, A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고; A^2는 N 또는 C이고; A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고; "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고; B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고; R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고; R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이며, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나; R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬

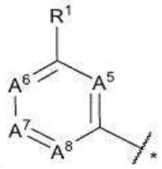
을 형성하고; R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고; R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0012] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



[0013] (III),





[0014] 식 중, 고리 A는 또는 이되, A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A^2는 N 또는 C이고; A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고; "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고; B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고; R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1

중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이며, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나; R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 각각의 R^{2}는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이고, R^{2} 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나; R^{1}과 A^{5} 중 R^{2}는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 각각의 R^{d1}은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^{d1}은 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나; 2개의 R^{d1}은 함께 C_{1-2} 알킬렌을 형성하되, C_{1-2} 알킬렌은 브리지된 피페리딘일 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{4}는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고; R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 -C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0015] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 화학식 (II)의 화합물, 화학식 (III)의 화합물 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0016] 또 다른 양태에서, 세포를 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, KIF18A를 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 KIF18A에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 암이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 세포 증식 장애이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도면은 본 개시내용의 소정의 특징 및 이점을 예시한다. 이러한 실시형태는 첨부된 청구범위의 범위를 어떤 방식으로든 제한하려는 것이 아니다.

도 1은 비히클 대조군과 비교하여 화합물 47(3, 10 및 30 mg/kg의 용량을 QD PO)로 처리된 Balb/c 마우스의 생체내 이종이식 난소암 세포주 모델(OVCAR3)에서 시간 경과에 따른 종양 부피의 플롯을 도시한다.

도 2는 비히클 대조군과 비교하여 화합물 47(3, 10 및 30 mg/kg의 용량을 QD PO)로 처리된 Balb/c 마우스의 생체내 이종이식 비소세포 폐암종 세포주 모델(HCC15)에서 시간 경과에 따른 종양 부피의 플롯을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 다음 설명은 당업자가 다양한 실시형태를 만들고 사용할 수 있도록 제공된다. 특정 장치, 기법 및 응용에 대한 설명은 단지 예로서 제공된다. 본 명세서에 기재된 예에 대한 다양한 수정은 당업자가 쉽게 알 수 있을 것이며, 본 명세서에 정의된 일반적인 원칙은 다양한 실시형태의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다른 예 및 응용에 적용될 수 있다. 따라서, 다양한 실시형태는 본 명세서에 기재되고 도시된 예에 제한되도록 의도된 것이 아니며, 청구범위와 일치하는 범위가 부여되어야 한다.

[0020] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 다음 단어 및 어구는 일반적으로 이들이 사용된 맥락이 달리 나타내는 경우를 제외하고는 아래 제시된 의미를 갖도록 의도된다.

[0021] 본 출원 전반에 걸쳐, 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 화학식 (I)의 화합물에 대한 참조는 본 명세서에 정의되고/되거나 기재된 모든 하위 구조, 하위 속, 선호도, 실시형태, 실시예 및 특정 화합물을 비롯한 본 명세서에 정의된 화학식 (I)의 모든 하위 그룹을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 하위 그룹에 대한 참조는 이의 이온 형태, 다형체, 유사다형체, 비정질 형태, 용매화물, 공결정, 킬레이트, 이성질체, 호변이성질체, 산화물(예를 들어, N-산화물, S-산화물), 에스터, 프로드러그, 동위원소 및/또는 보호된 형태를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 하위 그룹에 대한 참조는 이의 다형체, 용매화물, 공결정, 이성질체, 호변이성질체 및/또는 산화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 하위 그룹에 대한 참조는 이의 다형체, 용매화물 및/또는 공결정을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 하위 그룹에 대한 참조는 이의 이성질체, 호변이성질체 및/또는 산화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 이의 하위 그룹에 대한 참조는 이의 용매화물을 포함한다.

[0022] "알킬"은 지정된 수의 탄소 원자, 예를 들어, 1 내지 20개의 탄소 원자, 또는 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 탄소 사슬을 포함한다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 알킬을 둘 다 포함한다. 특정 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 명명될 때, 해당 수의 탄소를 갖는 모든 분지쇄 및 직쇄 버전이 포함되도록 의도되며; 따라서, 예를 들어, "프로필"은 n-프로필 및 아이소프로필을 포함하고; "뷰틸"은 n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소뷰틸 및 t-뷰틸을 포함한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, 펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실 및 3-메틸펜틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0023] 값의 범위가 주어지면(예를 들어, C_{1-6} 알킬), 범위 내의 각각의 값뿐만 아니라 모든 개재 범위가 포함된다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{2-6}, C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{1-5}, C_{2-5}, C_{3-5}, C_{4-5}, C_{1-4}, C_{2-4}, C_{3-4}, C_{1-3}, C_{2-3} 및 C_{1-2} 알킬을 포함한다.

[0024] "알켄일"은 지정된 수의 탄소 원자(예를 들어, 2 내지 8개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자) 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 분지쇄 또는 직쇄 알킬기를 지칭한다. 기는 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 배열(Z 또는 E 배열)일 수 있다. 알켄일기는 에텐일, 프로펜일(예를 들어, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일(알릴), 프로프-2-엔-2-일) 및 뷰텐일(예를 들어, 뷰트-1-엔-1-일, 뷰트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 뷰트-2-엔-1-일, 뷰트-2-엔-1-일, 뷰트-2-엔-2-일, 뷰타-1,3-다이엔-1-일, 뷰타-1,3-다이엔-2-일)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0025] "알킨일"은 지정된 수의 탄소 원자(예를 들어, 2 내지 8개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자) 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 분지쇄 또는 직쇄 알킬기를 지칭한다. 알킨일기는 에틴일, 프로핀일(예를 들어, 프로프-1-아인-1-일, 프로프-2-아인-1-일) 및 뷰틴일(예를 들어, 뷰트-1-아인-1-일, 뷰트-1-아인-3-일, 뷰트-3-아인-1-일)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0026] "사이클로알킬"은 지정된 수의 탄소 원자, 예를 들어, 3 내지 10개, 또는 3 내지 8개 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 비방향족, 완전 포화 탄소환식 고리를 나타낸다. 사이클로알킬기는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식, 삼환식)일 수 있다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 및 사

이클로헥실뿐만 아니라 다환식 스피로, 융합, 브리지 및 케이지 고리기(예를 들어, 노보네인, 바이사이클로[2.2.2]옥테인)를 포함한다. 또한, 다환식 사이클로알킬기의 하나의 고리는 방향족일 수 있되, 단, 다환식 사이클로알킬기는 비방향족 탄소를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일기(모이어티가 비방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 사이클로알킬기인 반면, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-5-일(모이어티가 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)은 사이클로알킬기로 간주되지 않는다. 방향족 고리에 융합된 사이클로알킬기로 이루어진 다환식 사이클로알킬기의 예는 아래에 설명되어 있다.

[0027] "사이클로알켄일"은 지정된 수의 탄소 원자(예를 들어, 3 내지 10개, 또는 3 내지 8개 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자) 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 비방향족 탄소환식 고리를 나타낸다. 사이클로알켄일기는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식, 삼환식)일 수 있다. 사이클로알켄일기의 예는 사이클로프로펜일, 사이클로뷰텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로펜타다이엔일 및 사이클로헥센일뿐만 아니라 브리지 및 케이지 고리기(예를 들어, 바이사이클로[2.2.2]옥텐)를 포함한다. 또한, 다환식 사이클로알켄일기의 하나의 고리는 방향족일 수 있되, 단, 다환식 알켄일기는 비방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 인덴-1-일(모이어티가 비방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)은 사이클로알켄일기로 간주되는 반면, 인덴-4-일(모이어티가 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)은 사이클로알켄일기로 간주되지 않는다. 방향족 고리에 융합된 사이클로알켄일기로 이루어지는 다환식 사이클로알켄일기의 예는 아래에 설명되어 있다.

[0028] "아릴"은 지정된 수의 탄소 원자, 예를 들어, 6 내지 12개 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄소환식 고리를 나타낸다. 아릴기는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식, 삼환식)일 수 있다. 일부 경우에, 다환식 아릴기의 두 고리는 방향족(예를 들어, 나프틸)이다. 다른 경우에, 다환식 아릴기는 방향족 고리에 융합된 비방향족 고리를 포함할 수 있되, 단, 다환식 아릴기는 방향족 고리에서 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 따라서, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-5-일기(모이어티가 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 아릴기로 간주되는 반면, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일(모이어티가 비방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)은 아릴기로 간주되지 않는다. 유사하게는, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-8-일기(모이어티가 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 아릴기로 간주되는 반면, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일기(모이어티가 비방향족 질소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 아릴기로 간주되지 않는다. 그러나, 용어 "아릴"은 부착 지점에 관계없이 본 명세서에 정의된 바와 같은 "헤테로아릴"을 포함하거나 이와 중첩되지 않는다(예를 들어, 퀴놀린-5-일 및 퀴놀린-2-일은 둘 다 헤테로아릴기이다). 일부 경우에, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 소정의 경우에, 아릴은 페닐이다. 비방향족 고리에 융합된 방향족 탄소 고리를 포함하는 아릴기의 추가적인 예는 아래에 설명되어 있다.

[0029] "헤테로아릴"은N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)로 구성된 지정된 수의 원자(예를 들어, 5 내지 12원 또는 5 내지 10원 헤테로아릴)를 갖고 나머지 고리 원자는 탄소인 방향족 고리를 나타낸다. 헤테로아릴기는 인접한 S 및 O 원자를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기의 S 및 O 원자의 총 수는 2를 넘지 않는다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기의 S 및 O 원자의 총 수는 1을 넘지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴기는 원자가가 허용하는 한 탄소 또는 질소 원자에 의해 모 구조에 결합될 수 있다. 예를 들어, "피리딜"은 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜기를 포함하고, "피롤릴"은 1-피롤릴, 2-피롤릴 및 3-피롤릴기를 포함한다.

[0030] 일부 경우에, 헤테로아릴기는 단환식이다. 예로는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트라이아졸(예를 들어, 1,2,3-트라이아졸, 1,2,4-트라이아졸, 1,2,4-트라이아졸), 테트라졸, 퓨란, 아이속사졸, 옥사졸, 옥사다이아졸(예를 들어, 1,2,3-옥사다이아졸, 1,2,4-옥사다이아졸, 1,3,4-옥사다이아졸), 티오펜, 아이소티아졸, 티아졸, 티아다이아졸(예를 들어, 1,2,3-티아다이아졸, 1,2,4-티아다이아졸, 1,3,4-티아다이아졸), 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트라이아진(예를 들어, 1,2,4-트라이아진, 1,3,5-트라이아진) 및 테트라진을 포함한다.

[0031] 일부 경우에, 다환식 헤테로아릴기의 두 고리는 방향족이다. 예로는 인돌, 아이소인돌, 인다졸, 벤조이미다졸, 벤조트라이아졸, 벤조퓨란, 벤즈옥사졸, 벤조아이속사졸, 벤즈옥사다이아졸, 벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤조아이소티아졸, 벤조티아다이아졸, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘, 3H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-b]피리딘, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-b]피리딘, 1H-피롤로[2,3-c]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘, 3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 3H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-c]피리딘, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘, 1H-[1,2,3]트라이아졸로[4,5-c]피리딘, 퓨로[2,3-b]피리딘, 옥사졸로[5,4-b]피리딘, 아이속사졸로[5,4-b]피리딘, [1,2,3]옥사다이아졸로[5,4-b]피리딘, 퓨로[3,2-b]피리딘, 옥사졸로

[4,5-b]피리딘, 아이속사졸로[4,5-b]피리딘, [1,2,3]옥사다이아졸로[4,5-b]피리딘, 퓨로[2,3-c]피리딘, 옥사졸로[5,4-c]피리딘, 아이속사졸로[5,4-c]피리딘, [1,2,3]옥사다이아졸로[5,4-c]피리딘, 퓨로[3,2-c]피리딘, 옥사졸로[4,5-c]피리딘, 아이속사졸로[4,5-c]피리딘, [1,2,3]옥사다이아졸로[4,5-c]피리딘, 티에노[2,3-b]피리딘, 티아졸로[5,4-b]피리딘, 아이소티아졸로[5,4-b]피리딘, [1,2,3]티아다이아졸로[5,4-b]피리딘, 티에노[3,2-b]피리딘, 티아졸로[4,5-b]피리딘, 아이소티아졸로[4,5-b]피리딘, [1,2,3]티아다이아졸로[4,5-b]피리딘, 티에노[2,3-c]피리딘, 티아졸로[5,4-c]피리딘, 아이소티아졸로[5,4-c]피리딘, [1,2,3]티아다이아졸로[5,4-c]피리딘, 티에노[3,2-c]피리딘, 티아졸로[4,5-c]피리딘, 아이소티아졸로[4,5-c]피리딘, [1,2,3]티아다이아졸로[4,5-c]피리딘, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 신놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 프탈라진, 나프티리딘(예를 들어, 1,8-나프티리딘, 1,7-나프티리딘, 1,6-나프티리딘, 1,5-나프티리딘, 2,7-나프티리딘, 2,6-나프티리딘), 이미다조[1,2-a]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-d]티아졸, 1H-피라졸로[4,3-d]티아졸 및 이미다조[2,1-b]티아졸을 포함한다.

[0032] 다른 경우에, 다환식 헤테로아릴기는 헤테로아릴 고리에 융합된 비방향족 고리(예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알켄일)를 포함할 수 있되, 단, 다환식 헤테로아릴기는 방향족 고리의 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-2-일기(모이어티가 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 헤테로아릴기로 간주되는 반면, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸-5-일(모이어티가 비방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)은 헤테로아릴기로 간주되지 않는다. 비방향족 고리에 융합된 헤테로아릴 고리로 이루어지는 다환식 헤테로아릴기의 예는 아래에 설명되어 있다.

[0033] "헤테로사이클로알킬"은N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)로 구성된 지정된 수의 원자(예를 들어, 3 내지 10원 또는 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬)를 갖고 나머지 고리 원자는 탄소인 비방향족, 완전 포화 고리를 나타낸다. 헤테로사이클로알킬기는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식, 삼환식)일 수 있다. 헤테로사이클로알킬기의 예는 옥시란일, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 모폴린일 및 티오모폴린일뿐만 아니라 다환식 스피로, 융합, 브리지 및 케이지 고리기를 포함한다. 예로는 티오모폴린 S-산화물 및 티오모폴린 S,S-이산화물을 포함한다. 또한, 다환식 헤테로사이클로알킬기의 하나의 고리는 방향족(예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴)일 수 있되, 단, 다환식 헤테로사이클로알킬기는 비방향족 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일기(모이어티가 비방향족 질소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 헤테로사이클로알킬기로 간주되는 반면, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-8-일기(모이어티가 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 헤테로사이클로알킬기로 간주되지 않는다. 방향족 고리에 융합된 헤테로사이클로알킬기로 이루어지는 다환식 헤테로사이클로알킬기의 예는 아래에 설명되어 있다.

[0034] "헤테로사이클로알켄일"은N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자)로 구성된 지정된 수의 원자(예를 들어, 3 내지 10원 또는 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬)를 갖고, 나머지 고리 원자는 탄소이고, 상응하는 헤테로사이클로알킬의 인접한 탄소 원자, 인접한 질소 원자 또는 인접한 탄소와 질소 원자로부터 수소 분자를 하나 제거하여 얻어진 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 비방향족 고리를 나타낸다. 헤테로사이클로알켄일기는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식, 삼환식)일 수 있다. 헤테로사이클로알켄일기의 예는 다이하이드로퓨란일(예를 들어, 2,3-다이하이드로퓨란일, 2,5-다이하이드로퓨란일), 다이하이드로티오페닐(예를 들어, 2,3-다이하이드로티오페닐, 2,5-다이하이드로티오페닐), 다이하이드로피롤릴(예를 들어, 2,3-다이하이드로-1H-피롤릴, 2,5-다이하이드로-1H-피롤릴), 다이하이드로이미다졸릴(예를 들어, 2,3-다이하이드로-1H-이미다졸릴, 4,5-다이하이드로-1H-이미다졸릴), 피란일, 다이하이드로피란일(예를 들어, 3,4-다이하이드로-2H-피란일, 3,6-다이하이드로-2H-피란일), 테트라하이드로피리딘일(예를 들어, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일) 및 다이하이드로피리딘(예를 들어, 1,2-다이하이드로피리딘, 1,4-다이하이드로피리딘)을 포함한다. 또한, 다환식 헤테로사이클로알켄일기의 하나의 고리는 방향족(예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴)일 수 있되, 단, 다환식 헤테로사이클로알켄일기는 비방향족 탄소 또는 질소 원자를 통해 모 구조에 결합된다. 예를 들어, 1,2-다이하이드로퀴놀린-1-일기(모이어티가 비방향족 질소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 헤테로사이클로알켄일기로 간주되는 반면, 1,2-다이하이드로퀴놀린-8-일기(모이어티가 방향족 탄소 원자를 통해 모 구조에 결합된 경우)는 헤테로사이클로알켄일기로 간주되지 않는다. 방향족 고리에 융합된 헤테로사이클로알켄일기로 이루어지는 다환식 헤테로사이클로알켄일기의 예는 아래에 설명되어 있다.

[0035] 비방향족 고리(예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알켄일)에 융합된 방향족 고리(예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴)로 이루어지는 다환식 고리의 예는 인덴일, 2,3-다이하이드로

-1H-인덴일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 벤조[1,3]다이옥솔릴, 테트라하이드로퀴놀린일, 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥신일, 인돌린일, 아이소인돌린일, 2,3-다이하이드로-1H-인다졸릴, 2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸릴, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 1,3-다이하이드로아이소벤조퓨란일, 1,3-다이하이드로벤조[c]아이속사졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[d]아이속사졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[d]옥사졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[b]티오페닐, 1,3-다이하이드로벤조[c]티오페닐, 1,3-다이하이드로벤조[c]아이소티아졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[d]아이소티아졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[d]티아졸릴, 5,6-다이하이드로-4H-사이클로펜타[d]티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[d]티아졸릴, 5,6-다이하이드로-4H-피롤로[3,4-d]티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리딘일, 인돌린-2-온, 인돌린-3-온, 아이소인돌린-1-온, 1,2-다이하이드로인다졸-3-온, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온, 벤조퓨란-2(3H)-온, 벤조퓨란-3(2H)-온, 아이소벤조퓨란-1(3H)-온, 벤조[c]아이속사졸-3(1H)-온, 벤조[d]아이속사졸-3(2H)-온, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 벤조[b]티오펜-2(3H)-온, 벤조[b]티오펜-3(2H)-온, 벤조[c]티오펜-1(3H)-온, 벤조[c]아이소티아졸-3(1H)-온, 벤조[d]아이소티아졸-3(2H)-온, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온, 4,5-다이하이드로피롤로[3,4-d]티아졸-6-온, 1,2-다이하이드로피라졸로[3,4-d]티아졸-3-온, 퀴놀린-4(3H)-온, 퀴나졸린-4(3H)-온, 퀴나졸린-2,4(1H,3H)-다이온, 퀴녹살린-2(1H)-온, 퀴녹살린-2,3(1H,4H)-다이온, 신놀린-4(3H)-온, 피리딘-2(1H)-온, 피리미딘-2(1H)-온, 피리미딘-4(3H)-온, 피리다진-3(2H)-온, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-2(3H)-온, 1H-피롤로[3,2-c]피리딘-2(3H)-온, 1H-피롤로[2,3-c]피리딘-2(3H)-온, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2(3H)-온, 1,2-다이하이드로피라졸로[3,4-d]티아졸-3-온 및 4,5-다이하이드로피롤로[3,4-d]티아졸-6-온을 포함한다. 본 명세서에 논의된 바와 같이, 각각 고리가 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알켄일기로 간주되는지 여부는 모이어티가 모 구조에 결합된 원자에 의해 결정된다.

[0036] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 지칭한다.

[0037] "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬을 지칭한다. 할로알킬기는 알킬 상의 임의의 원자가 허용 위치에 할로겐 치환기를 가질 수 있으며, 1개부터 최대 원자가 허용 개수까지 임의의 수의 할로겐 치환기를 가질 수 있다. 특정 할로알킬기는 1, 2 또는 3개의 할로겐 치환기를 갖는다. 할로알킬기의 예는 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0038] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물은 이의 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간 혼합물을 포함하여 가능한 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 메조이성질체 및 기타 입체이성질체 형태를 포함한다. 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 메조이성질체 및 기타 입체이성질체 형태는 카이랄 신톤 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 통상적인 기법을 사용하여 분할될(resolved) 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기타 기하학적 비대칭 중심을 포함하는 경우, 화합물은 E 및 Z 이성질체를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서에 기재된 화합물이 호변이성질체화를 일으킬 수 있는 모이어티를 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 화합물은 가능한 모든 호변이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0039] "보호기"는 통상적으로 유기 합성과 관련된 의미를 가지며, 즉, 다기능성 화합물에서 하나 이상의 반응성 부위를 선택적으로 차단하여 화학적 반응이 또 다른 보호되지 않은 반응성 부위에서 선택적으로 수행될 수 있고, 선택적 반응이 완료된 후 기가 쉽게 제거될 수 있는 기이다. 다양한 보호기가, 예를 들어, 문헌[T.H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999)]에 개시되어 있다. 예를 들어, "하이드록시 보호 형태"는 하이드록시 보호기로 보호된 적어도 하나의 하이드록시기를 포함한다. 마찬가지로, 아민 및 다른 반응성기도 유사하게 보호될 수 있다.

[0040] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서의 화합물 중 무독성인 것으로 알려져 있고 약학 문헌에서 일반적으로 사용되는 염을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 명세서에 기재된 화합물의 생물학적 효능을 유지하며 생물학적으로 또는 다른 면에서 바람직하지 않은 것이 아니다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 문헌[Berge et al., Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19]에서 찾을 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산 및 유기산을 사용하여 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기산은, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 2-하이드록시에틸설폰산, p-톨루엔설폰산, 스테아르산 및 살리실산을 포함한다. 약제학적으로 허

용 가능한 염 부가염은 무기 및 유기 염기를 사용하여 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어, 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈 및 알루미늄을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어, 1차, 2차 및 3차 아민; 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함한 치환된 아민; 환식 아민; 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한다. 유기 염기의 예는 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염 부가염은 암모늄, 포타슘, 소듐, 칼슘 및 마그네슘 염으로부터 선택된다.

[0041] 본 명세서에 기재된 화합물이 산 부가염으로 얻어지는 경우, 유리 염기는 산염의 용액을 염기성화시킴으로써 얻을 수 있다. 반대로, 화합물이 유리 염기인 경우, 부가염, 특히 약제학적으로 허용 가능한 부가염은 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하기 위한 통상적인 절차에 따라 유리 염기를 적합한 유기 용매에 용해시키고, 용액을 산으로 처리함으로써 생성될 수 있다(예를 들어, 문헌[Berge et al., Pharmaceutical Salts, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19] 참조). 당업자라면 약제학적으로 허용 가능한 부가염을 제조하는 데 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 알고 있을 것이다.

[0042] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 적합한 용매는, 예를 들어, 물 및 알코올(예를 들어, 에탄올)을 포함한다. 용매화물은 1수화물, 2수화물 및 반수화물과 같이 임의의 비의 화합물 대 물을 갖는 수화물을 포함한다.

[0043] 용어 "치환된"은 명시된 기 또는 모이어티가 알콕시, 아실, 아실옥시, 알콕시카보닐, 카보닐알콕시, 아실아미노, 아미노, 아미노아실, 아미노카보닐아미노, 아미노카보닐옥시, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 사이아노, 아지도, 할로, 하이드록실, 나이트로, 카복실, 티올, 티오알킬, 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알켄일, 아르알킬, 아미노설폰일, 설폰일아미노, 설폰일, 옥소 등과 같은 치환기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치환기를 갖는다는 것을 의미한다. 용어 "비치환된"은 명시된 기가 치환기를 갖지 않는다는 것을 의미한다. 용어 "치환된"이 구조적 시스템을 설명하는 데 사용되는 경우, 치환이 시스템의 임의의 원자가 허용 위치에서 발생하는 것을 의미한다. 기 또는 모이어티가 하나 초과의 치환기를 갖는 경우, 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다고 이해된다. 일부 실시형태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 1 내지 5개의 치환기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 1개의 치환기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 2개의 치환기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 3개의 치환기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 4개의 치환기를 갖는다. 일부 실시형태에서, 치환된 기 또는 모이어티는 5개의 치환기를 갖는다.

[0044] "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명된 이벤트 또는 상황이 발생할 수도 있고 발생하지 않을 수도 있으며, 설명에는 해당 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우가 포함된다는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 알킬"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 "알킬" 및 "치환된 알킬"을 모두 포함한다. 당업자라면 하나 이상의 치환기를 포함하는 임의의 기와 관련하여, 이러한 기가 입체구조적으로 실행 불가능하고, 합성적으로 실행 불가능하고/하거나 본질적으로 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도된 것이 아님을 이해할 것이다. 또한, 기 또는 모이어티가 선택적으로 치환된 경우, 본 개시내용은 기 또는 모이어티가 치환된 실시형태와 기 또는 모이어티가 비치환된 실시형태를 둘 다 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0045] 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물은 풍부한 동위원소 형태, 예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C 및/또는 ^{14}C의 함량이 풍부한 형태일 수 있다. 일 실시형태에서, 화합물은 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다. 이러한 중수소화 형태는, 예를 들어, 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기술되어 있는 절차에 의해 만들어질 수 있다. 이러한 중수소화 화합물은 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물의 효능을 개선시키고, 이의 작용 지속시간을 증가시킬 수 있다. 중수소 치환된 화합물은 문헌[Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; 및 Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32]에 기술되어 있는 것과 같은 다양한 방법을 사용하여 합성될 수 있다.

[0046] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적으로 활성인 물질에 이러한 매질 및 작용제를 사용하는 것은 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고는, 약제학적 조성물에 사용하는 것이 상정된다. 보충적 활성 성분도 약제학적 조성물에

혼입될 수 있다.

[0047] 용어 "환자", "개체" 및 "대상체"는 포유동물, 새 또는 물고기와 같은 동물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상체는 포유동물이다. 포유동물은, 예를 들어, 마우스, 래트, 개, 고양이, 돼지, 양, 말, 소 및 인간을 포함한다. 일부 실시형태에서, 환자, 개체 또는 대상체는 인간, 예를 들어, 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되었거나 될 인간이다. 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및 방법은 인간 요법 및 수의학적 적용 둘 다에 유용할 수 있다.

[0048] 용어 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여될 때 본 명세서에 정의된 바와 같이 이러한 치료에 영향을 미치기에 충분한 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물의 양을 지칭한다. 화합물의 치료학적 유효량은 KIF18a의 조절(예를 들어, 저해)에 반응하는 질환을 치료하는 데 충분한 양일 수 있다. 치료학적 유효량은, 예를 들어, 치료 중인 대상체 및 질환 병태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 특정 화합물, 따라야 할 투여 양생법, 투여 시기, 투여 방식에 따라 달라질 것이며, 이는 모두 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 치료학적 유효량은, 예를 들어, 화학적 개체(entity)의 혈중 농도를 검정하거나 이론적으로 생체 이용률을 계산함으로써 실험적으로 확인될 수 있다.

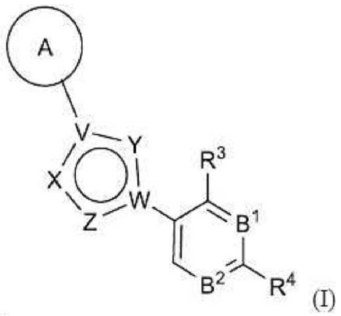
[0049] "치료"(및 "치료하다", "치료된", "치료하는"과 같은 관련 용어)는 다음 중 중 하나 이상을 포함한다: 질환 또는 장애를 저해하는 것; 질환 또는 장애의 임상적 증상의 발생을 둔화 또는 저지시키는 것; 그리고/또는 질환 또는 장애를 완화시키는 것(즉, 임상적 증상의 완화 또는 퇴행을 유발하는 것). 해당 용어는 병태 또는 장애의 완전한 감소 및 부분적인 감소와 질환 또는 장애의 임상적 증상의 완전하거나 부분적인 감소를 포괄한다. 따라서, 본 명세서에 기술되고/되거나 개시된 화합물은 기존의 질환 또는 장애가 악화되는 것을 예방하거나, 질환 또는 장애의 관리를 돕거나, 질환 또는 장애를 감소시키거나 제거할 수 있다.

[0050] "포함하는"으로 본 명세서에 기재된 실시형태는 실시형태로 "이루어지는" 그리고 이로 "본질적으로 이루어지는" 것을 포함한다는 것으로 이해된다.

[0051] **화합물**

[0052] 화합물 및 이의 염(예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 염)은 발명의 내용 및 첨부된 청구범위를 포함하여 본 명세서에 자세히 설명되어 있다. 또한, 기하이성질체(시스/트랜스), E/Z 이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체를 포함하여 모든 입체이성질체를 포함하는 본 명세서에 기재된 모든 화합물 및 본 명세서에 기재된 화합물의 라세미 혼합물, 염 및 용매화물을 포함한 이들의 임의의 비의 혼합물의 용도뿐만 아니라 이러한 화합물을 제조하는 방법도 제공된다. 본 명세서에 기재된 임의의 화합물은 또한 약물로 지칭될 수 있다.

[0053] 일 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



(I),

[0054] .

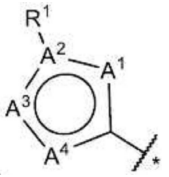
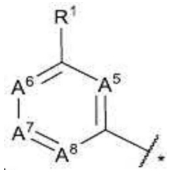
[0055] 식 중,

[0056] X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고;

[0057] Y는 NH, N 또는 CH이고;

[0058] V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고;

[0059] X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고;

[0060] 고리 A는  또는 이되,

[0061] A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0062] A^2는 N 또는 C이고;

[0063] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이되, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고;

[0064] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0065] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

[0066] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0067] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0068] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0069] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0070] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

[0071] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

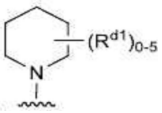
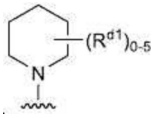
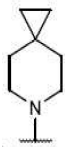
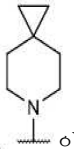
[0072] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나,

[0073] 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일 고리 시스템을 형성하고,

[0074] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0075] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0076] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

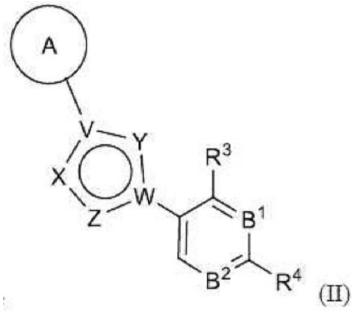
[0077] 일부 실시형태에서, Y가 N인 경우, R^4는 H가 아니다. 일부 실시형태에서, X가 N이고, Y가 N이고, Z가 O인 경우, R^4는 H가 아니다. 일부 실시형태에서, Y가 N인 경우, R^3은  이다. 일부 실시형태에서, X가 N이고, Y가 N이고, Z가 O인 경우, R^3은  이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^{d1}은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 2개의 R^{d1}은 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성한다. 일부 실시형태에서, 2개의 R^{d1}은 함께 C_{1-2} 알킬렌을 형성하되, C_{1-2} 알킬렌은 브리지된 피페리딘일 고리 시스템을 형성한다. 일부 실시형태에서, C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌과 피페리딘일에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, Y가 N인 경우, R^3은  이다. 일부 실시형태에서, X가 N이고, Y가 N이고, Z가 O인 경우, R^3은  이다.

[0078] 일부 실시형태에서, 화합물은 3-(5-메틸퓨란-2-일)-5-(2-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸이 아

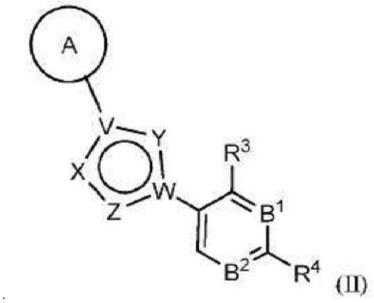
니다. 일부 실시형태에서, 화합물은 3-(3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-2,7-나프티리딘-4-일)-5-(2-(피롤리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사다이아졸이 아니다. 일부 실시형태에서, 화합물은 3-(5-메틸퓨란-2-일)-5-(2-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸 또는 3-(3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-2,7-나프티리딘-4-일)-5-(2-(피롤리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사다이아졸이 아니다.

[0079] 일부 실시형태에서, 화합물은 3-(5-메틸퓨란-2-일)-5-(2-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸의 염이 아니다. 일부 실시형태에서, 화합물은 3-(3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-2,7-나프티리딘-4-일)-5-(2-(피롤리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사다이아졸의 염이 아니다. 일부 실시형태에서, 화합물은 3-(5-메틸퓨란-2-일)-5-(2-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)-1,2,4-옥사다이아졸 또는 3-(3-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로-2,7-나프티리딘-4-일)-5-(2-(피롤리딘-1-일)페닐)-1,2,4-옥사다이아졸의 염이 아니다.

[0080] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0081]  (II).

[0082] 일 양태에서, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0083]  (II)

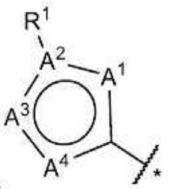
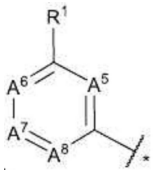
[0084] 식 중,

[0085] X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고;

[0086] Y는 NH 또는 CH이고;

[0087] V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고;

[0088] X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고;

[0089] 고리 A는  또는  이되,

[0090] A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고;

[0091] A^2는 N 또는 C이고;

[0092] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7

및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고;

[0093] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0094] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0095] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0096] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

[0097] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0098] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0099] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

[0100] A^5의 R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0101] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되되, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 그리고

[0102] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0103] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0104] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬

은 할로, -OH 및 -C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0105] 일부 실시형태에서, X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고, Y는 NH, N 또는 CH이되, X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이다.

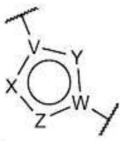
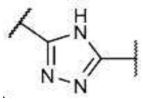
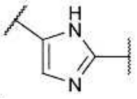
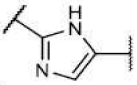
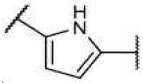
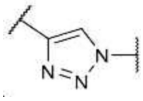
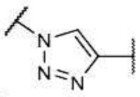
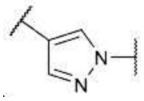
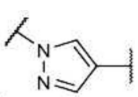
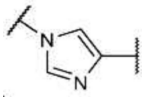
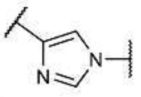
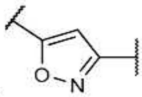
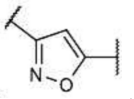
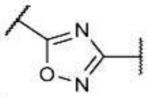
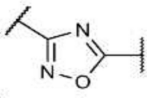
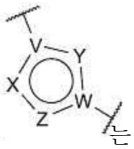
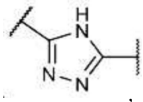
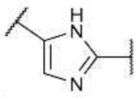
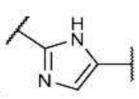
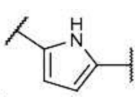
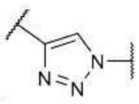
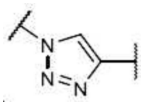
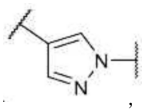
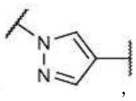
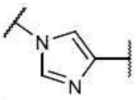
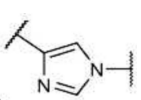
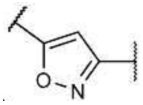
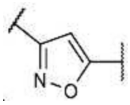
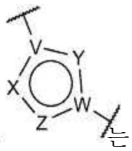
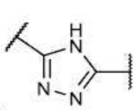
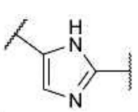
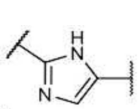
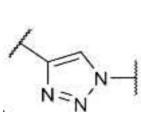
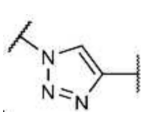
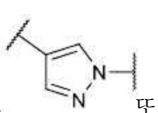
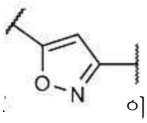
[0106] 일부 실시형태에서, X는 O, N 또는 CH이다. 일부 실시형태에서, X는 O 또는 N이다. 다른 실시형태에서, X는 O 또는 CH이다. 또 다른 실시형태에서, X는 N 또는 CH이다. 일부 실시형태에서, X는 N이다. 다른 실시형태에서, X는 O이다. 또 다른 실시형태에서, X는 CH이다.

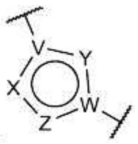
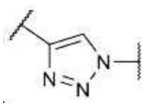
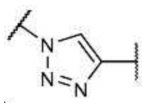
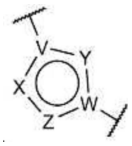
[0107] 일부 실시형태에서, Z는 O, N 또는 CH이다. 일부 실시형태에서, Z는 O 또는 N이다. 다른 실시형태에서, Z는 O 또는 CH이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 N 또는 CH이다. 일부 실시형태에서, Z는 N이다. 다른 실시형태에서, Z는 O이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 CH이다.

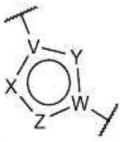
[0108] 일부 실시형태에서, Y는 NH 또는 CH이다. 일부 실시형태에서, Y는 NH이다. 다른 실시형태에서, Y는 CH이다.

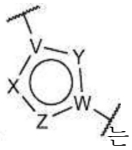
[0109] 일부 실시형태에서, V는 N 또는 C이다. 일부 실시형태에서, V는 N이다. 다른 실시형태에서, V는 C이다.

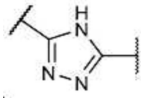
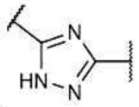
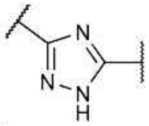
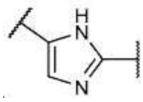
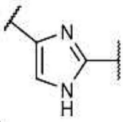
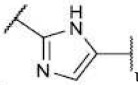
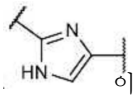
[0110] 일부 실시형태에서, W는 N 또는 C이다. 일부 실시형태에서, W는 N이다. 다른 실시형태에서, W는 C이다.

[0111] 일부 실시형태에서, 고리  는 , , , , , , , , , , , , , 또는  이다. 일부 실시형태에서, 고리  는 , , , , , , , , , , , 또는  이다. 소정의 실시형태에서, 고리  는 , , , , ,  또는  이다.

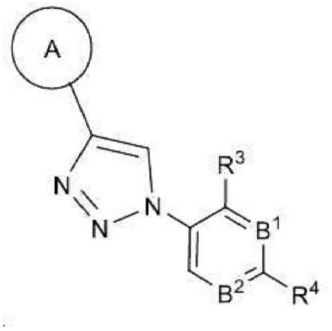
일부 실시형태에서, 고리  는  또는  이다. 소정의 실시형태에서, 고리  는 이다. 소정의 실시형태에서, 고리 는 이다. Y가 NH인 임의의

실시형태의 경우, 고리  는, 예를 들어, Y가 N이고, X 또는 Z가 NH인 것을 포함하여 이의 임의의 유

효한 호변이성질체를 포함할 수 있다는 것을 알아야 한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 고리  는

 ,  ,  ,  ,  ,  또는  이다.

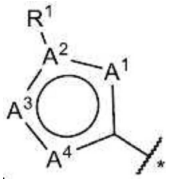
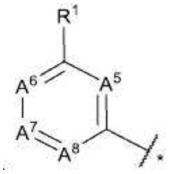
[0112] 임의의 전술한 것 중 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-a)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



(I-a)

[0113]

[0114] 식 중,

[0115] 고리 A는  또는  이되,

[0116] A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0117] A^2는 N 또는 C이고;

[0118] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고;

[0119] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0120] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

[0121] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0122] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된

3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알케닐은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0123] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알케닐, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알케닐, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0124] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0125] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

[0126] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0127] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나,

[0128] 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일 고리 시스템을 형성하고,

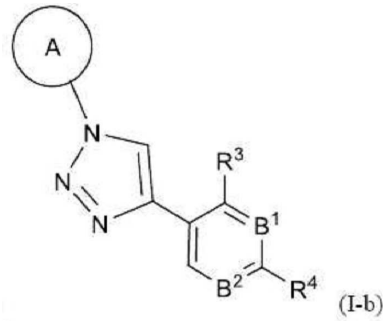
[0129] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0130] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0131] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 -C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적

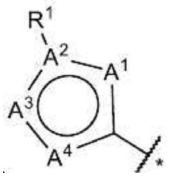
으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

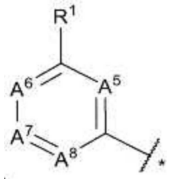
[0132] 임의의 전술한 것 중 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-b)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0133] 

(I-b)

[0134] 식 중,

[0135] 고리 A는 

또는 

이되,

[0136] A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0137] A^2는 N 또는 C이고;

[0138] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고;

[0139] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0140] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

[0141] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0142] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0143] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이

고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0144] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0145] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

[0146] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0147] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나,

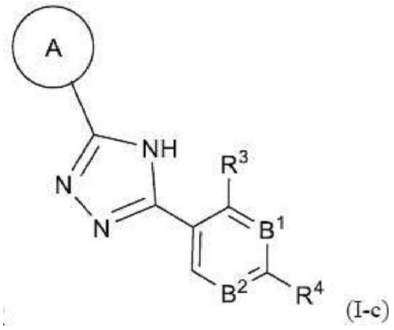
[0148] 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일 고리 시스템을 형성하고,

[0149] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

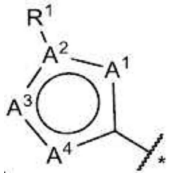
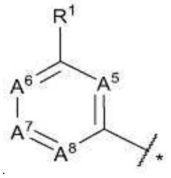
[0150] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0151] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 -C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0152] 임의의 전술한 것 중 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-c)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0153] 
(I-c)

[0154] 식 중,

[0155] 고리 A는  또는  이되,

[0156] A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0157] A^2는 N 또는 C이고;

[0158] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고;

[0159] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0160] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

[0161] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0162] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0163] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각

독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0164] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0165] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

[0166] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0167] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나,

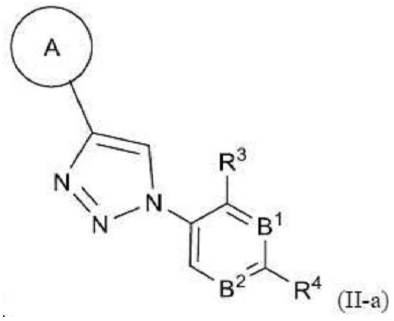
[0168] 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일 고리 시스템을 형성하고,

[0169] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0170] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

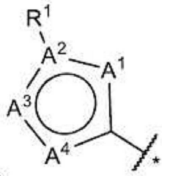
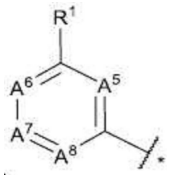
[0171] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0172] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-a)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0173] 

(II-a)

[0174] 식 중,

[0175] 고리 A는  또는 이되,

[0176] A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고;

[0177] A^2는 N 또는 C이고;

[0178] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고;

[0179] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0180] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0181] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0182] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

[0183] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0184] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0185] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

[0186] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0187] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하

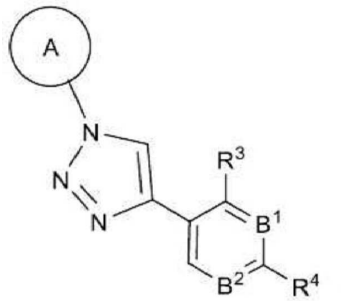
고, 그리고

[0188] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0189] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

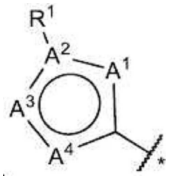
[0190] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

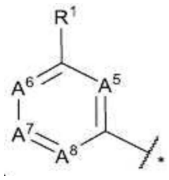
[0191] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-b)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0192] 

(II-b)

[0193] 식 중,

[0194] 고리 A는 

또는 

이되,

[0195] A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고;

[0196] A^2는 N 또는 C이고;

[0197] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고;

[0198] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0199] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0200] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0201] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치

환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

[0202] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0203] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0204] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

[0205] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

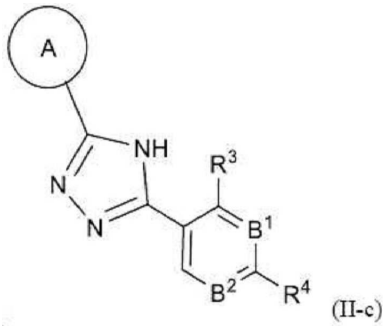
[0206] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

[0207] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

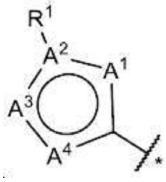
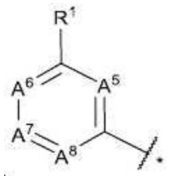
[0208] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0209] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 -C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0210] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-c)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0211] 
(II-c)

[0212] 식 중,

[0213] 고리 A는  또는  이되,

[0214] A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고;

[0215] A^2는 N 또는 C이고;

[0216] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이되, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고;

[0217] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0218] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0219] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0220] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

[0221] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, $-O(C_{1-6}$ 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, $-S(C_{1-6}$ 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 $-O(C_{1-6}$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0222] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0223] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

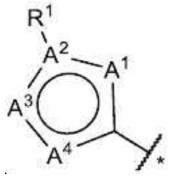
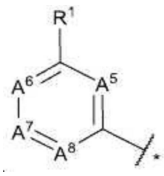
[0224] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

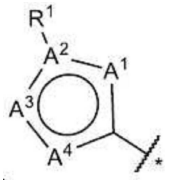
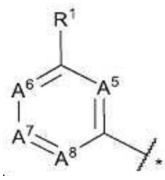
[0225] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 그리고

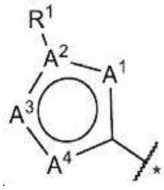
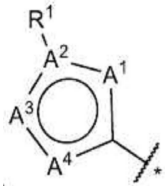
[0226] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

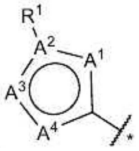
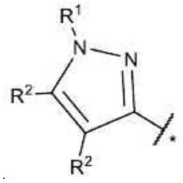
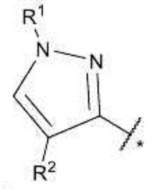
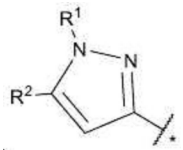
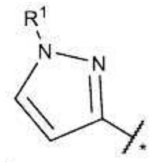
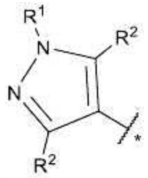
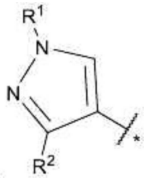
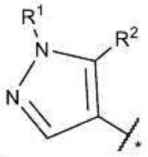
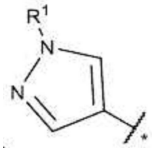
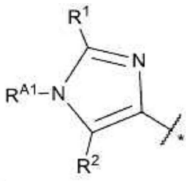
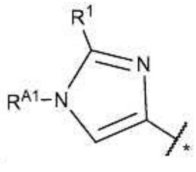
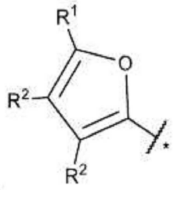
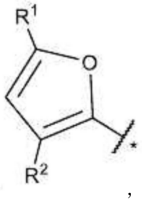
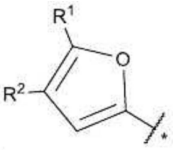
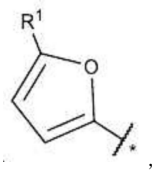
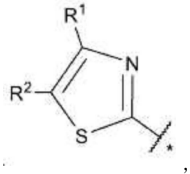
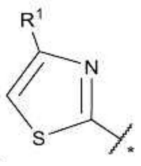
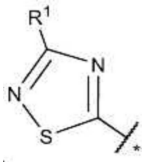
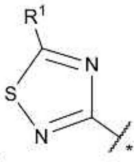
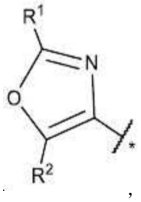
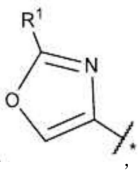
[0227] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

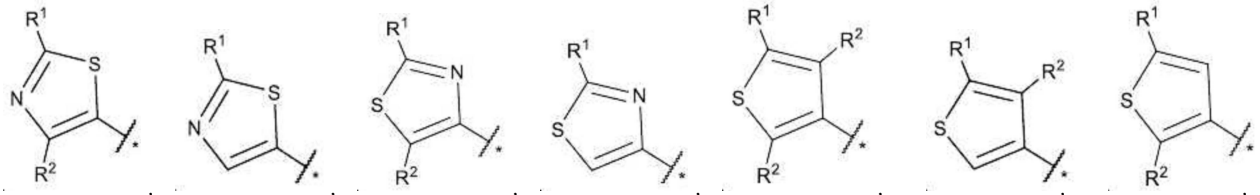
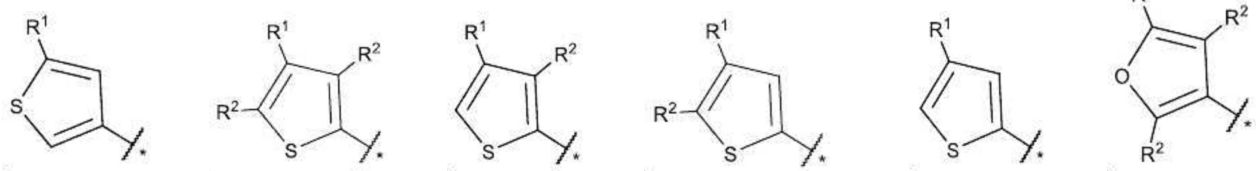
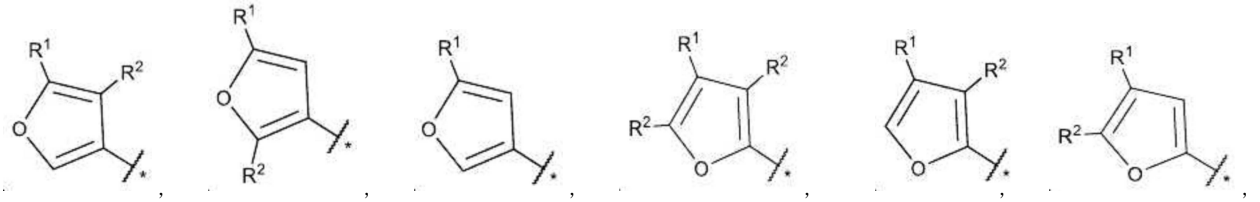
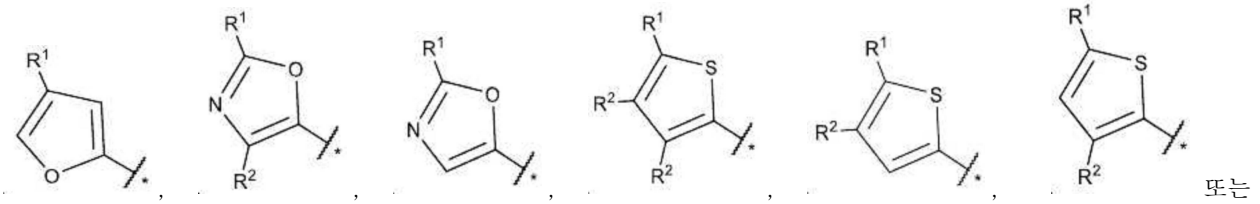
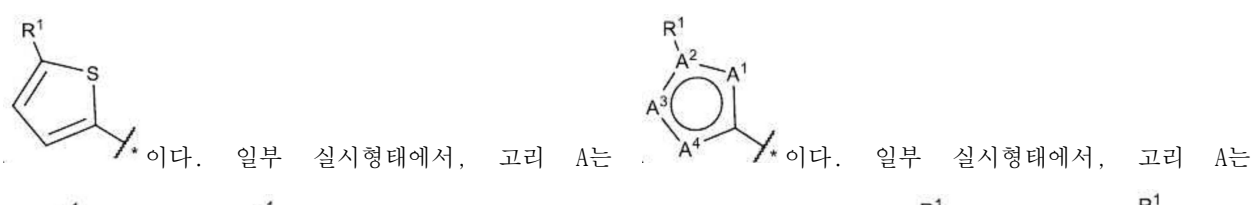
[0228] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

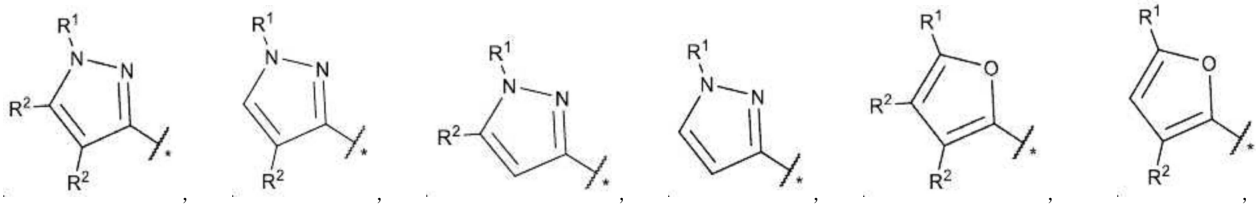
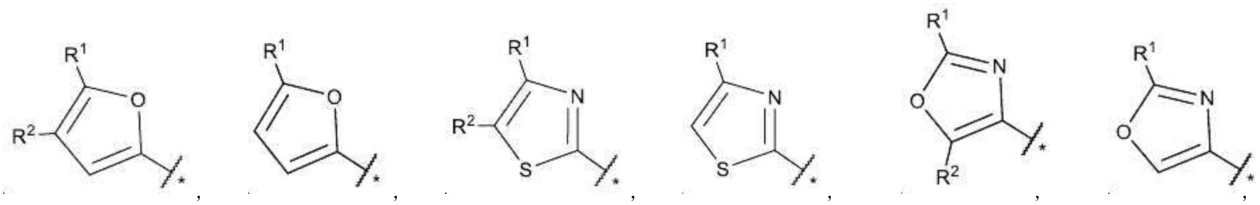
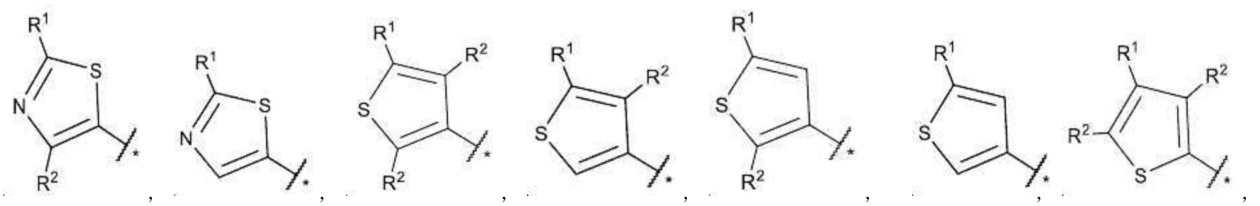
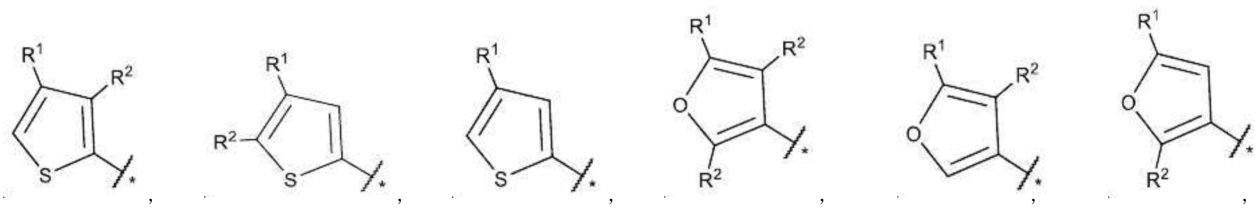
[0229] 일부 실시형태에서, 고리 A는  또는  이되, A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A^2는 N 또는 C이고; A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고; "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0230] 일부 실시형태에서, 고리 A는  또는  이되, A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고; A^2는 N 또는 C이고; A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이되, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고; "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0231] 일부 실시형태에서, 고리 A는 이되, A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; A^2는 N 또는 C이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 이되, A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고; A^2는 N 또는 C이다. 일부 실시형태에서, A^1, A^3 및 A^4 중 하나는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이다. 소정의 실시형태에서, A^1, A^3 및 A^4 중 하나는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이다. 다른 실시형태에서, A^1, A^3 및 A^4 중 두 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나는 독립적으로 CH 또는 CR^2이다. 소정의 실시형태에서, A^1, A^3 및 A^4 중 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나는 독립적으로 CH 또는 CR^2이다. 또 다른 실시형태에서, A^1, A^3 및 A^4 중 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이다. 일부 실시형태에서, R^{A1}은, 존재하는 경우, H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^{A1}은 H 또는 $-CH_3$이다.

[0232] 일부 실시형태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , .

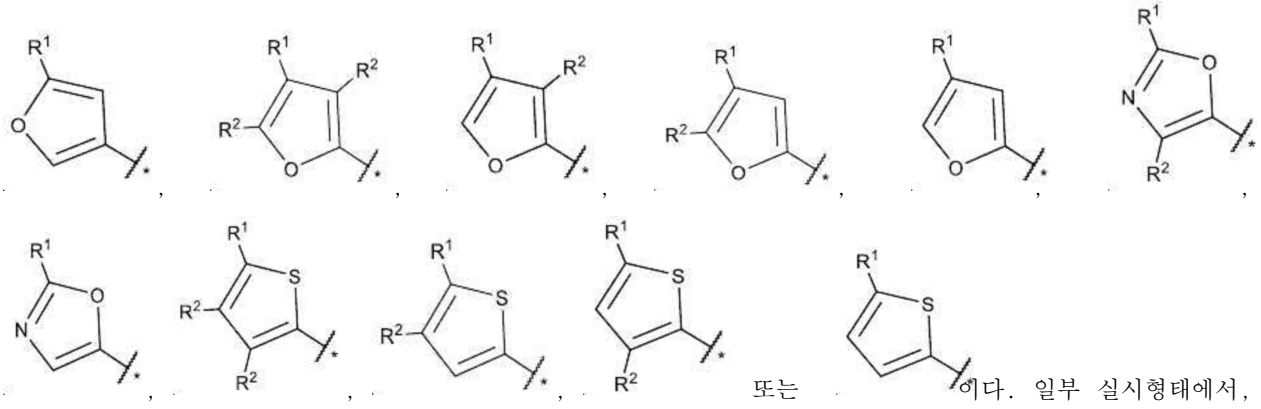
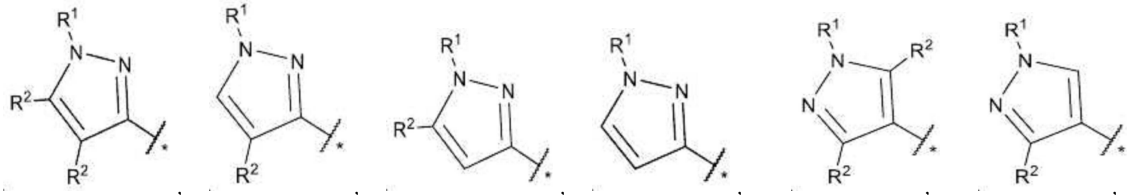






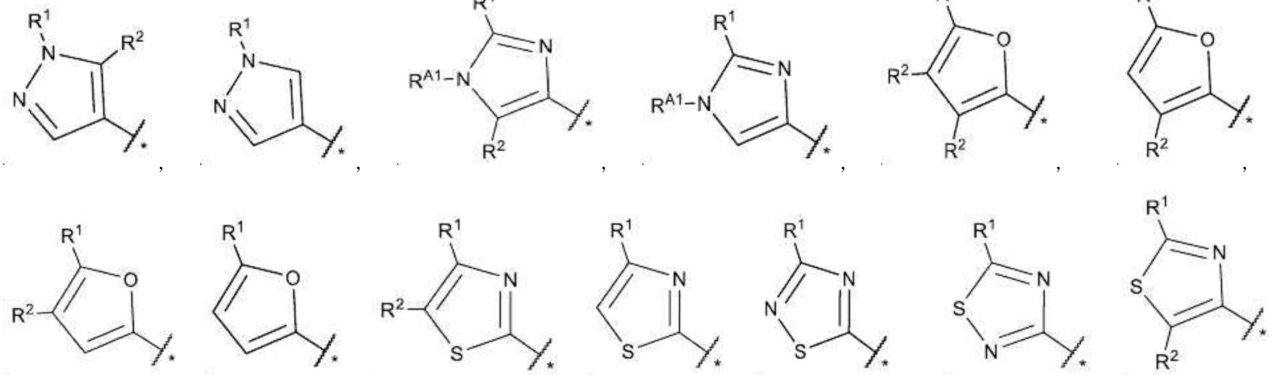
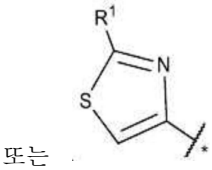
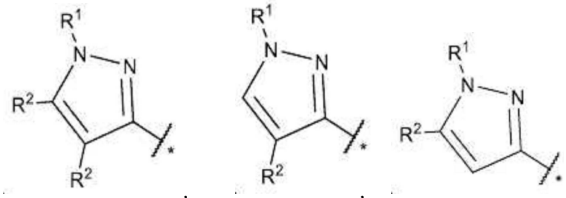





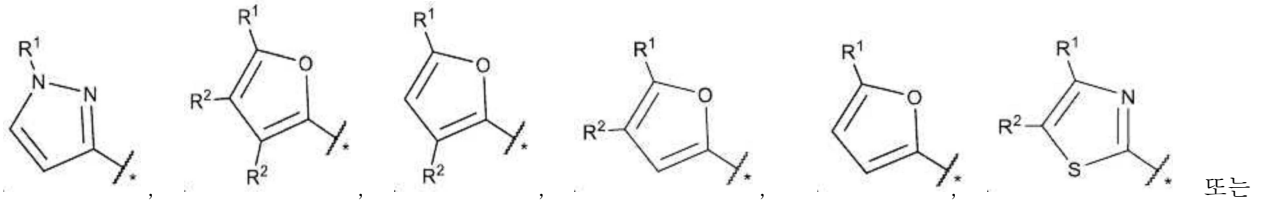
또는

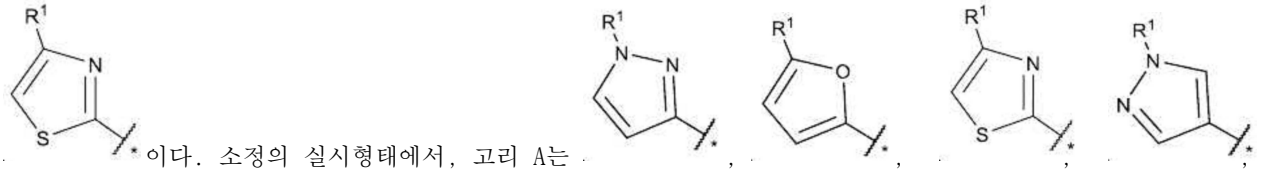
이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는

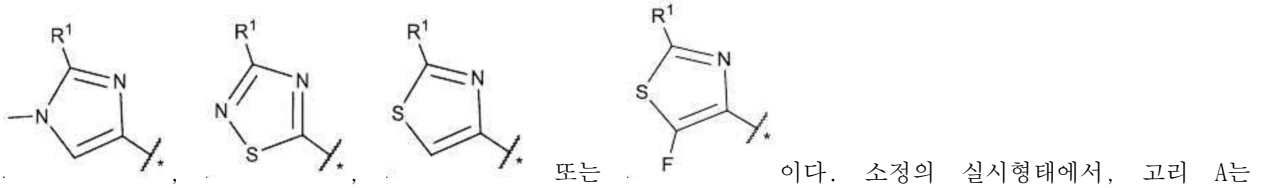
이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는

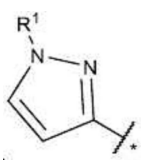
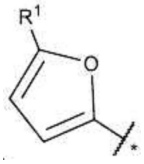
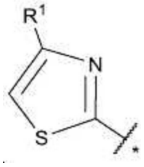

또는 이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 

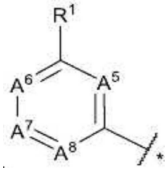
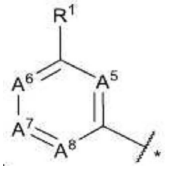

또는 이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 

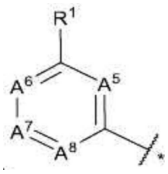
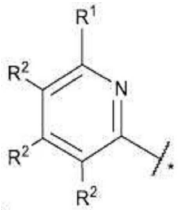

또는

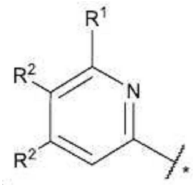
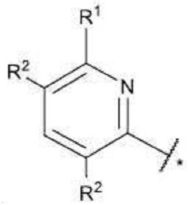
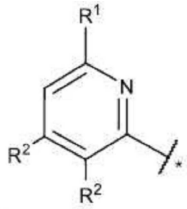
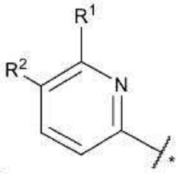
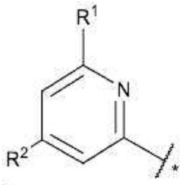
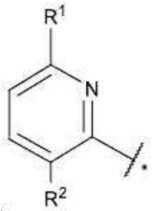
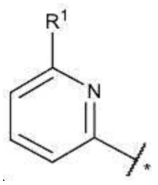
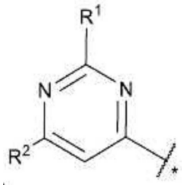
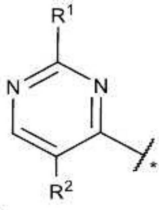
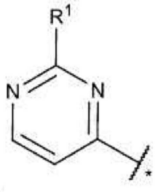
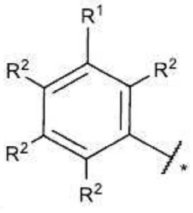
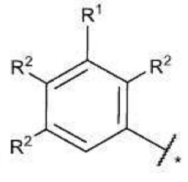

이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는

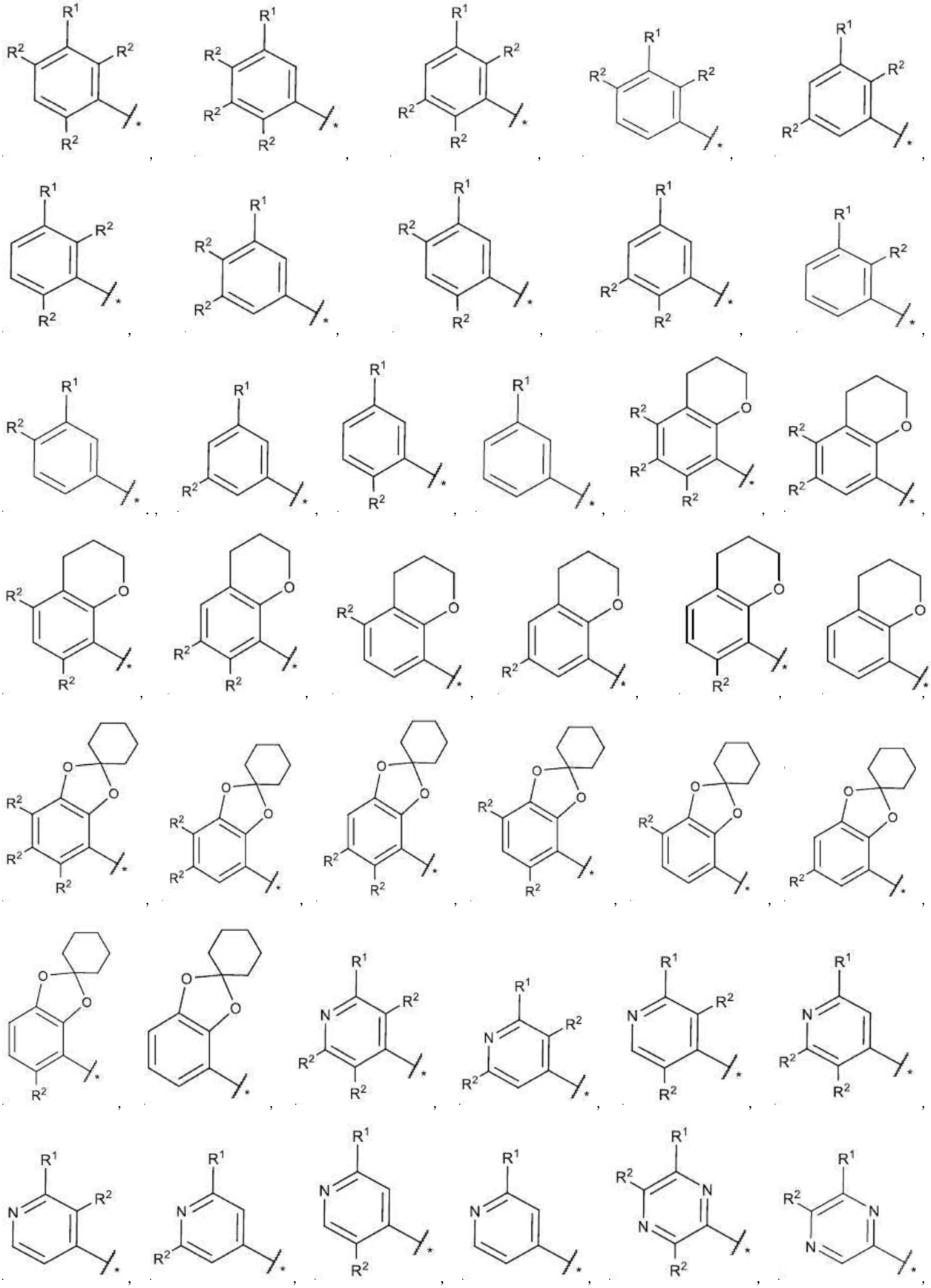

또는 이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는

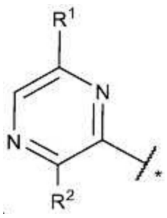
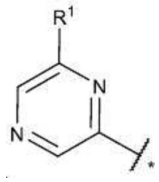
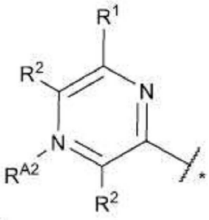
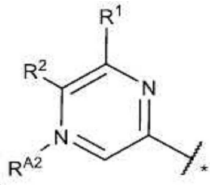
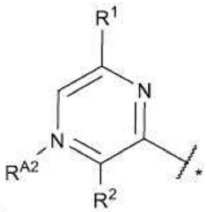
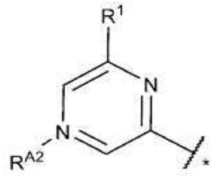
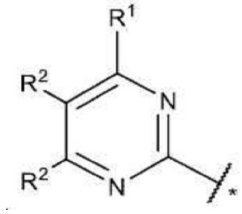
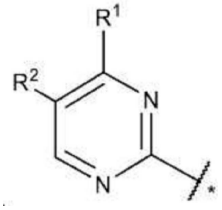
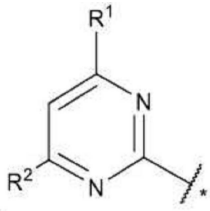
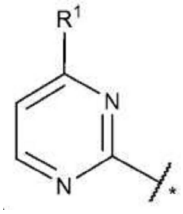
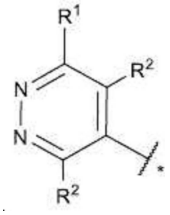
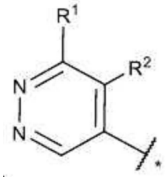
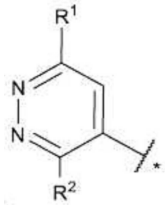
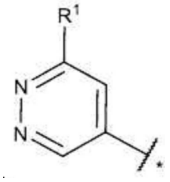
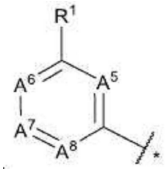
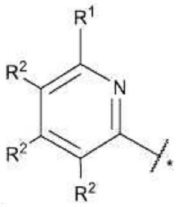
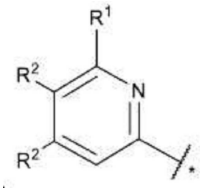


또는 이다.

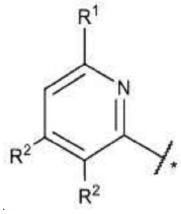
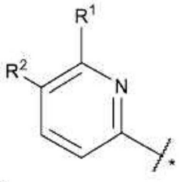
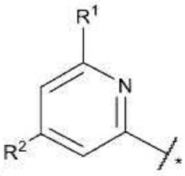
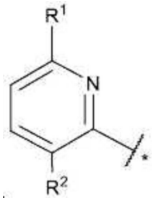
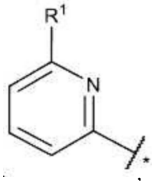
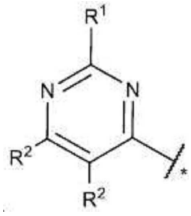
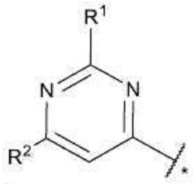
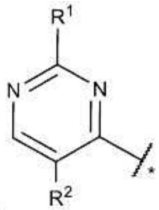
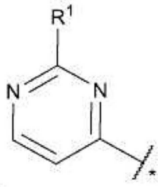
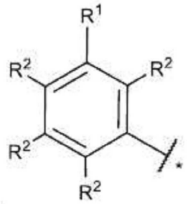
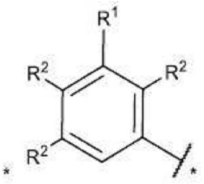
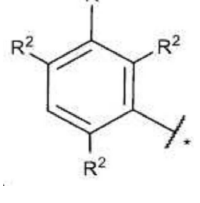
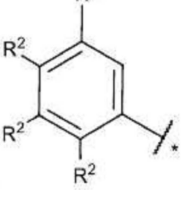
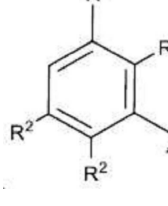
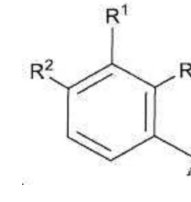
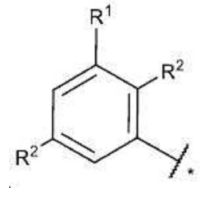
[0233] 일부 실시형태에서, 고리 A는 이되, A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 이되, A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이다. 일부 실시형태에서, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 두 개는 N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이다. 소정의 실시형태에서, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8은 N이다. 다른 실시형태에서, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 세 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나는 N 또는 NR^{A2}이거나, R^{A2}는 =O이다. 소정의 실시형태에서, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 세 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나는 N이다. 또 다른 실시형태에서, A^5, A^6, A^7 및 A^8은 CH 또는 CR^2이다.

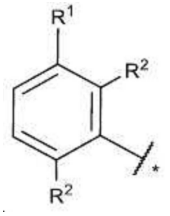
[0234] 다른 실시형태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 ,

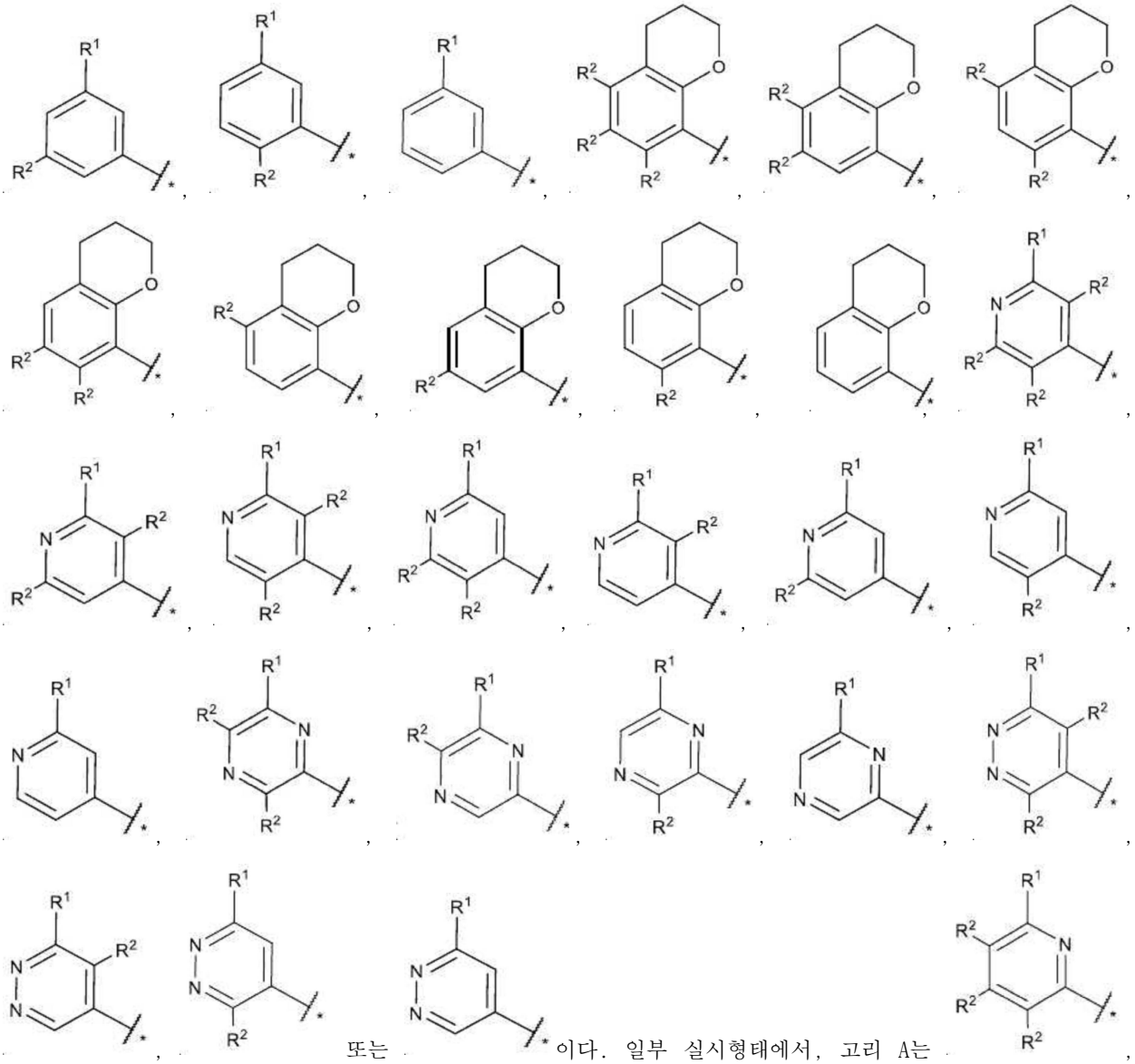











,



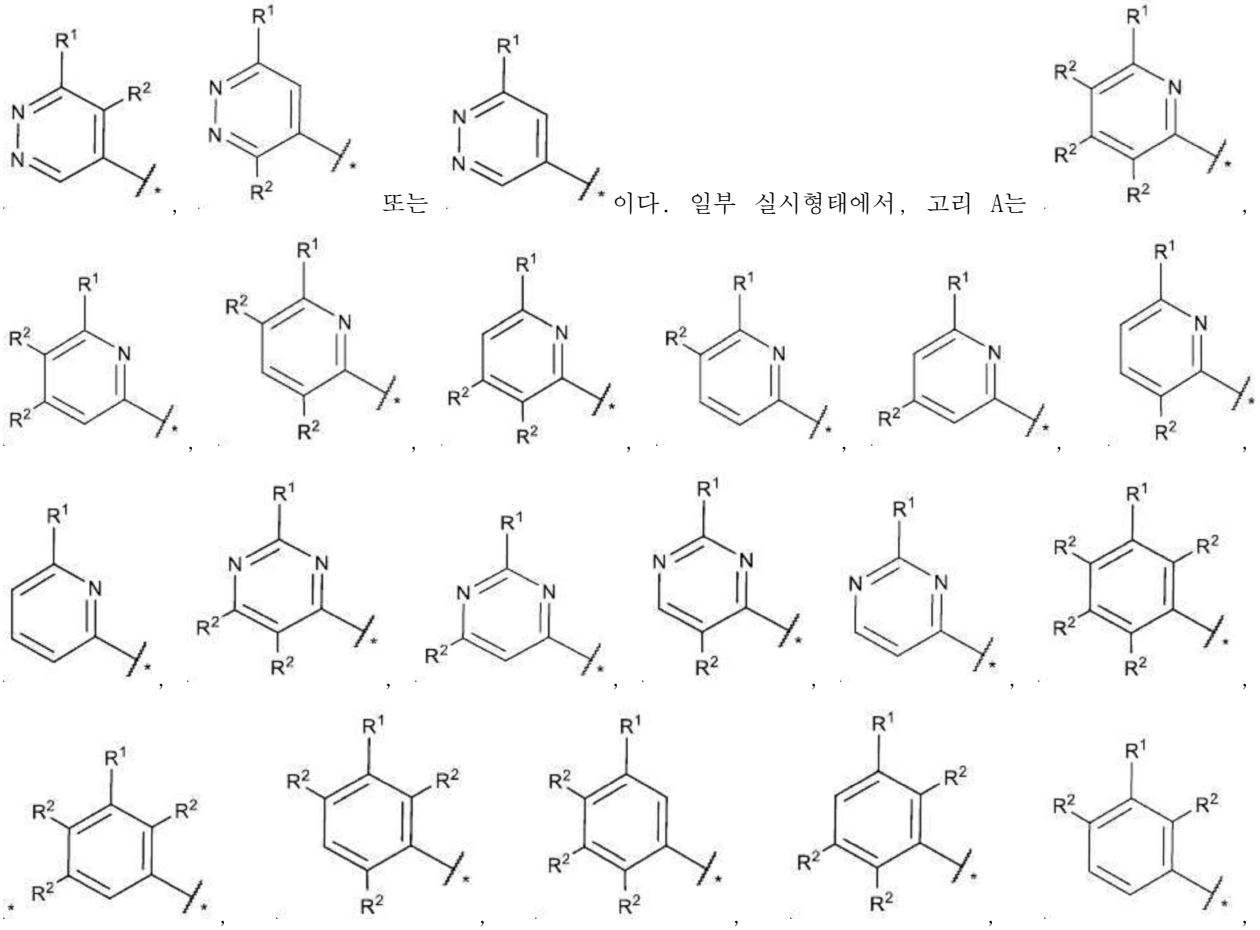













또는 이다. 다른 실시형태에서, 고리 A는 이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는 


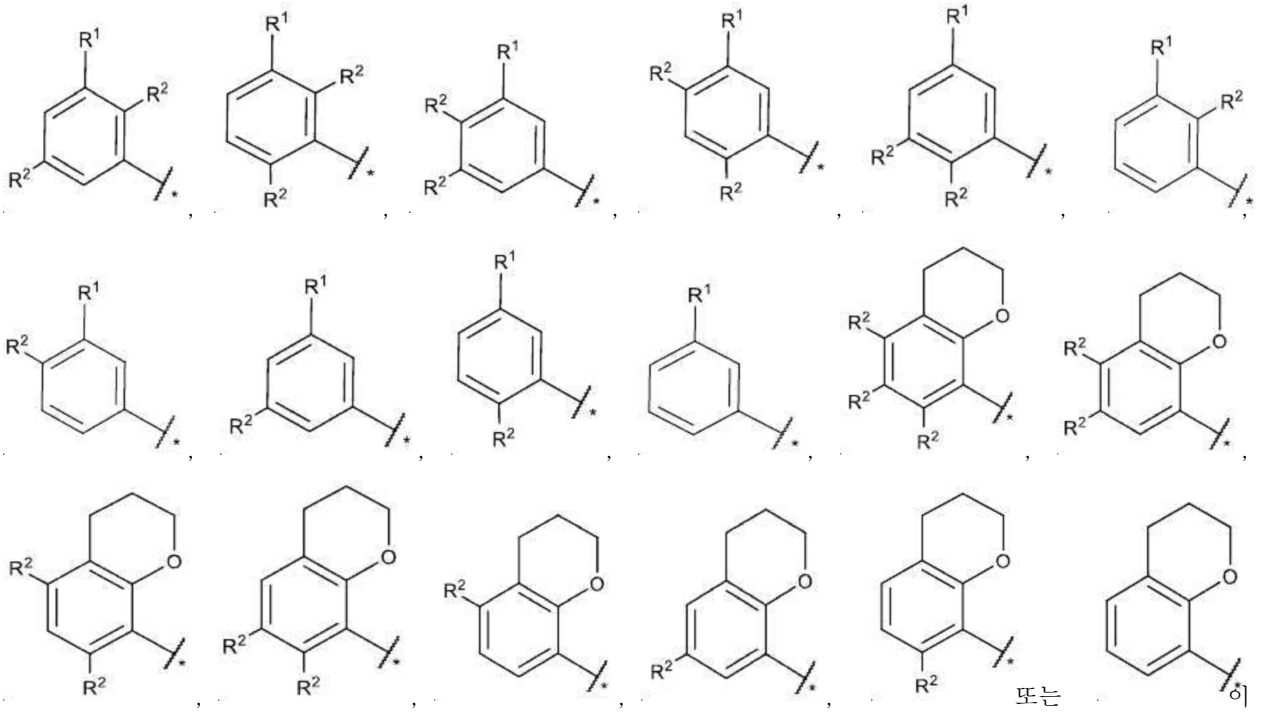



















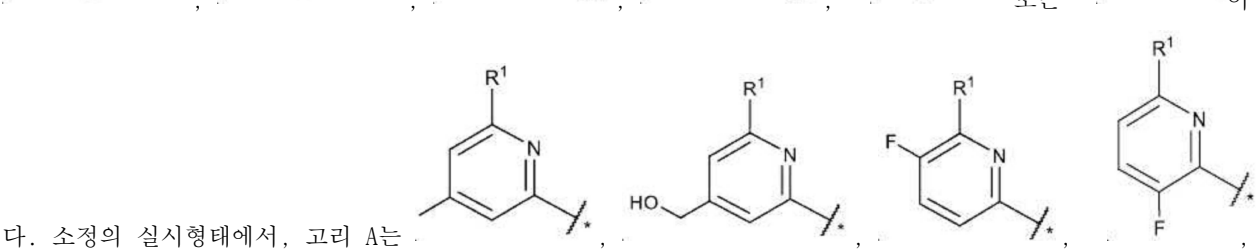


또는 이다. 일부 실시형태에서, 고리 A는

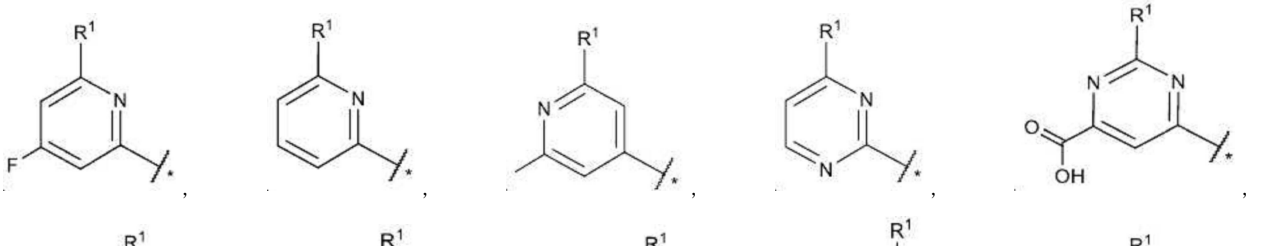




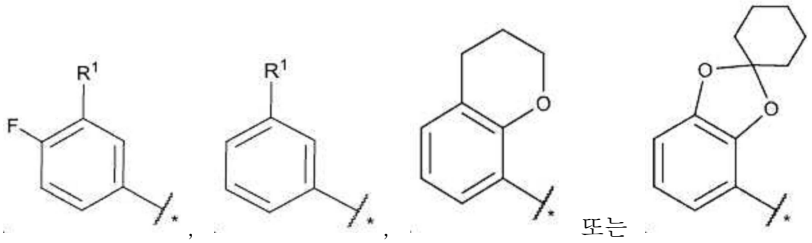
또는



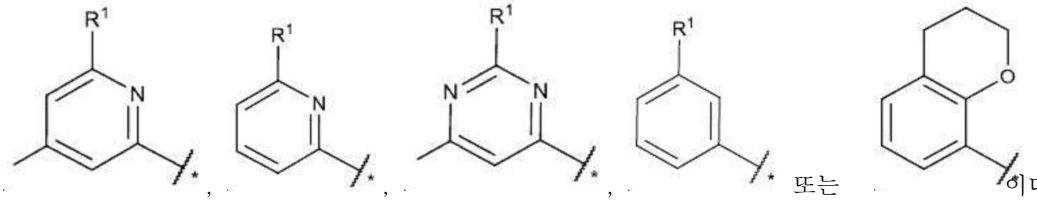
이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는



또는



이다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는



또는

이다.

[0235] 일부 실시형태에서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬, 사이클로알켄일 또는 헤테로사이클로알킬기는 스피로기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬, 사이클로알켄일 또는 헤테로사이클로알킬기는 융합된 이환식기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬, 사이클로알켄일 또는 헤테로사이클로알킬기는 브리지된 기를 포함한다.

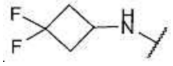
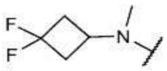
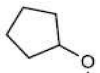
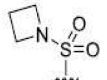
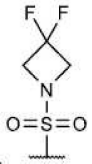
[0236] 일부 실시형태에서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기는 스피로기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기는 융합된 이환식기를 포함한다.

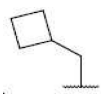
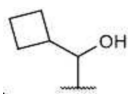
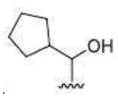
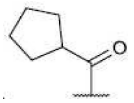
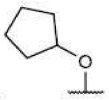
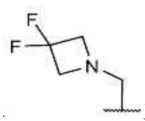
[0237] 일부 실시형태에서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 또는 $-S(O)_2R^{a16}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 또는 $-S(O)_2R^{a16}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된다.

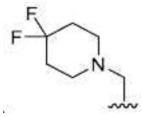
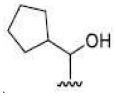
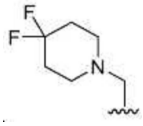
[0238] 일부 실시형태에서, R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알

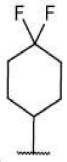
킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 $-O(C_{1-6}$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0239] 다른 실시형태에서, R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

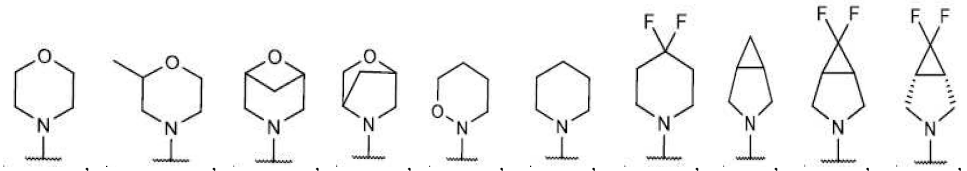
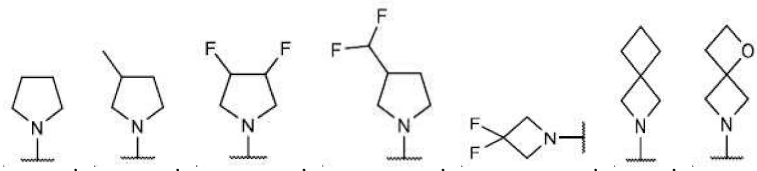
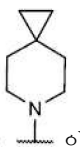
[0240] 일부 실시형태에서, R^{a6} 및 R^{a7}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환된 5- 내지 12-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, R^{a6} 및 R^{a7}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환된 5- 내지 12-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, R^{a6} 및 R^{a7}은 각각 독립적으로 하나 이상의 플루오로, 이미다졸릴, 메틸이미다졸릴 또는 피리미딘일로 선택적으로 치환된 수소, 메틸, 사이클로뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^{a6} 및 R^{a7}은 각각 독립적으로 수소, 이미다졸릴, 메틸이미다졸릴 또는 피리미딘일이다. 일부 실시형태에서, $-NR^{a6}R^{a7}$은  또는 이다. 일부 실시형태에서, R^{a10}은 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, $-OR^{a10}$은 이다. 일부 실시형태에서, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$는 이다. 일부 실시형태에서, R^{a14} 및 R^{a15}는 각각 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -OH, $-O(C_{1-6}$ 알킬), $-S(C_{1-6}$ 알킬) 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알켄일; C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, 할로, 사이아노, -OH, $-O(C_{1-6}$ 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 -OH, $-O(C_{1-6}$ 알킬) 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬; C_{3-10} 사이클로알켄일; 또는 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환된 3- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{a14} 및 R^{a15}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{a14}는 수소이고, R^{a15}는 뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^{a15}는 *tert*-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, $-S(O)_2R^{a16}$은  또는 이다. 일부 실시형태에서, R^{a16}은 C_{3-10} 사이클로알킬; 또는 C_{1-6} 알킬 또는 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 12-원 헤테로사이클로알킬이다.

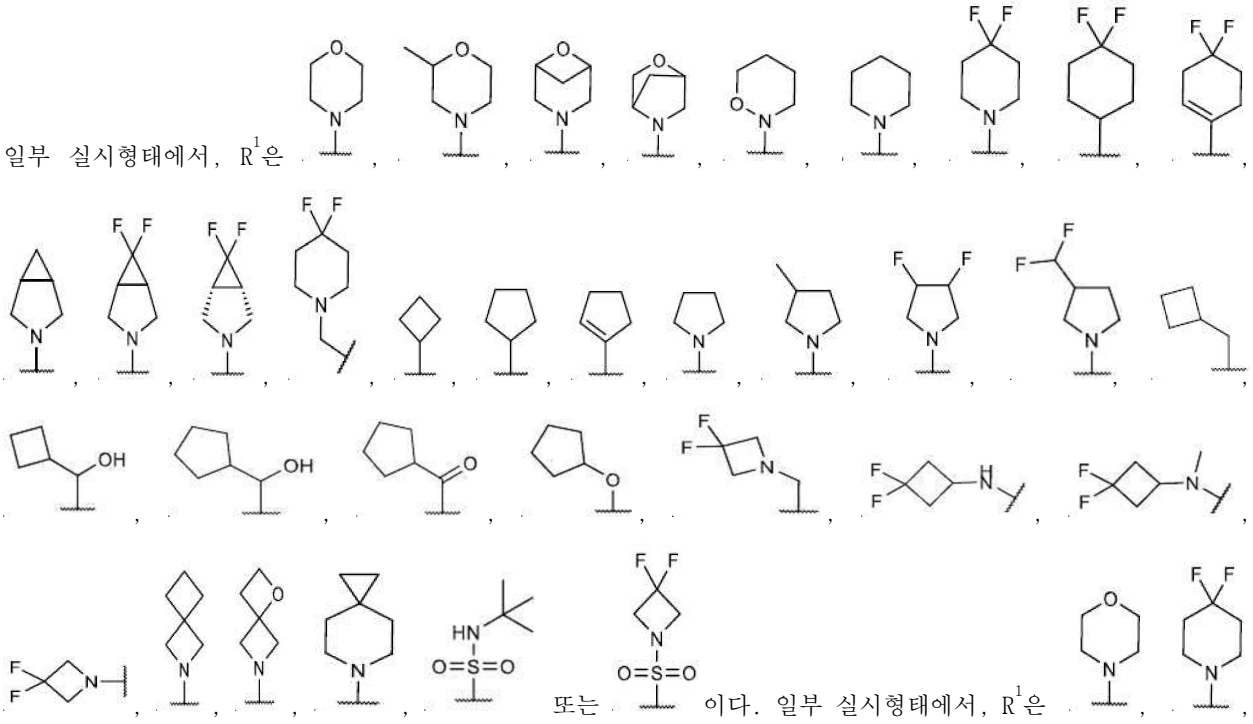
[0241] 일부 실시형태에서, R^{1}은 , , , , ; 또는

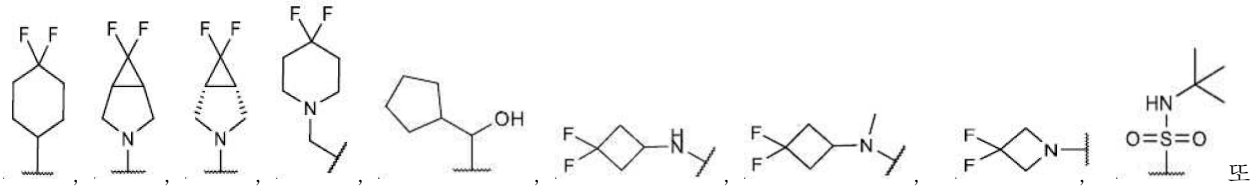

이다. 일부 실시형태에서, R^1은  또는 이다. 일부 실시형태에서, R^1은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 피페리딘일이다. 다른 실시형태에서, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 피롤리딘일이다. 다른 실시형태에서, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 아제티딘일이다. 일부 실시형태에서, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된 피페리딘일이다. 일부 실시형태에서, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된 피롤리딘일이다. 일부 실시형태에서, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된 아제티딘일이다.

[0242] 일부 실시형태에서, R^1은   또는 이다. 일부 실시형태에서, R^1은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0243] 일부 실시형태에서, R^1은  또는 이다. 일부 실시형태에서, R^1은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알켄일이다.

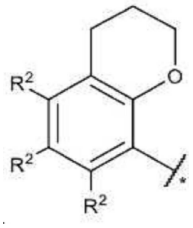
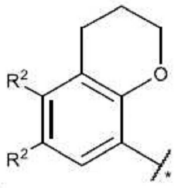
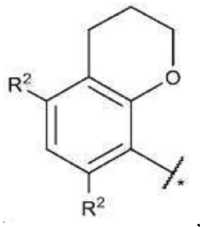
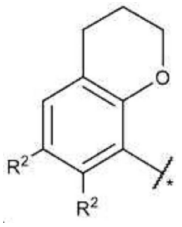
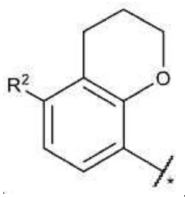
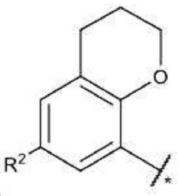
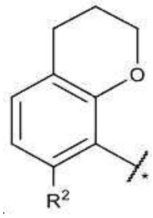
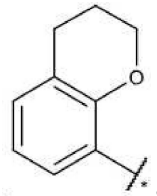
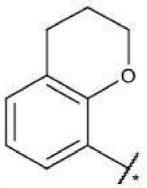
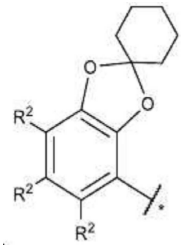
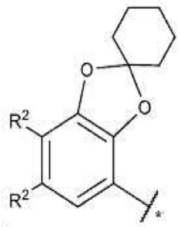
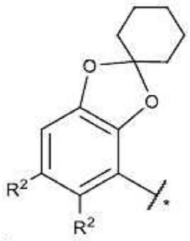
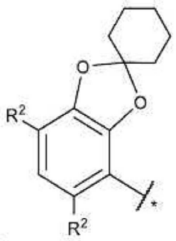
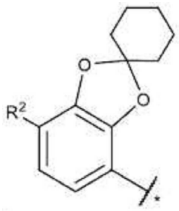
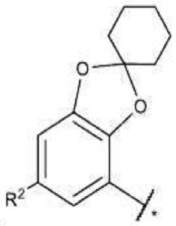
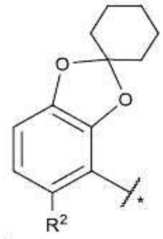
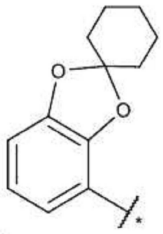
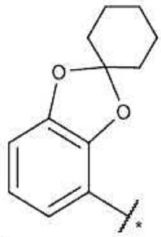
[0244] 일부 실시형태에서, R^1은   또는 이다. 일부 실시형태에서, R^1은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬이다.

[0245] 일부 실시형태에서, R^1은 

또는
이다. 일부 실시형태에서, R^1은

또는
이다.

[0246] 일부 실시형태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, 사이아노, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^2는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^2는 플루오로이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이다. 다른 실시형태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 C_{1-3} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, 각각의 R^2는 독립적으로 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서,

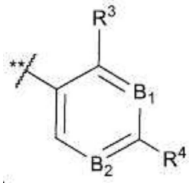
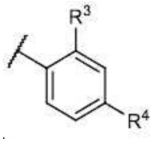
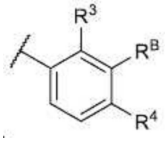
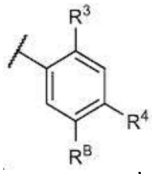
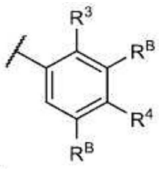
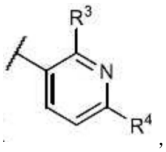
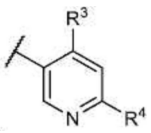
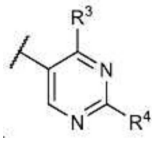
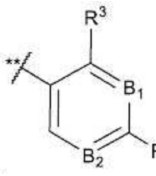
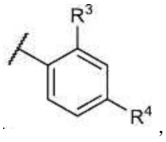
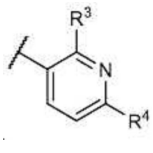
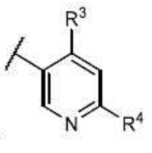
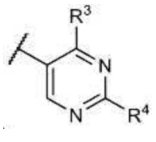
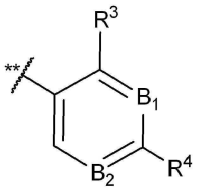
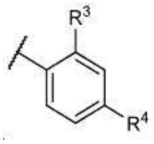
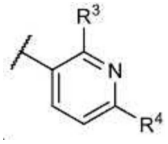
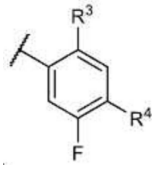
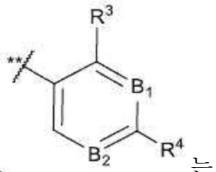
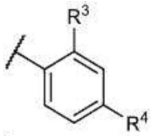
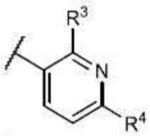
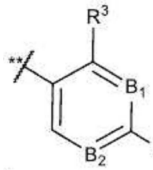
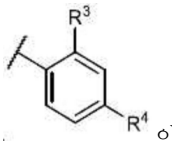
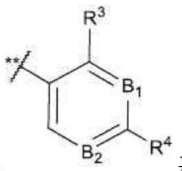
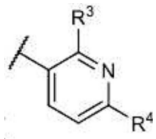
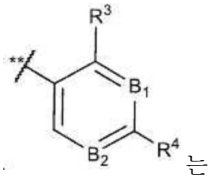
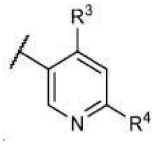
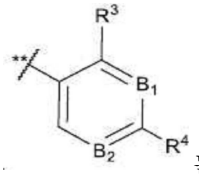
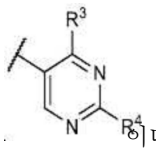
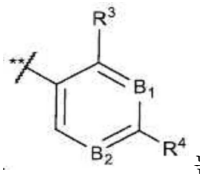
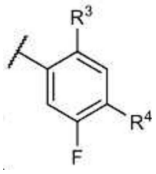
R^2는 $-CH_2OH$이다. 다른 실시형태에서, 각각의 R^2는 -C(O)OH이다.

[0247] 또 다른 실시형태에서, R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 소정의 실시형태에서, 고리 A는 , , , , , , , 또는 이다. 소정의 다른 실시형태에서, 고리 A는 이다. 또 다른 실시형태에서, 고리 A는 , , , , , , , , 또는 이다. 소정의 다른 실시형태에서, 고리 A는 이다.

[0248] 일부 실시형태에서, B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이다. 일부 실시형태에서, B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이다.

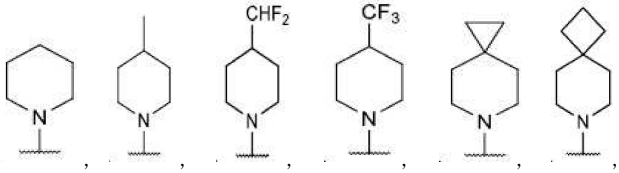
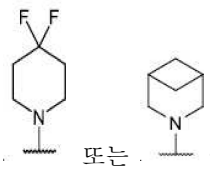
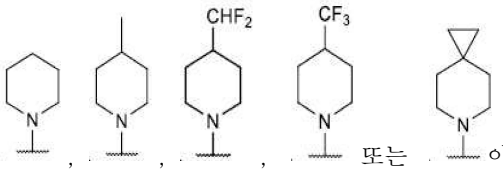
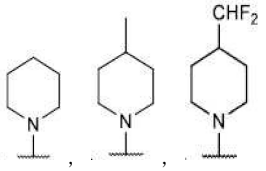
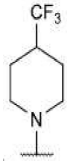
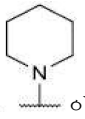
[0249] 일부 실시형태에서, B^1은 N 또는 CH이다. 일부 실시형태에서, B^1은 N이다. 다른 실시형태에서, B^1은 CH이다. 일부 실시형태에서, B^1은 CR^B이되, R^B는 할로겐이다. 소정의 실시형태에서, B^1은 CR^B이되, R^B는 플루오로이다.

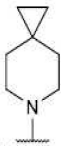
[0250] 일부 실시형태에서, B^2는 N 또는 CH이다. 일부 실시형태에서, B^2는 N이다. 다른 실시형태에서, B^2는 CH이다. 일부 실시형태에서, B^2는 CR^B이되, R^B는 할로겐이다. 소정의 실시형태에서, B^2는 CR^B이되, R^B는 플루오로이다.

[0251] 일부 실시형태에서, 고리  는 , , , , ,  또는  이다. 일부 실시형태에서, 고리  는 , ,  또는  이다. 소정의 실시형태에서, 고리  는  또는  또는  이다. 소정의 실시형태에서, 고리  는  또는  이다. 일부 실시형태에서, 고리  는  이다. 일부 실시형태에서, 고리  는  이다. 일부 실시형태에서, 고리  는  이다. 일부 실시형태에서, 고리  는  이다. 일부 실시형태에서, 고리  는  이다.

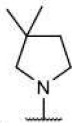
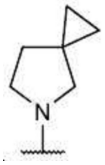
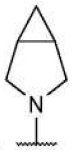
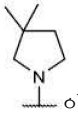
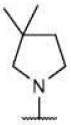
[0252] 일부 실시형태에서, R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로

이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 다른 실시형태에서, R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

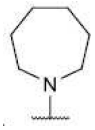
[0253] 일부 실시형태에서, R^3은 피페리딘일이되, 피페리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나, 피페리딘일은 C_{1-2} 알킬렌과 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일 또는 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 피페리딘일이되, 피페리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일 또는 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 다른 실시형태에서, R^3은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 치환된 피페리딘일이되, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 ,  또는 이다. 일부 실시형태에서, R^3은  또는 이다. 일부 실시형태에서, R^3은  또는  이다. 소정의 실시형태에서, R^3은  이다. 소정의 다른

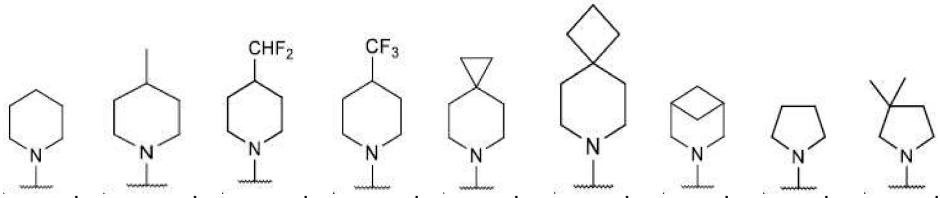
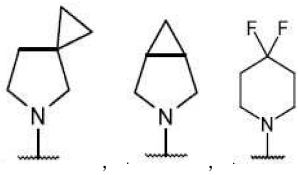
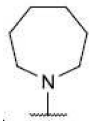
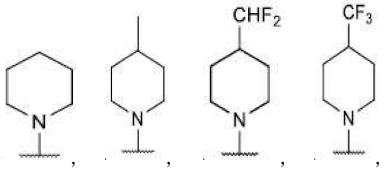
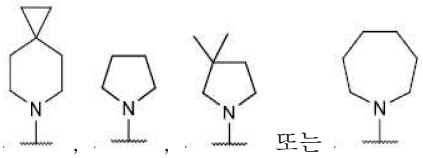


실시형태에서, R^3은 이다.

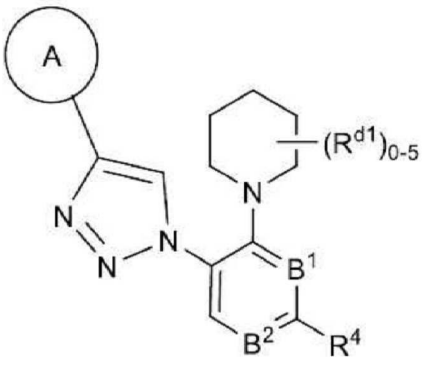
[0254] 일부 실시형태에서, R^3은 피롤리딘일이되, 피롤리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나, 피롤리딘일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피롤리딘일 고리 시스템을 형성하고, 피롤리딘일 또는 피롤리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 다른 실시형태에서, R^3은 피롤리딘일이되, 피롤리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 피롤리딘일 또는 피롤리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 , ,  또는  이다. 일부 실시형태에서, R^3은  또는  이다. 소정의 실시형태에서, R^3은  이다. 소정의 다른 실시형태에서, R^3은  이다. 다른 실시형태에서, R^3은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 치환된 피롤리딘일이되, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 피롤리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0255] 또 다른 실시형태에서, R^3은 아제판일이되, 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나, 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 아제판일 고리 시스템을 형성하고, 아제판일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 아제판일이되, 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 아제판일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로

이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은 아제판일이되, 아제판일은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^3은  이다. 다른 실시형태에서, R^3은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 치환된 아제판일이되, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고, 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0256] 일부 실시형태에서, R^3은 ,  또는  이다. 일부 실시형태에서, R^3은 ,  또는 이다.

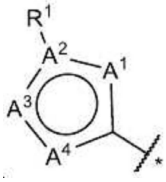
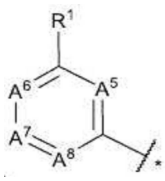
[0257] 일 양태에서, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



(III)

[0258]

[0259] 식 중,

[0260] 고리 A는  또는  이되,

[0261] A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^{A1}, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또

는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0262] A^2는 N 또는 C이고;

[0263] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이되, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2} =O이고;

[0264] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0265] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

[0266] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0267] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0268] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0269] R^{a14} 및 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0270] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3- 내지 6-원 고리를 형성하거나;

[0271] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0272] 각각의 R^{d1}은 독립적으로 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^{d1}은 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나; 2개의 R^{d1}은

함께 C_{1-2} 알킬렌을 형성하되, C_{1-2} 알킬렌은 브리지된 피페리딘일 고리 시스템을 형성하고,

[0273] 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

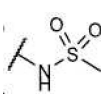
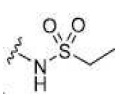
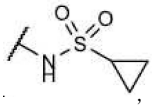
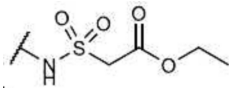
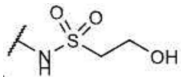
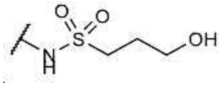
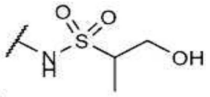
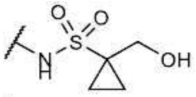
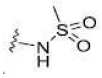
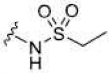
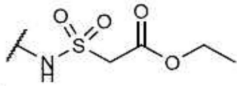
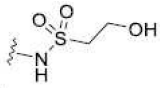
[0274] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

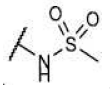
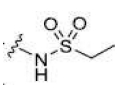
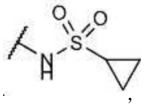
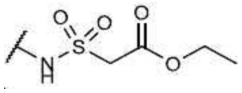
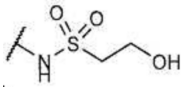
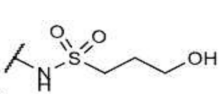
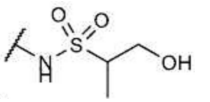
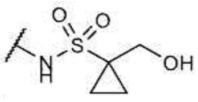
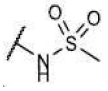
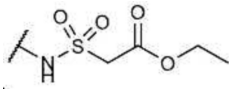
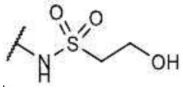
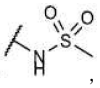
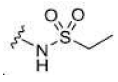
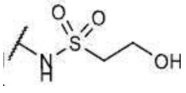
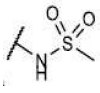
[0275] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

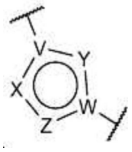
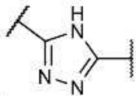
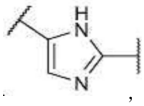
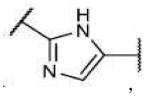
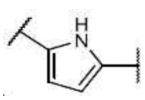
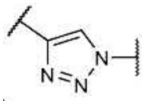
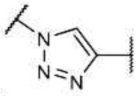
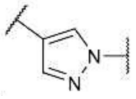
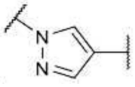
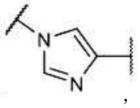
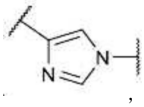
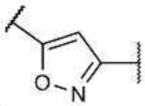
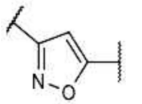
[0276] 일부 실시형태에서, R^4는 수소, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

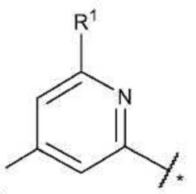
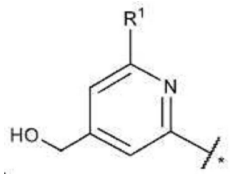
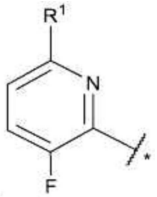
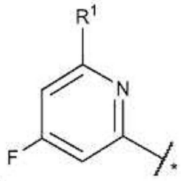
[0277] 일부 실시형태에서, R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

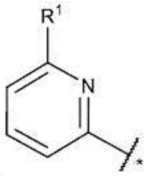
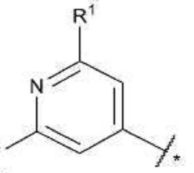
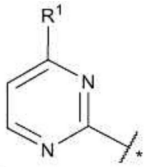
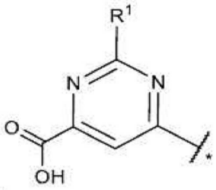
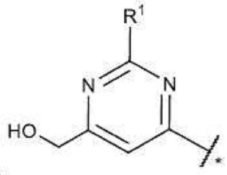
[0278] 일부 실시형태에서, R^4는 수소, 할로 또는 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$이다. 일부 실시형태에서, R^4는 수소이다. 다른 실시형태에서, R^4는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^4는 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$이다. 일부 실시형태에서, R^{c5}는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이되, C_1-C_6 알킬은 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^{c5}는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^{c5}는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^{c6}은 C_{1-6} 알킬이되, C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{c6}은 C_{1-6} 알킬이되, C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, R^{c6}은 C_{1-6} 알킬이되, C_1-C_6 알킬은 -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다. 소정의 실시형태에서, R^{c6}은 -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{c6}은 메틸 또는 에틸이다. 다른 실시형태에서, R^{c6}은 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬에 의해 치환된 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^{c6}은 -OH에 의해 치환된 에틸 또는 -OH에 의해 치환된 프로필이다. 또 다른 실시형태에서, R^{c6}은 -OH에 의해 치환된 에틸이다. 또 다른 실시형태에서, R^{c6}은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서,

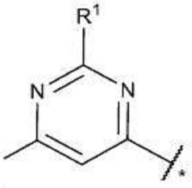
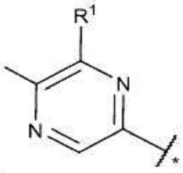
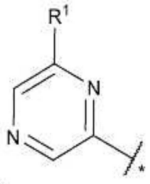
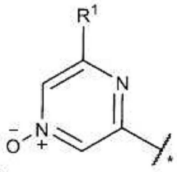
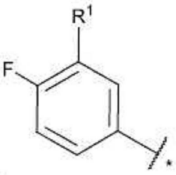
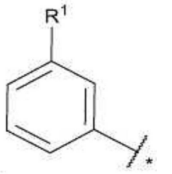
R^{c6}은 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, R^{c6}은 사이클로프로필이다. 다른 실시형태에서, R^{c6}은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^{c6}은 $-CH_2OH$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^4는 , , , , , , , 또는 이다. 일부 실시형태에서, $NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$은 , , , 또는 이다.

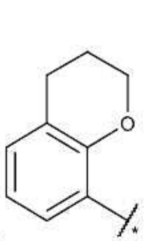
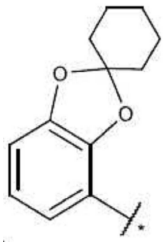
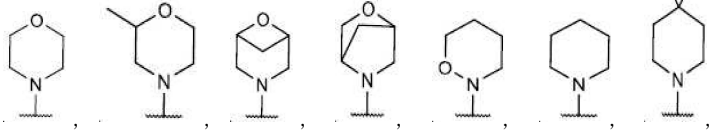
[0279] 일부 실시형태에서, R^4는 H, Br, , , , , , , , 또는 이다. 일부 실시형태에서, R^4는 H, Br, , , 또는 이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 , , 또는 이다. 소정의 실시형태에서, R^4는 이다.

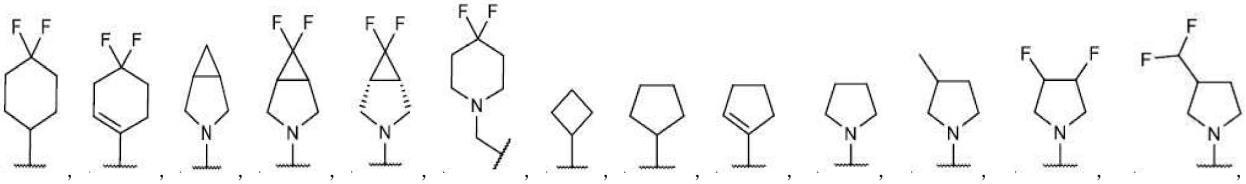
[0280] 본 발명의 양태의 일부 실시형태에서, 고리 는 , , , , , , , , , , , , , 또는 이고; 고리 A는 , , , , , , , ,

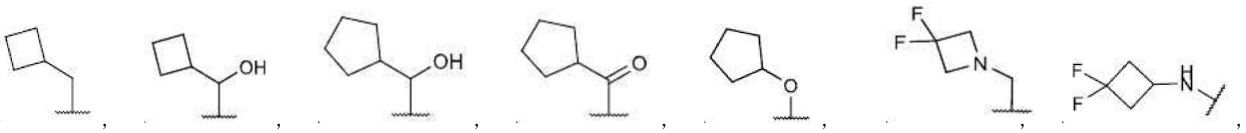
, , , , ,

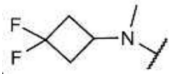
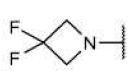
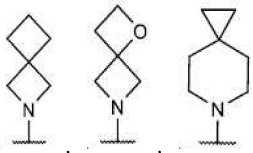
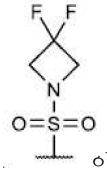
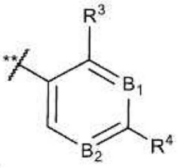
, , , , ,

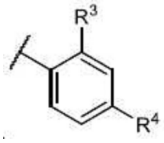
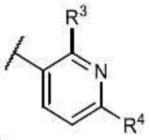
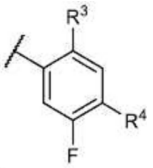
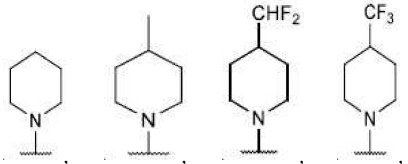
, , , , , ,

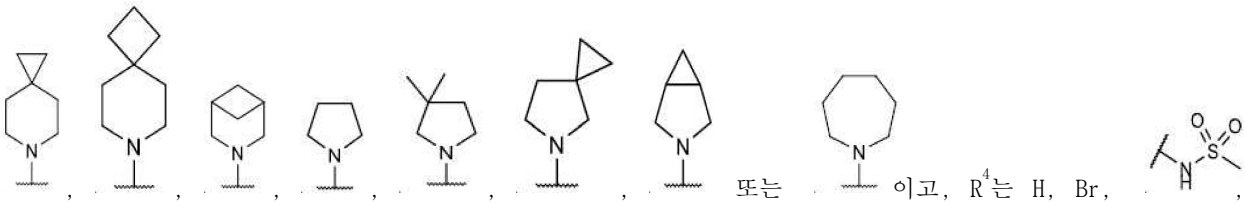
 또는  이고; R^1은 ,

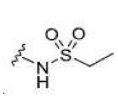
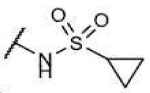
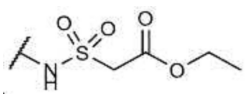
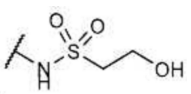
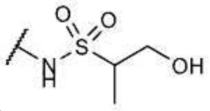
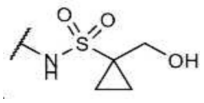
,

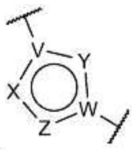
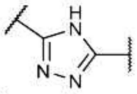
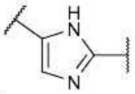
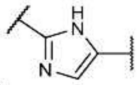
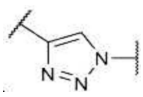
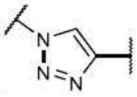
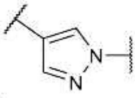
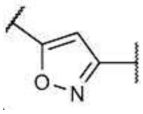
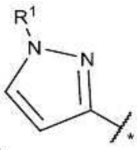
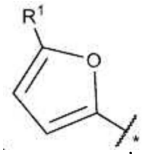
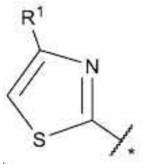
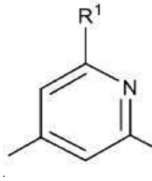
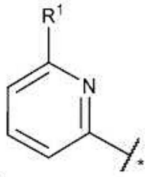
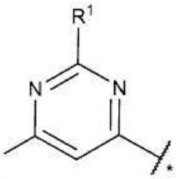
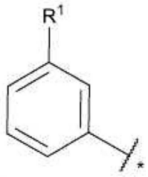
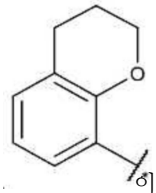
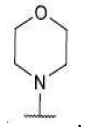
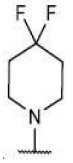
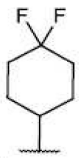
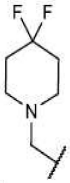
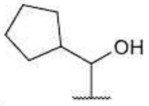
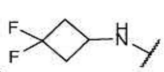
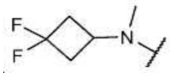
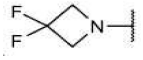
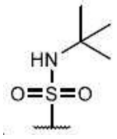
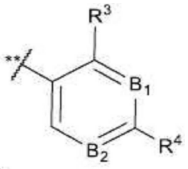
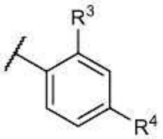
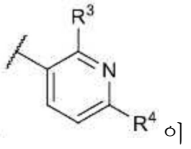
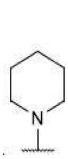
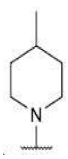
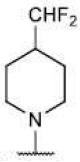
,

, ,  또는  이고; 고리 

는  또는  또는  이고; R^3은 ,

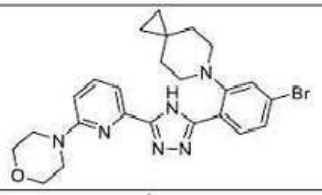
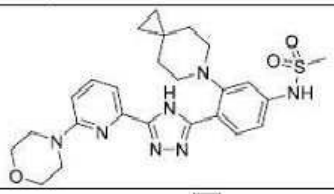
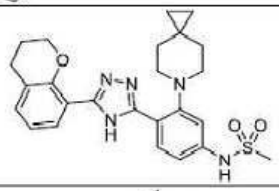
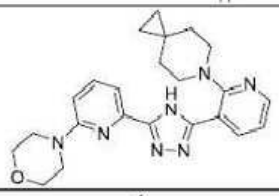
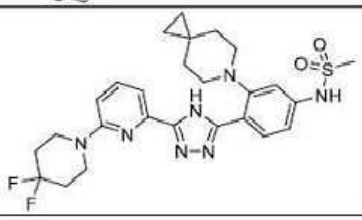
 또는 이고, R^4는 H, Br, ,

, , , ,  또는  이다.

[0281] 본 발명의 양태의 일부 실시형태에서, 고리  는 , , , , ,  또는  이고; 고리 A는 , , , , , ,  또는  이고; R^1은 , , , , , , , , , ,  또는  이고; 고리  는  또는  이고; R^3은 , , , , , , 또는 이고; R^4는 H, Br, , 또는 이다.

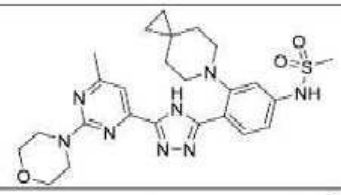
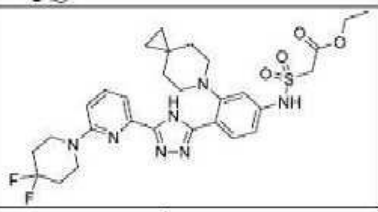
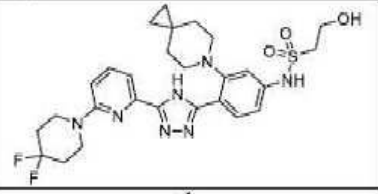
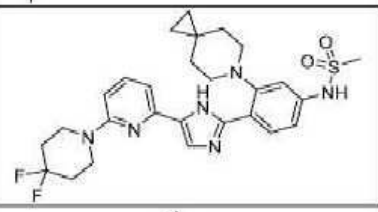
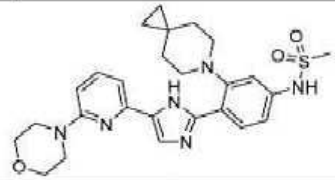
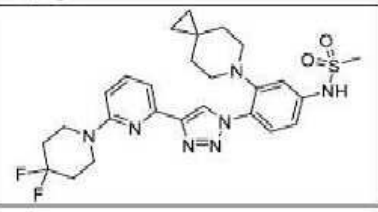
[0282] 일부 실시형태에서, **표 1**에 기술된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다.

표 1

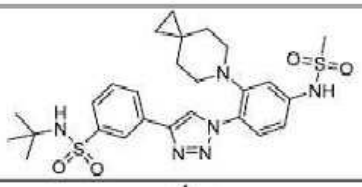
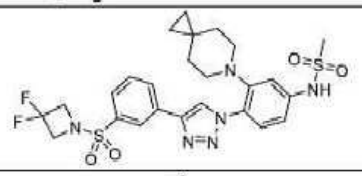
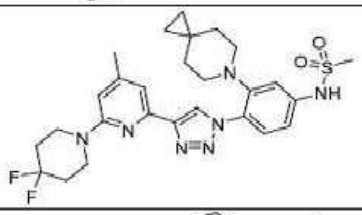
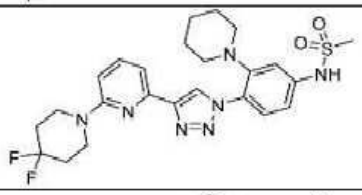
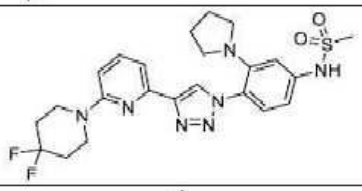
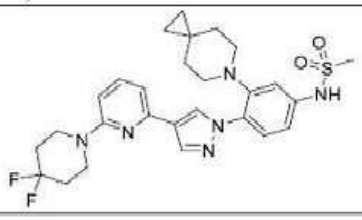
화합물 번호	구조	명칭
화합물 1		4-(6-(5-(4-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-2-일)모폴린
화합물 2		N-(4-(5-(6-모폴리노피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 3		N-(4-(5-(크로만-8-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 4		4-(6-(5-(2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-2-일)모폴린
화합물 5		N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드

[0283]

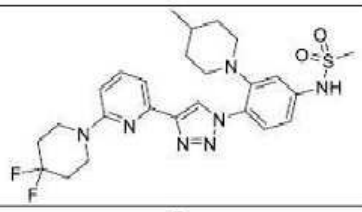
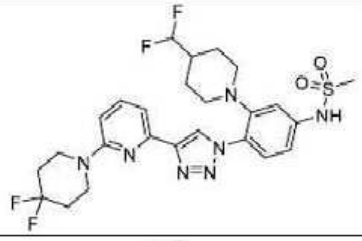
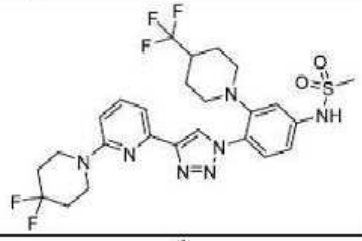
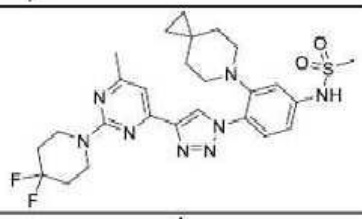
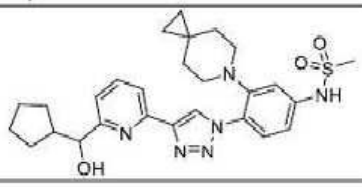
[0284]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 6		N-(4-(5-(6-메틸-2-모폴리노피리미딘-4-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 7		에틸 2-(N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)설파모일)아세테이트
화합물 8		N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 9		N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 10		N-(4-(5-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 11		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드

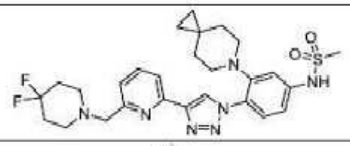
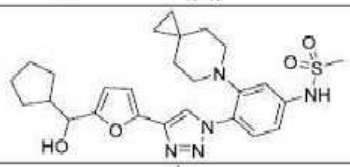
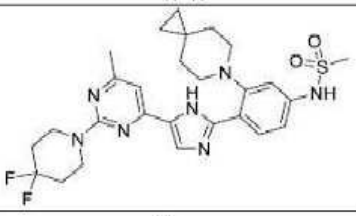
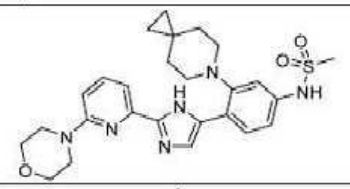
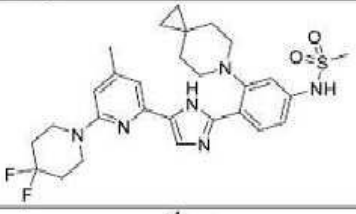
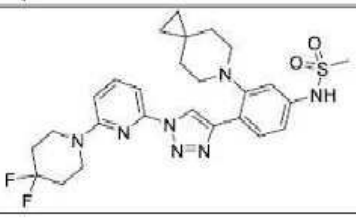
[0285]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 12		N-(tert-뷰틸)-3-(1-(4-(메틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)벤젠설폰아마이드
화합물 13		N-(4-(4-(3-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)설폰일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 14		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 15		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 16		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피롤리딘-1-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 17		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드

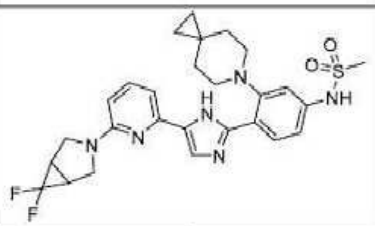
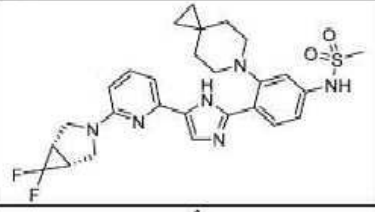
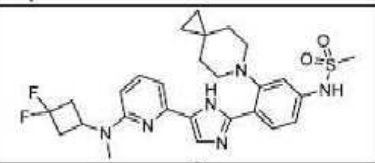
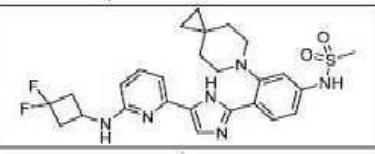
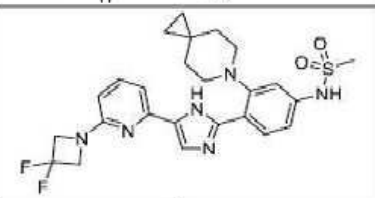
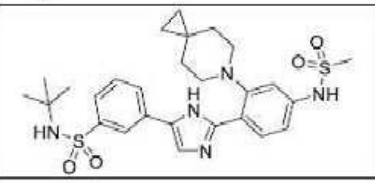
[0286]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 18		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(4-메틸피페리딘-1-일)메틸)메테인설폰아마이드
화합물 19		N-(3-(4-(다이플루오로메틸)피페리딘-1-일)-4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)벤질)메테인설폰아마이드
화합물 20		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(4-(트라이플루오로메틸)피페리딘-1-일)벤질)메테인설폰아마이드
화합물 21		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤질)메테인설폰아마이드
화합물 22		N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤질)메테인설폰아마이드

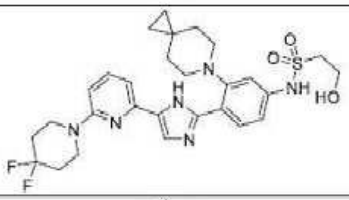
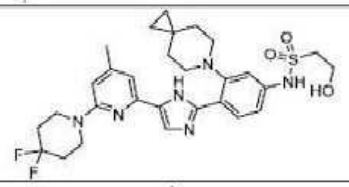
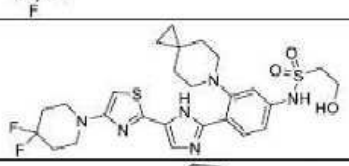
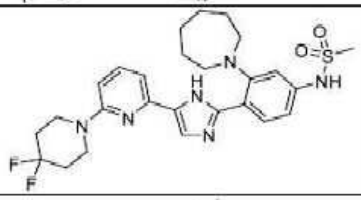
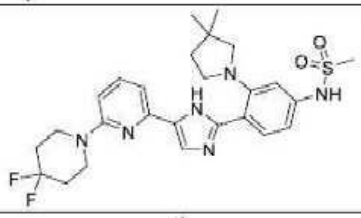
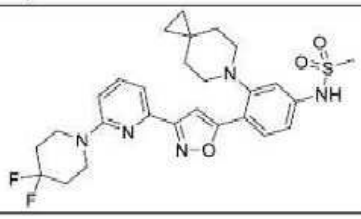
[0287]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 23		N-(4-(4-(6-((4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 25		N-(4-(4-(5-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 26		N-(4-(5-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 27		N-(4-(2-(6-로폴리노피리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 28		N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 29		N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드

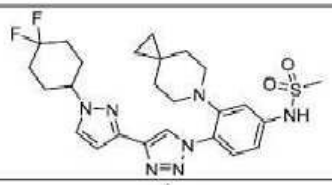
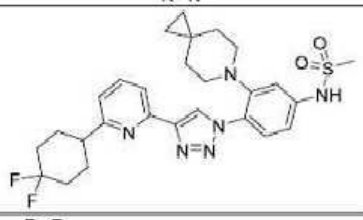
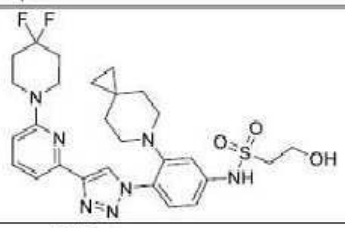
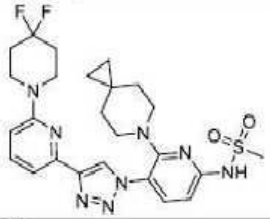
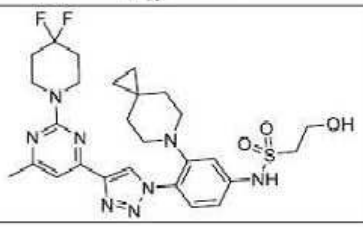
[0288]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 30		N-(4-(5-(6-(6,6-다이플루오로-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메테인설폰아마이드
화합물 30-1		N-(4-(5-(6-((1R,5S)-6,6-다이플루오로-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메테인설폰아마이드
화합물 31		N-(4-(5-(6-((3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)(메틸)아미노)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메테인설폰아마이드
화합물 32		N-(4-(5-(6-((3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)아미노)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메테인설폰아마이드
화합물 33		N-(4-(5-(6-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메테인설폰아마이드
화합물 34		N-(tert-뷰틸)-3-(2-(4-(메틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-이미다졸-5-일)벤젠설폰아마이드

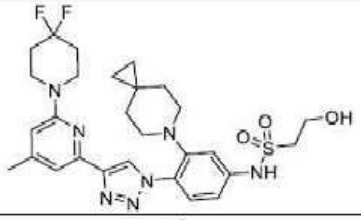
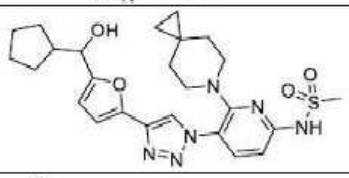
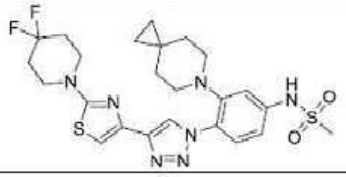
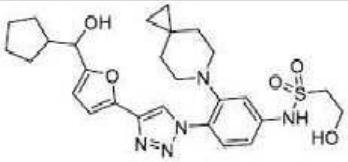
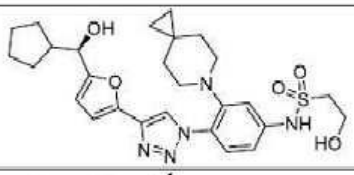
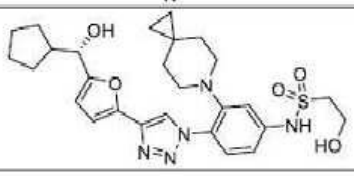
[0289]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 35		N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 36		N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 37		N-(4-(5-(4-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)티아졸-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 38		N-(3-(아제판-1-일)-4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)메닐)메테인설폰아마이드
화합물 39		N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(3,3-다이메틸피롤리딘-1-일)메닐)메테인설폰아마이드
화합물 40		N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)아이속사졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)메테인설폰아마이드

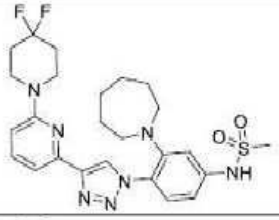
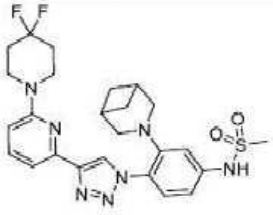
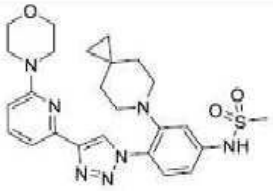
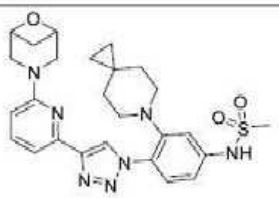
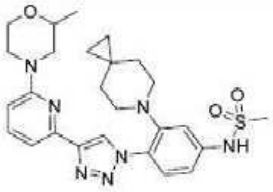
[0290]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 41		N-(4-(4-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-3-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)메테인설폰아마이드
화합물 42		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)메테인설폰아마이드
화합물 45		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 46		N-(5-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-6-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)메테인설폰아마이드
화합물 47		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

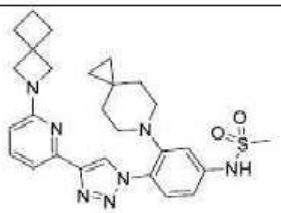
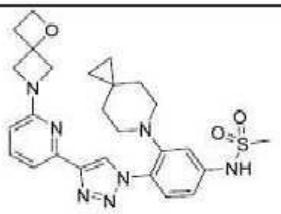
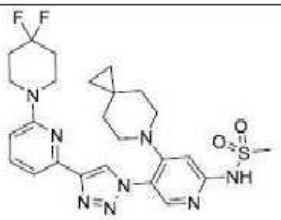
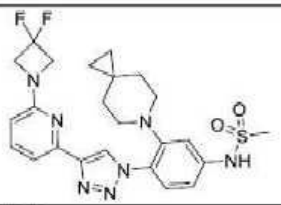
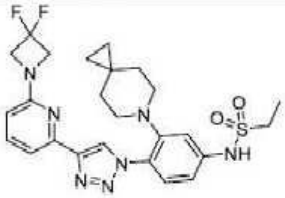
[0291]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 48		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 49		N-(5-(4-(5-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-6-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)메테인설폰아마이드
화합물 50		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 51		N-(4-(4-(5-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
(R)-화합물 51		(R)-N-(4-(4-(5-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
(S)-화합물 51		(S)-N-(4-(4-(5-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

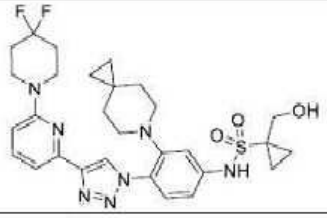
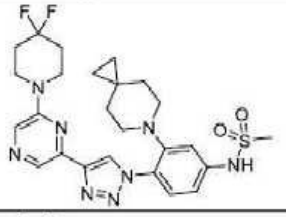
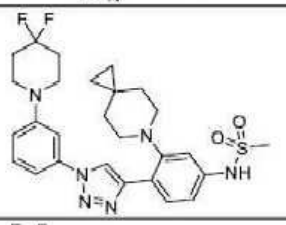
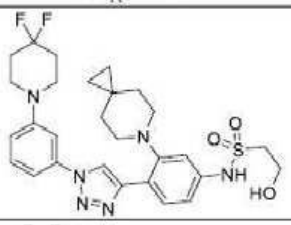
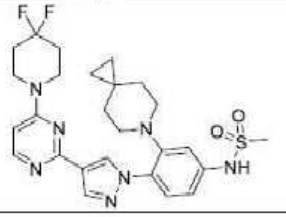
[0292]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 52		N-(3-(아제판-1-일)-4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 53		N-(3-(3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 54		N-(4-(4-(6-로폴리노피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 55		N-(4-(4-(6-(6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 56		N-(4-(4-(6-(2-메틸모폴리노)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드

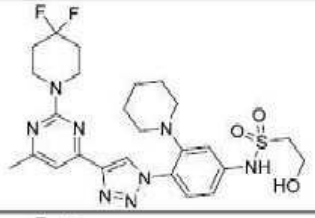
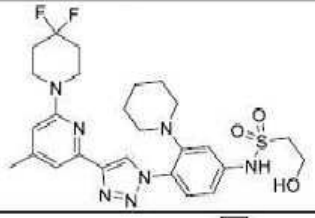
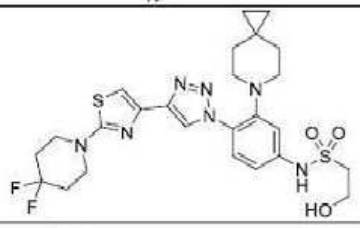
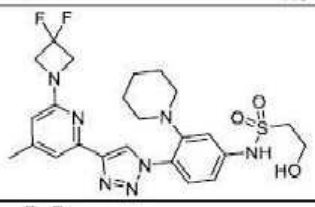
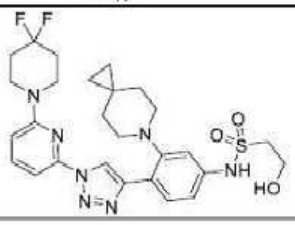
[0293]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 57		N-(4-(4-(6-(2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 58		N-(4-(4-(6-(1-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 59		N-(5-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)메테인설폰아마이드
화합물 60		N-(4-(4-(6-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 61		N-(4-(4-(6-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드

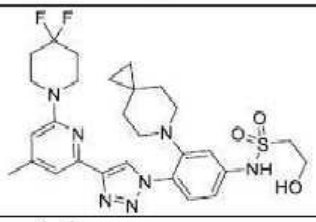
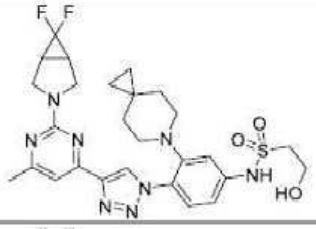
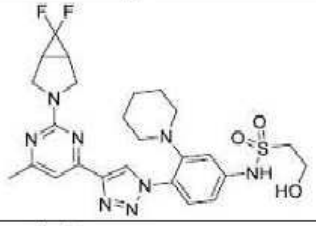
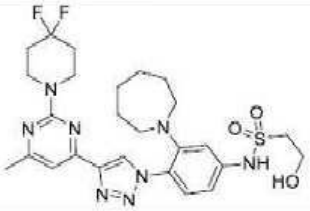
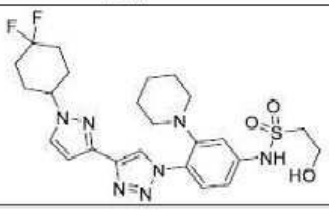
[0294]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 62		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인-1-설폰아마이드
화합물 63		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 64		N-(4-(1-(3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 65		N-(4-(1-(3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 66		N-(4-(4-(4-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드

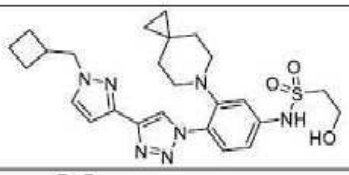
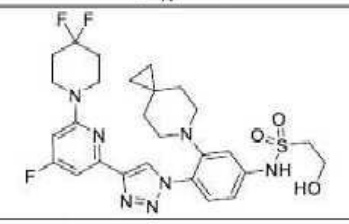
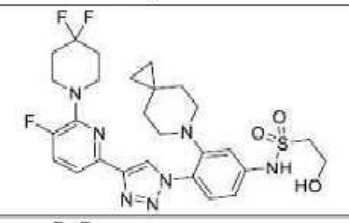
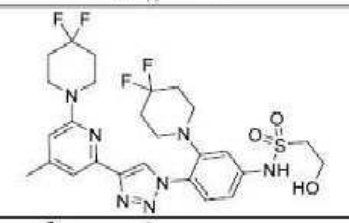
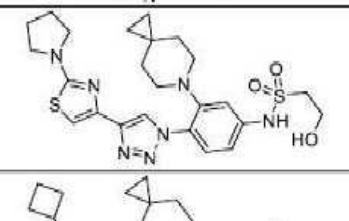
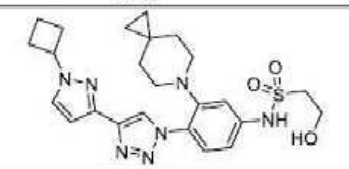
[0295]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 67		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 68		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 69		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 70		N-(4-(4-(6-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 71		N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

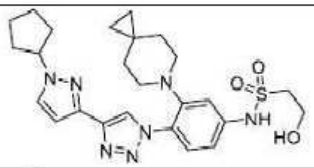
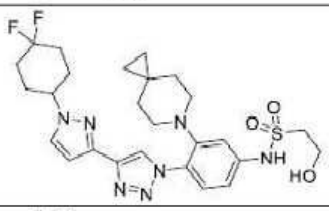
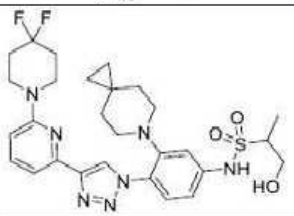
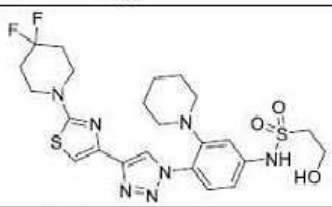
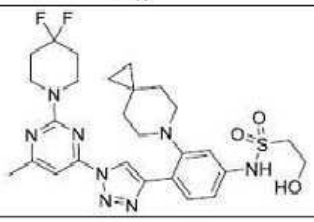
[0296]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 72		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 73		N-(4-(4-(2-(6,6-다이플루오로-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 74		N-(4-(4-(2-(6,6-다이플루오로-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 75		N-(3-(아제판-1-일)-4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 76		N-(4-(4-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-3-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

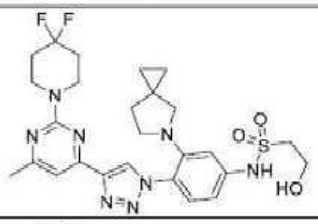
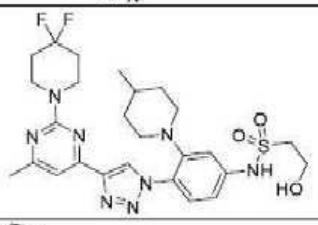
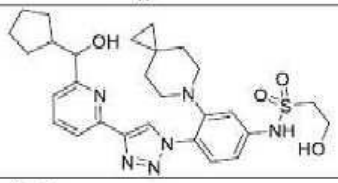
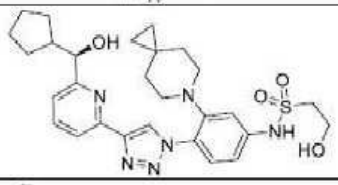
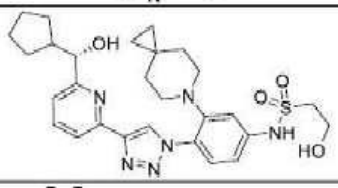
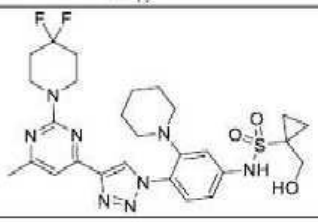
[0297]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 77		N-(4-(4-(1-(사이클로뷰틸메틸)-1H-피라졸-3-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 78		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 79		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 80		N-(3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 81		2-하이드록시-N-(4-(4-(2-(피롤리딘-1-일)티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)에테인-1-설폰아마이드
화합물 82		N-(4-(4-(1-사이클로뷰틸-1H-피라졸-3-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

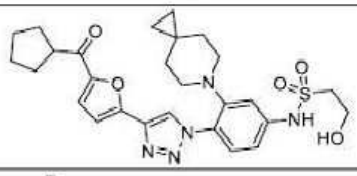
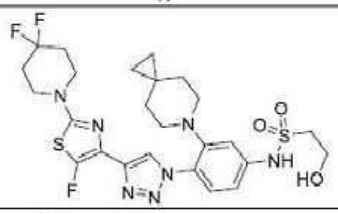
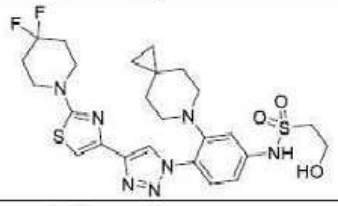
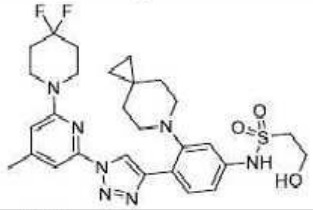
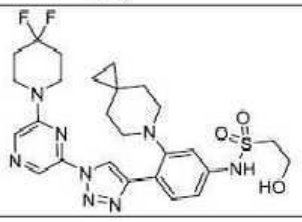
[0298]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 83		N-(4-(4-(1-사이클로펜틸-1H-피라졸-3-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 84		N-(4-(4-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-3-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 85		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1-하이드록시프로페인-2-설폰아마이드
화합물 86		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 87		N-(4-(1-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

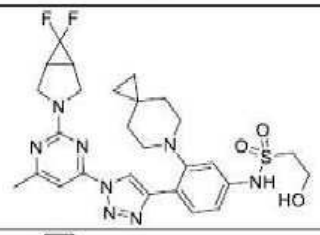
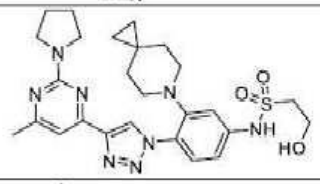
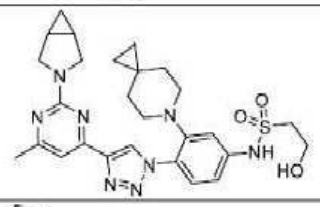
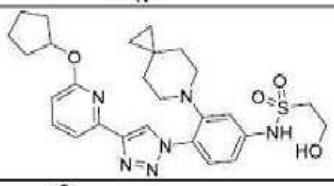
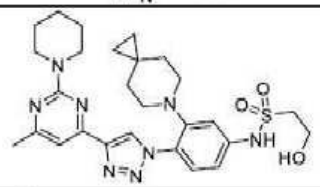
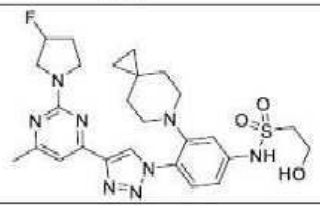
[0299]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 88		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 89		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(4-메틸피페리딘-1-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 90		N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
(R)-화합물 90		(R)-N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
(S)-화합물 90		(S)-N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 91		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)메닐)-1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인-1-설폰아마이드

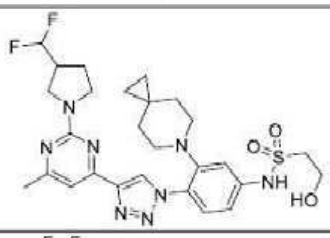
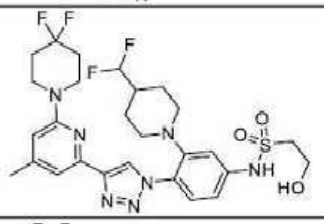
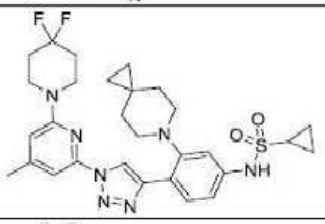
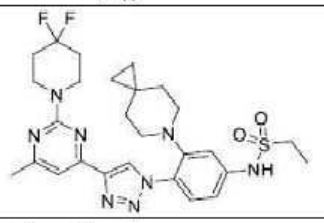
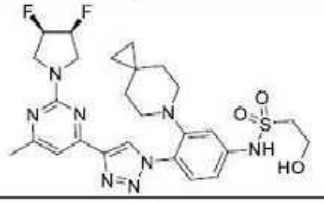
[0300]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 92		N-(4-(4-(5-(사이클로펜테인카보닐)퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 93		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 94		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 95		N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 96		N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

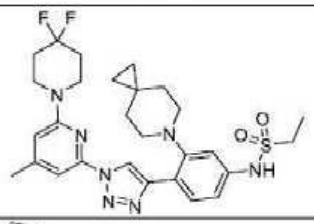
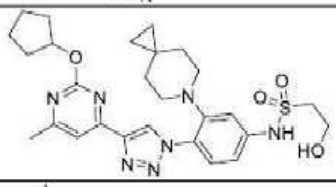
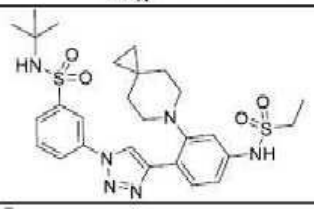
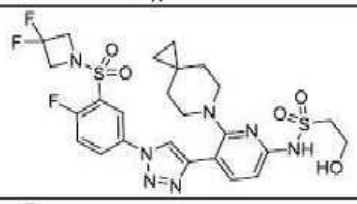
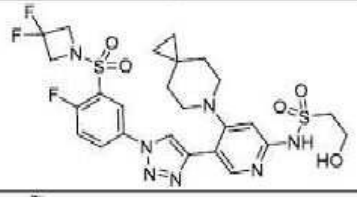
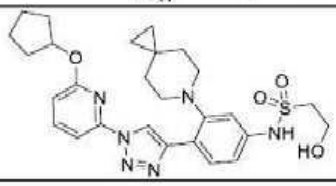
[0301]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 97		N-(4-(1-(2-(6,6-다이플루오로-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 98		2-하이드록시-N-(4-(4-(6-메틸-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)에테인-1-설폰아마이드
화합물 99		N-(4-(4-(2-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 100		N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 101		2-하이드록시-N-(4-(4-(6-메틸-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)에테인-1-설폰아마이드
화합물 102		N-(4-(4-(2-(3-플루오로피롤리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메틸)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

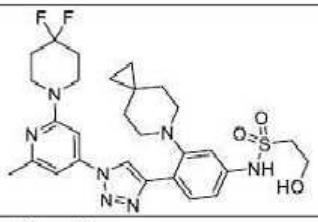
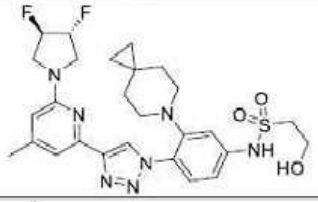
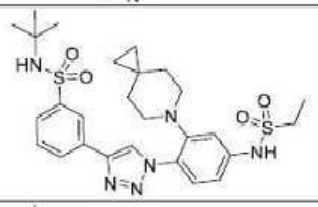
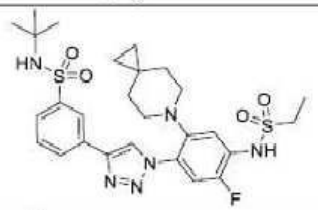
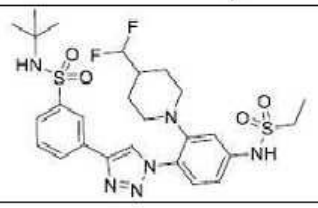
[0302]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 103		N-(4-(4-(2-(3-(다이플루오로메틸)피롤리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 104		N-(3-(4-(다이플루오로메틸)피페리딘-1-일)-4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 105		N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)사이클로프로페인설폰아마이드
화합물 106		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드
화합물 107		N-(4-(4-(2-((3S,4R)-3,4-다이플루오로피롤리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

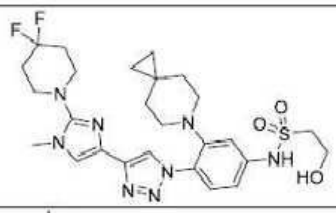
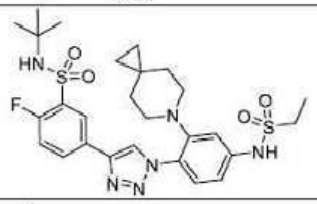
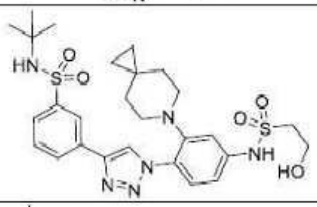
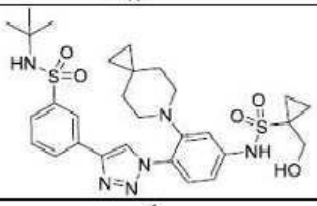
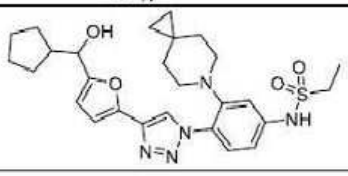
[0303]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 108		N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)에테인설폰아마이드
화합물 109		N-(4-(4-(2-(사이클로펜틸옥시)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 110		N-(tert-뷰틸)-3-(4-(4-(에틴설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)벤젠설폰아마이드
화합물 111		N-(5-(1-(3-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)설폰일)-4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-6-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 112		N-(5-(1-(3-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)설폰일)-4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 113		N-(4-(1-(6-(사이클로펜틸옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

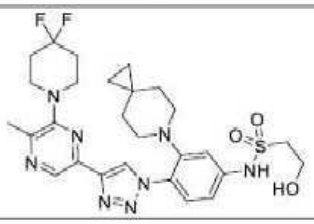
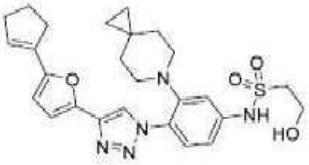
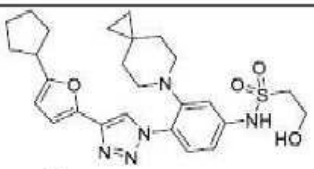
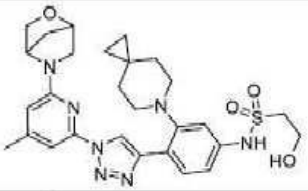
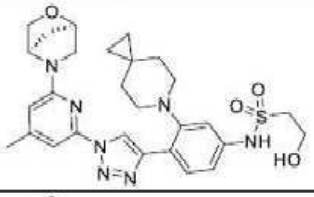
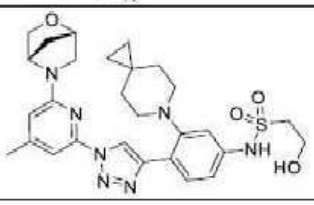
[0304]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 114		N-(4-(1-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 115		N-(4-(4-(6-((3R,4R)-3,4-다이플루오로피롤리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 116		N-(tert-뷰틸)-3-(1-(4-(에틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)벤젠설폰아마이드
화합물 117		N-(tert-뷰틸)-3-(1-(4-(에틸설폰아미도)-5-플루오로-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)벤젠설폰아마이드
화합물 118		N-(tert-뷰틸)-3-(1-(2-(4-(다이플루오로메틸)피페리딘-1-일)-4-(에틸설폰아미도)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)벤젠설폰아마이드

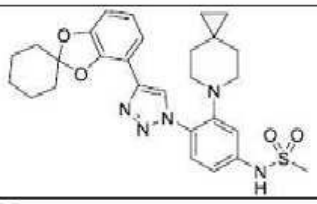
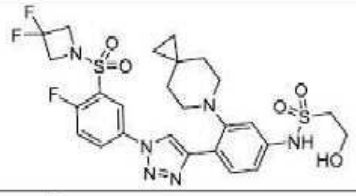
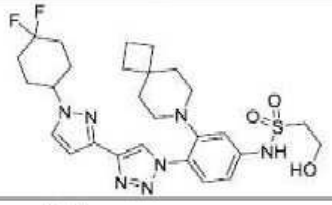
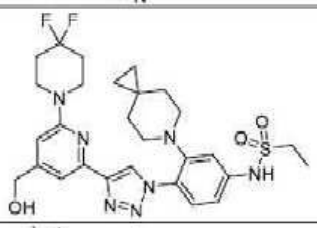
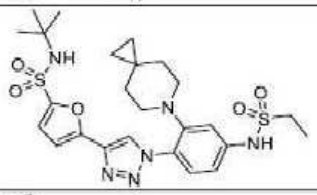
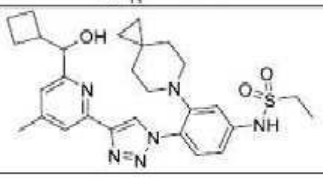
[0305]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 119		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 120		N-(tert-뷰틸)-5-(1-(4-(에틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-2-플루오로벤젠설폰아마이드
화합물 121		N-(tert-뷰틸)-3-(1-(4-((2-하이드록시에틸)설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)벤젠설폰아마이드
화합물 122		N-(tert-뷰틸)-3-(1-(4-((1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인)-1-설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)벤젠설폰아마이드
화합물 123		N-(4-(4-(5-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드

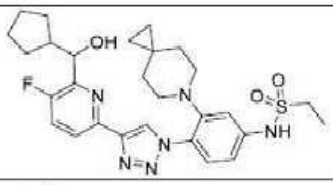
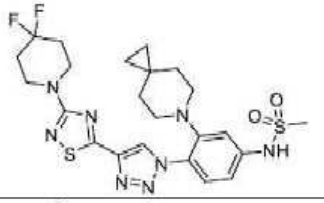
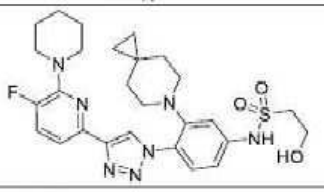
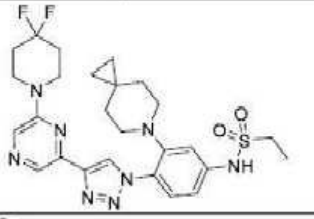
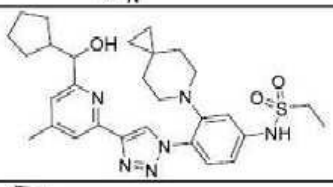
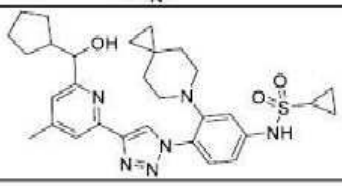
[0306]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 124		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-메틸피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 125		N-(4-(4-(5-(사이클로펜트-1-엔-1-일)퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 126		N-(4-(4-(5-사이클로펜틸퓨란-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 127		N-(4-(1-(6-(2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
(1R,4R)-화합물 127		N-(4-(1-(6-((1R,4R)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
(1S,4S)-화합물 127		N-(4-(1-(6-((1S,4S)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

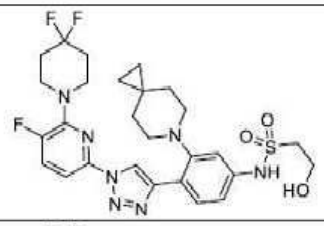
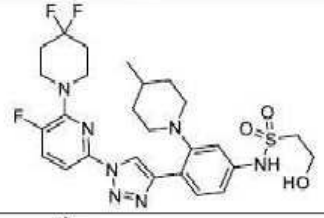
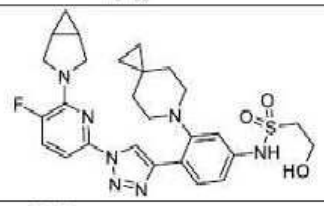
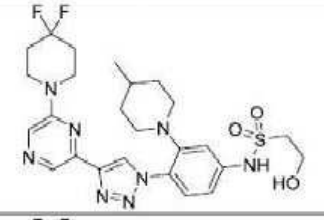
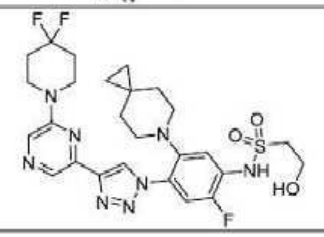
[0307]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 128		N-(3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-(4-(스피로[벤조[d][1,3]다이옥솔-2,1'-사이클로헥산]-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 129		N-(4-(1-(3-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)설폰일)-4-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 130		N-(4-(4-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-3-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(7-아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 131		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드
화합물 132		N-(tert-뷰틸)-5-(1-(4-(에틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)퓨란-2-설폰아마이드
화합물 133		N-(4-(4-(6-(사이클로뷰틸(하이드록시)메틸)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드

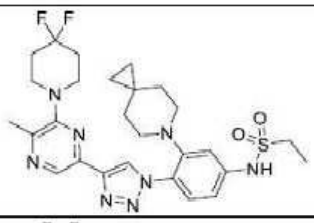
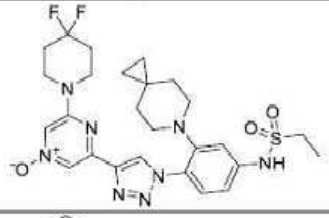
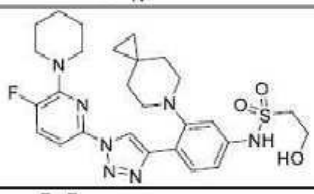
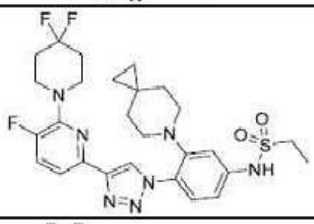
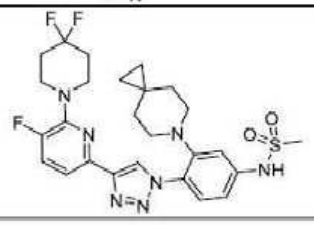
[0308]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 134		N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드
화합물 135		N-(4-(4-(3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-1,2,4-티아다이아졸-5-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드
화합물 136		N-(4-(4-(5-플루오로-6-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 137		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드
화합물 138		N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드
화합물 139		N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)-4-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)사이클로프로페인설폰아마이드

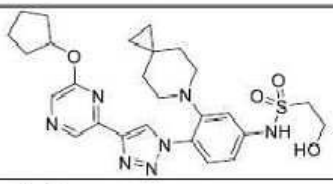
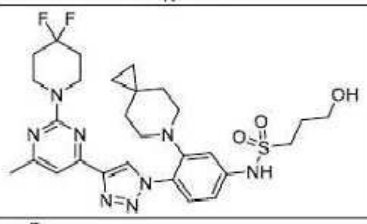
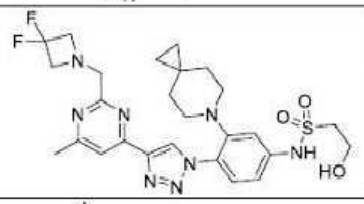
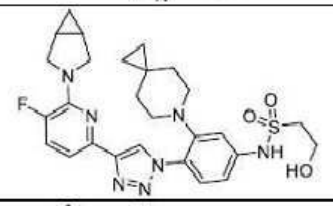
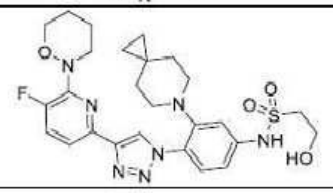
[0309]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 140		N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 141		N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(4-메틸피페리딘-1-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 142		N-(4-(1-(6-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 143		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(4-메틸피페리딘-1-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 144		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-2-플루오로-5-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)메닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

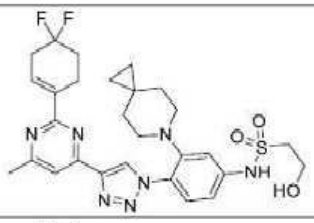
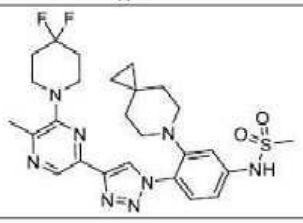
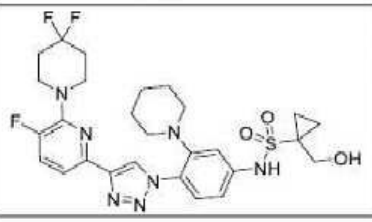
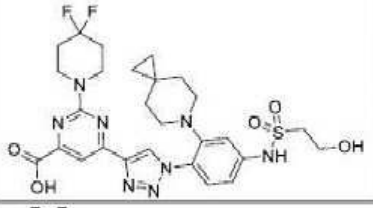
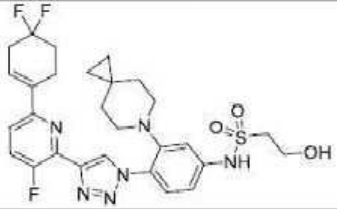
[0310]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 145		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-메틸피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드
화합물 146		3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-(1-(4-(에틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)피라진 1-옥사이드
화합물 147		N-(4-(1-(5-플루오로-6-(피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 148		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드
화합물 149		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드

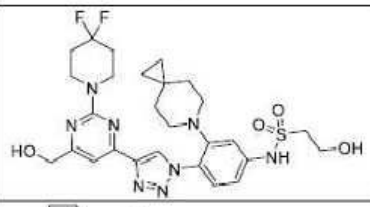
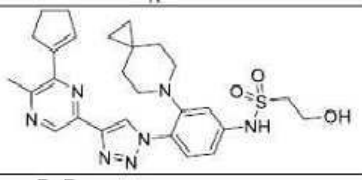
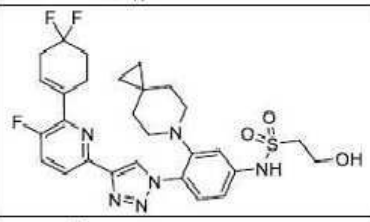
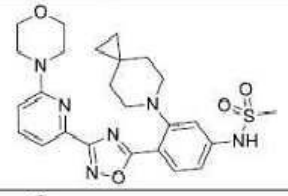
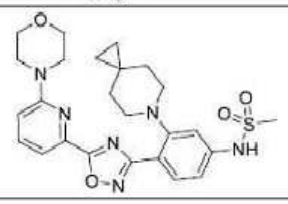
[0311]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 150		N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸옥시)피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 151		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-3-하이드록시프로페인-1-설폰아마이드
화합물 152		N-(4-(4-(2-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)메틸)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 153		N-(4-(4-(6-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 154		N-(4-(4-(5-플루오로-6-(1,2-옥사지난-2-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

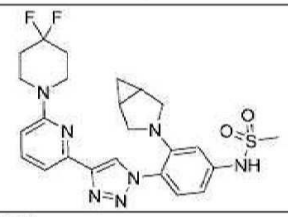
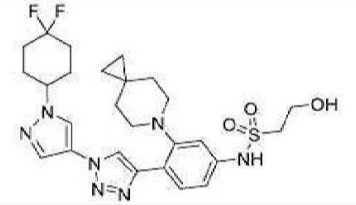
[0312]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 155		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 156		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-메틸피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 157		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(피페리딘-1-일)페닐)-1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인-1-설폰아마이드
화합물 158		2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-(1-(4-((2-하이드록시에틸)설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)피리미딘-4-카복실산
화합물 159		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

[0313]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 160		N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-(하이드록시메틸)피리미딘-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 161		N-(4-(4-(6-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-5-메틸피라진-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 162		N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드
화합물 163		N-(4-(3-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 164		N-(4-(5-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드

[0314]

화합물 번호	구조	명칭
화합물 165		N-(3-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)메테인설폰아마이드
화합물 166		N-(4-(1-(1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드

[0315] 일부 변형에서, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 이들의 임의의 변형 또는 **표 1**의 화합물과 같은 본 명세서에 기재된 임의의 화합물은 중수소화될 수 있다(예를 들어, 수소 원자는 중수소 원자로 대체된다). 이러한 변형 중 일부에서, 화합물은 단일 부위에서 중수소화된다. 다른 변형에서, 화합물은 여러 부위에서 중수소화된다. 중수소화된 화합물은 해당 비중수소화 화합물을 제조하는 것과 유사한 방식으로 중수소화된 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 수소 원자는 또한 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 중수소 원자로 대체될 수 있다.

[0316] 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)과 같은 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 구조식으로 표현된 구조뿐만 아니라 소정의 변형 또는 형태를 갖는 화합물을 나타내기 위한 것이다. 특히, 본 명세서에 주어진 임의

의 화학식의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 상이한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 일반식의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체 및 이들의 임의의 비의 혼합물이 화학식의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 따라서, 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 라세미체, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분입체이성질체 형태, 하나 이상의 아트로프이성질체 형태 및 이들의 임의의 비의 혼합물을 나타내기 위한 것이다. 또한, 소정의 구조는 기하이성질체(즉, 시스 및 트랜스 이성질체), 호변이성질체 또는 아트로프이성질체로 존재할 수 있다. 추가적으로, 본 명세서에 주어진 임의의 화학식은 또한 이러한 화합물의 수화물, 용매화물 및 비정질 및 다형체 형태 및 이들의 혼합물 중 어느 하나를 지칭하기 위한 것이며, 이러한 형태가 명시적으로 나열되지 않은 경우에도 마찬가지이다. 일부 실시형태에서, 용매는 물이고, 용매화물은 수화물이다.

[0317] 중간체 및 최종 화합물을 포함한 본 명세서에 설명된 화합물의 대표적인 예는 표 및 본 명세서의 다른 곳에 나타나 있다. 본 명세서에 설명된 방법에서, 해당되는 경우, 단리되어 개체에게 투여될 수 있는 중간체 화합물을 포함한 임의의 화합물이 일 양태에서 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0318] 본 명세서에 묘사된 화합물은 염이 묘사되어 있지 않더라도 염으로 존재할 수 있으며, 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법은 본 명세서에 묘사된 화합물의 모든 염 및 용매화물뿐만 아니라 당업자가 잘 알고 있는 바와 같이 화합물의 비염 및 비용매화물 형태를 포괄하는 것으로 이해된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물의 염은 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0319] 한 변형에서, 본 명세서의 화합물은 개체에게 투여하기 위해 제조된 합성 화합물이다. 또 다른 변형에서, 실질적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 또 다른 변형에서, 본 명세서에 설명된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또 다른 변형에서, 화합물을 투여하는 방법이 제공된다. 정제된 형태, 약제학적 조성물 및 화합물의 투여 방법은 본 명세서에 설명된 임의의 화합물 또는 이의 형태에 적합하다.

[0320] 본 명세서에 제공된 V, W, X, Y, Z, 고리 A, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, R^{A1}, R^{A2}, B^1, B^2, R^B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11}, R^{a12}, R^{a13}, R^{a14}, R^{a15}, R^{a16}, R^{a17}, R^{a18}, R^{a19}, R^{a20}, R^{1a1}, R^{1a2}, R^{b1}, R^{b2}, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{c4}, R^{c5}, R^{c6}, R^{c7}, R^{c8}, R^{c9}, R^{c10}, R^{c11}, R^{c12}, R^{c13} 또는 R^{d1}의 임의의 변형 또는 실시형태는 개별적으로 그리고 구체적으로 기술된 것처럼 V, W, X, Y, Z, 고리 A, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, R^{A1}, R^{A2}, B^1, B^2, R^B, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{a6}, R^{a7}, R^{a8}, R^{a9}, R^{a10}, R^{a11}, R^{a12}, R^{a13}, R^{a14}, R^{a15}, R^{a16}, R^{a17}, R^{a18}, R^{a19}, R^{a20}, R^{1a1}, R^{1a2}, R^{b1}, R^{b2}, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{c4}, R^{c5}, R^{c6}, R^{c7}, R^{c8}, R^{c9}, R^{c10}, R^{c11}, R^{c12}, R^{c13} 또는 R^{d1}의 모든 다른 변형 또는 실시형태와 조합될 수 있다.

[0321] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 임의의 변수가 화학식에서 1회 초과하여 나타날 때, 각 발생에서의 정의는 모든 다른 발생에서의 정의와 독립적이다.

[0322] 표 1을 포함하여 본 명세서에 제공된 화합물 명칭은 문헌[Chemaxon Marvin Structure to Name 20 or ChemDraw Professional 21]에 제공되어 있다. 당업자라면 화합물이 다양한 일반적으로 인정되는 명명 체계 및 기호를 사용하여 명명되거나 식별될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예로서, 화합물은 일반명, 체계명 또는 비체계명으로 명명되거나 식별될 수 있다. 화학 분야에서 일반적으로 인정되는 명명 체계 및 기호는, 예를 들어, Chemical Abstract Service(CAS), ChemBioDraw Ultra 및 International Union of Pure and Applied Chemistry(IUPAC)를 포함한다.

[0323] **조성물**

[0324] 또한, 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물 및 하나 이상의 추가적인 의약제(medicinal agent), 약제(pharmaceutical agent), 보조제, 담체, 부형제 등을 포함하는 약제학적 조성물과 같은 조성물이 제공된다. 적합한 의약제 및 약제는 본 명세서에 기재된 것들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 보조제 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 화학적 개체를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 예는 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 활석, 셀룰로스, 소듐 크로스카멜로스, 글루코스, 젤라틴, 수크로스 및 마그네슘 카보네이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 같은 조성물이 제공된다.

[0325] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 조성물이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물의 제조에 사용될 수 있는 합성 중간체를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 조성물은 임의의 다른 적합한 활성제 또는 비활성제를 포함할 수 있다.

[0326] 본 명세서에 기재된 임의의 조성물은 멸균 상태일 수 있거나 멸균된 성분을 포함할 수 있다. 멸균은 당업계에 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 조성물은 실질적으로 순수한 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다.

[0327] 또한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 및 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 조성물을 사용하기 위한 지침을 포함하는 패키징된 약제학적 조성물이 제공된다.

[0328] **사용 방법**

[0329] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 화합물은 KIF18A의 저해제이다. 일 양태에서, 본 명세서의 화합물 및 약제학적 조성물은 KIF18A를 저해하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 명세서의 화합물 및 약제학적 조성물은 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0330] KIF18A에 대한 본 명세서에 기재된 화합물의 저해 활성은 미세소관의 존재하에서의 ATP 가수분해의 저해를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 방법에 의해 결정되고 측정될 수 있다(Hackney D.D., Jiang W. (2001) Assays for Kinesin Microtubule-Stimulated ATPase Activity. In: Vernos I. (eds) Kinesin Protocols. Methods in Molecular Biology™, vol 164. Humana Press. https://doi.org/10.1385/1-59259-069-1:65).

[0331] 일 양태에서, 세포를 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, KIF18A를 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 세포를 유효량의 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, KIF18A를 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 세포를 유효량의 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, KIF18A를 저해하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 전술한 실시형태의 한 변형에서, 세포는 시험관내에서 접촉된다. 전술한 실시형태의 다른 변형에서, 세포는 생체내에서 접촉된다.

[0332] 또 다른 양태에서, 본 명세서의 화합물 및 약제학적 조성물은 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. 예방적 방식으로 사용되는 경우, 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물은 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 개체에서 질환 또는 장애가 발생하는 것을 예방하거나 발생할 수 있는 질환 또는 장애의 정도를 완화시킬 수 있다.

[0333] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 화합물 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0334] 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 KIF18A에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 암이다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 조절되지 않는 세포 성장, 비정상적인 세포 주기 조절, 중심체 이상(구조적 및 또는 수적 단편화), 고형 종양, 조혈암 및 과증식성 장애, 예컨대, 갑상선 과형성(특히 그레이브스병) 및 낭종(예컨대, 다낭성 난소 증후군(슈타인-레벤탈 증후군)의 특징인 난소 기질의 과혈관성)을 포함한 세포 증식 장애이다. 암종과 같은 고형 종양 및 혈액 유래 종양은 항문, 방광, 유방, 결장, 소장, 충수, 신장, 신우, 요관, 요로상피, 간, 폐(편평세포 및 소세포 폐암 포함), 흉막, 식도, 두경부, 비인두, 구인두, 하인두, 구강, 후두, 담관, 담낭, 난소, 고환, 생식세포, 자궁, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 타액선 및 피부(편평세포 암종 포함)의 암, 림프 계열의 조혈성 종양(백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포

림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 유모세포 림프종 및 버킷 림프종 포함), 골수 계열의 조혈성 종양(급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병 포함), 임의의 계열의 조혈성 종양, 골수종, 중간엽 기원의 종양(섬유육종 및 횡문근육종 및, 예를 들어, 연조직 및 뼈의 기타 육종 포함), 중추 및 말초 신경계의 종양(성상세포종, 신경아세포종, 신경교종 및 신경초종 포함), 신경내분비 기원의 종양, 내분비 기원의 종양, 소세포 종양, 알려지지 않은 원발성 종양, 기타 종양(망막아세포종, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각질극세포종, 갑상선 소포암, 유잉 육종, 카포시 육종 포함) 및 종양 유발성 흉막 또는 심막 삼출액 및 악성 복수와 같은 암의 존재 또는 진행의 결과인 기타 암 관련 장애를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0335] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 화학적 개체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 또한, 대상체에서 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 본 명세서에 제공된다.

[0336] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 또한, 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 (I), 화학식 (II), 화학식 (III)의 화합물 또는 **표 1**의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 본 명세서에 제공된다.

[0337] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, KIF18A에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0338] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 암은 항문, 방광, 유방, 결장, 소장, 충수, 신장, 신우, 요관, 요로상피, 간, 폐, 흉막, 식도, 두경부, 비인두, 구인두, 하인두, 구강, 후두, 담관, 담낭, 난소, 고환, 생식세포, 자궁, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 타액선 또는 피부의 암종, 암, 림프계열의 조혈성 종양, 골수 계열의 조혈성 종양, 임의의 계열의 조혈성 종양, 골수종, 육종을 포함한 중간엽 기원의 종양, 중추 및 말초 신경계의 종양, 신경내분비 기원의 종양, 내분비 기원의 종양, 소세포 종양, 알려지지 않은 원발성 종양, 망막아세포종, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종을 포함한 기타 종양 및 암의 존재 또는 진행의 결과인 기타 암 관련 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0339] **투여량**

[0340] 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물 및 조성물은 치료학적으로 유효한 투여량, 예를 들어, 질환 상태에 대한 치료를 제공하는 데 충분한 투여량으로 투여된다. 본 명세서에 기재된 화학적 개체에 대한 인간의 투여량 수준은 아직 최적화되지 않았지만, 일반적으로, 약 0.01 내지 100 ㎎/㎏ 체중; 일부 실시형태에서 약 0.05 내지 10.0 ㎎/㎏ 체중, 일부 실시형태에서 약 0.10 내지 1.4 ㎎/㎏ 체중의 일일 용량 범위이다. 따라서, 70㎏의 사람에게 투여하는 경우, 일부 실시형태에서, 투여량 범위는 하루에 약 0.7 내지 7000㎎; 일부 실시형태에서 하루에 약 3.5 내지 700.0㎎, 일부 실시형태에서 하루에 약 7 내지 100.0㎎일 수 있다. 투여되는 화학적 개체의 양은, 예를 들어, 치료 중인 대상체 및 질환 상태, 증상의 중증도, 투여 방식 및 스케줄 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 경구 투여를 위한 예시적인 투여량 범위는 하루에 약 5㎎ 내지 약 500㎎이고, 정맥내 투여를 위한 예시적인 투여량은 하루에 약 5㎎ 내지 약 500㎎이며, 각각 화합물의 약동학에 따라 달라진다.

[0341] 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물 및 조성물의 투여는 경구, 설하, 피하, 비경구, 정맥내, 비강내, 국소, 경피, 복강내, 근육내, 폐내, 질, 직장 또는 안구내 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 치료제에 대한 임의의 허용되는 투여 방식을 통해 이루어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 또는 조성물은 경구로 또는 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물 또는 조성물은 경구로 투여된다.

[0342] 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 액체, 현탁액, 좌약 및 에어로졸 형태와 같은 고체, 반고체, 액체 및 에어로졸 투여 형태를 포함한다. 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물은 또한 미리 결정

된 속도로 장시간 및/또는 펄스 투여를 위해 지속 또는 제어 방출 투여 형태(예를 들어, 제어/지속 방출 알약, 데포 주사, 삼투 펌프 또는 경피(전기운반 포함) 패치 형태)로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 정확한 용량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태로 제공된다.

[0343] 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제(예를 들어, 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 활석, 셀룰로스, 소듐 크로스카멜로스, 글루코스, 젤라틴, 수크로스, 마그네슘 카보네이트)와 조합하여 투여될 수 있다. 원한다면, 약제학적 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 용해제, pH 완충제 등(예를 들어, 소듐 아세테이트, 소듐 시트레이트, 사이클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 아세테이트, 트라이에탄올아민 올리에이트)과 같은 미량의 무독성 보조 물질을 포함할 수 있다. 일반적으로, 의도된 투여 방식에 따라, 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물의 중량을 기준으로 약 0.005% 내지 95% 또는 약 0.5% 내지 50%를 포함할 것이다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 알려져 있거나 명백할 것이며; 예를 들어, 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]을 참조한다.

[0344] 일부 실시형태에서, 조성물은 알약 또는 정제의 형태를 취할 것이므로, 조성물은 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물과 함께 희석제(예를 들어, 락토스, 수크로스, 인산이칼슘), 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트) 및/또는 결합제(예를 들어, 전분, 아카시아검, 폴리바이닐피롤리딘, 젤라틴, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 다른 고체 투여 형태는 젤라틴 캡슐에 캡슐화된 분말, 마룸(marume), 용액 또는 현탁액(예를 들어, 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일 또는 트라이글리세리드 중)을 포함한다.

[0345] 액상의 약제학적으로 투여 가능한 조성물은, 예를 들어, 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물 및 선택적인 약제학적 첨가제를 담체(예를 들어, 물, 식염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등)에 용해, 분산 또는 현탁시켜 용액 또는 현탁액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액, 에멀션으로 또는 주사 전 액체에 용해 또는 현탁시키기에 적합한 고체 형태의 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 이러한 비경구 조성물에 포함된 화합물의 백분율은, 예를 들어, 화합물의 물리적 특성, 화합물의 활성 및 대상체의 필요성에 따라 달라진다. 그러나, 용액 중 0.01% 내지 10%의 활성 성분의 백분율을 사용할 수 있으며, 조성물이 고체이며 나중에 또 다른 농도로 희석되는 경우 더 높을 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 용액 중 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물을 약 0.2 내지 2% 포함할 것이다.

[0346] 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물의 약제학적 조성물은 또한 단독으로 또는 락토스와 같은 불활성 담체와 조합하여 분무기용 에어로졸 또는 용액으로 또는 흡입용 미세 분말로 호흡 기관에 투여될 수 있다. 이러한 경우, 약제학적 조성물의 입자는 50마이크론 미만, 또는 일부 실시형태에서, 10마이크론 미만의 직경을 가질 수 있다.

[0347] 또한, 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시되고/되거나 기재된 화합물 및 하나 이상의 추가적인 의약제, 약제, 보조제 등을 포함할 수 있다. 적합한 의약제 및 약제는 본 명세서에 기재된 것들을 포함한다.

[0348] **키트**

[0349] 또한, 본 명세서에 제공된 임의의 화합물 또는 약제학적 조성물을 포함하는 제조품 및 키트가 제공된다. 제조품은 라벨이 있는 용기를 포함할 수 있다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알 및 시험관을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로 형성될 수 있다. 용기는 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물을 담을 수 있다. 용기의 라벨에는 약제학적 조성물이 본 명세서에 기재된 병태를 예방, 치료 또는 억제하는 데 사용된다는 내용이 표시되어 있을 수 있으며, 또한 생체내 또는 시험관내 사용에 대한 지침도 표시되어 있을 수 있다.

[0350] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 본 명세서에 제공된다. 키트는 이를 필요로 하는 개체에서 본 명세서에 기재된 임의의 질환 또는 병태를 치료하기 위한 사용 설명서를 포함할 수 있다. 키트는 바이알, 주사기 또는 IV 백과 같은 화합물 또는 조성물의 투여에 사용될 수 있는 임의의 물질 또는 장비를 추가적으로 포함할 수 있다. 키트는 또한 멸균 패키징도 포함할 수 있다.

[0351] **병용**

[0352] 본 명세서에 기술되고/되거나 개시된 화합물 및 조성물은 단독으로 또는 전술한 장애의 치료에 유용한 다른 요법 및/또는 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0353] 본 명세서에 기술되고/되거나 개시된 화합물 및 조성물은 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태를 치료하기 위해 하나 이상의 다른 요법과 병용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태는 암이다. 일부 실시형태에서,

질환 또는 병태는 조절되지 않는 세포 성장, 비정상적인 세포 주기 조절, 중심체 이상(구조적 및 또는 수적 단편화), 고형 종양, 조혈암 및 과증식성 장애, 예컨대, 갑상선 과형성(특히 그레이브스병) 및 낭종(예컨대, 다낭성 난소 증후군(슈타인-레벤탈 증후군)의 특징인 난소 기질의 과혈관성)을 포함한 세포 증식 장애이다. 암종과 같은 고형 종양 및 혈액 유래 종양은 항문, 방광, 유방, 결장, 소장, 충수, 신장, 신우, 요관, 요로상피, 간, 폐(편평세포 및 소세포 폐암 포함), 흉막, 식도, 두경부, 비인두, 구인두, 하인두, 구강, 후두, 담관, 담낭, 난소, 고환, 생식세포, 자궁, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 타액선 및 피부(편평세포 암종 포함)의 암, 림프계열의 조혈성 종양(백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 유모세포 림프종 및 버킷 림프종 포함), 골수 계열의 조혈성 종양(급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병 포함), 임의의 계열의 조혈성 종양, 골수종, 중간엽 기원의 종양(섬유육종 및 횡문근육종 및, 예를 들어, 연조직 및 뼈의 기타 육종 포함), 중추 및 말초 신경계의 종양(성상세포종, 신경아세포종, 신경교종 및 신경초종 포함), 신경내분비 기원의 종양, 내분비 기원의 종양, 소세포 종양, 알려지지 않은 원발성 종양, 기타 종양(망막아세포종, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피증, 각질극세포종, 갑상선 소포암, 유잉 육종, 카포시 육종 포함) 및 종양 유발성 흉막 또는 심막 삼출액 및 악성 복수와 같은 암의 존재 또는 진행의 결과인 기타 암 관련 장애를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0354] **일반적인 합성 방법**

[0355] 이제 화학식 (I)의 화합물을 아래의 일반적인 제조를 위한 예시적인 합성 반응식 및 다음의 특정 실시예를 참조하여 설명할 것이다. 당업자라면 본 명세서의 다양한 화합물을 얻기 위해 궁극적으로 목적하는 치환기가 적절한 보호와 함께 또는 보호 없이 반응식을 통해 사용되어 목적하는 생성물을 얻을 수 있도록 출발 물질이 적합하게 선택될 수 있음을 알 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 목적하는 치환기 대신, 반응식 전체에 사용될 수 있으며 적절한 경우 목적하는 치환기로 대체될 수 있는 적합한 기를 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 또한, 당업자라면 보호기가 반응 조건으로부터 소정의 작용기(아미노, 카복시기 또는 측쇄기)를 보호하는 데 사용될 수 있으며, 이러한 기는 적절한 경우 표준 조건하에 제거된다는 것을 알 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 변수는 화학식 (I)에 대해 위에 언급된 정의와 같다.

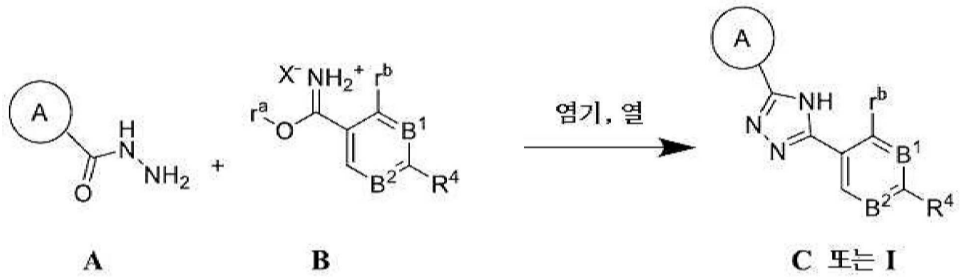
[0356] 화합물의 특정 거울상이성질체를 얻는 것이 바람직한 경우, 이는 거울상이성질체를 분리 또는 분할시키기 위한 임의의 적합한 통상적인 절차를 사용하여 해당 거울상이성질체의 혼합물로부터 달성될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 부분입체이성질체 유도체는 거울상이성질체의 혼합물, 예를 들어, 라세미체 및 적절한 카이랄 화합물의 반응에 의해 생성될 수 있다. 그런 다음, 부분입체이성질체는 임의의 편리한 수단, 예를 들어, 결정화에 의해 분리되고 목적하는 거울상이성질체가 회수될 수 있다. 또 다른 분리 방법에서, 라세미체는 카이랄 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 분리될 수 있다. 대안적으로, 원하는 경우, 특정 거울상이성질체는 설명된 방법 중 하나에서 적절한 카이랄 중간체를 사용하여 얻을 수 있다.

[0357] 크로마토그래피, 재결정화 및 다른 통상적인 분리 절차도 특정 화합물의 이성질체를 얻거나 그렇지 않으면 반응 생성물을 정제하는 것이 필요한 중간체 또는 최종 생성물에 함께 사용될 수 있다.

[0358] 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하는 일반적인 방법은 아래에 예시된 방법에 묘사되어 있다. 본 명세서에 제공된 반응식에서 가변기(variable group)는 화학식 (I) 또는 이의 임의의 변형에 대해 정의된다. 본 명세서에 기재된 다른 화합물은 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0359] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 반응식 1, 반응식 2, 반응식 3, 반응식 4, 반응식 5, 반응식 6, 반응식 7, 반응식 8 및/또는 반응식 9에 따라 합성될 수 있다. 아래 반응식 1 내지 9에 나타낸 바와 같은 고리 A, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, V, W, X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, B^1, B^2, R^{a1} 내지 R^{a20} 및 R^{c1} 내지 R^{c13}은 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

[0360] **반응식 1**

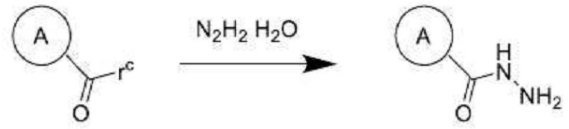


A **B** **C 또는 I**

[0361]

[0362] **반응식 1**은 Y가 "NH"이고 X 및 Z가 둘 다 "N"인 경우, 화학식 **I**의 화합물의 합성을 위한 예시적인 경로를 개략적으로 설명한다. 아실하이드라진(**A**)은 iPr_2NEt와 같은 적절한 염기와 이미데이트 에스터(**B**)와 함께 가열되어 축합 반응이 일어나 1,2,4-트라이아졸 생성물을 제공할 수 있다. 라디칼 r^b는 R^3에 대해 정의된 기 중 하나일 수 있으며, 화학식 **I**의 화합물이 직접 생성된다. 대안적으로, r^b는 할로겐일 수 있으며, 이 경우, 중간체(**C**)가 얻어진다.

[0363] **반응식 2**

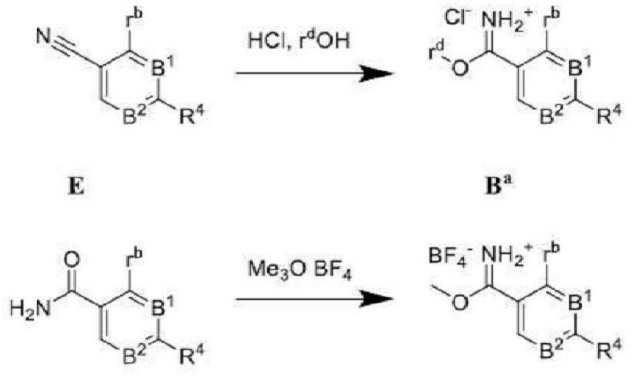


D **A**

[0364]

[0365] 아실 하이드라진(**A**)은 전구체(**D**)로부터 제조될 수 있으며, 이는 **반응식 2**에 개략된 바와 같이 에스터(r^c = O-알킬), 활성화된 클로라이드(r^c = Cl) 또는 카복실산(r^c = OH)일 수 있다. **D**가 에스터인 경우, **A**는 알코올 용매에서 과량의 하이드라진 수화물과 함께 **D**를 가열함으로써 제조될 수 있다. **D**가 산 염화물인 경우, **A**는 과량의 하이드라진 수화물과 iPr_2NEt와 같은 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있거나, **A**는 Boc-하이드라진과 같은 보호된 하이드라진과 반응시킨 다음, 예컨대, 산을 사용한 처리에 의해 탈보호시킴으로써 제조될 수 있다. **D**가 카복실산인 경우, **D**는, 예를 들어, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 또는 다이아이소프로필카보다이이미드와 같은 카보다이이미드 및 4-다이메틸아미노피리딘, 하이드록시벤조트라이아졸 또는 펜타플루오로페놀과 같은 활성화기로 활성화될 수 있다. 현장에서(in-situ) 생성된 아실 전이 시약을 하이드라진 수화물로 처리하면 **A**가 제공된다.

[0366] **반응식 3**



E **B^a**

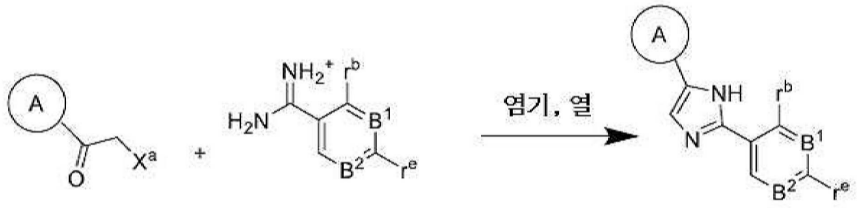
F **B^b**

[0367]

[0368] 이미데이트 에스터(**B**)는 **반응식 3**에 개략된 경로에 의해 제조될 수 있다. 나이트릴 화합물(**E**)은 HCl과 거의 화학량론적 양의 알킬 알코올인 r^dOH(여기서, r^d는 알킬임)를 반응하여 이미데이트 에스터(B^a)를 염산염으로 제공

할 수 있다. 아마이드(**F**)는 메르바인염($Me_3O\ BF_4$)과 반응하여 메틸 이미데이트(B^b)를 테트라플루오로보레이트염으로 제공할 수 있다.

[0369] **반응식 4**

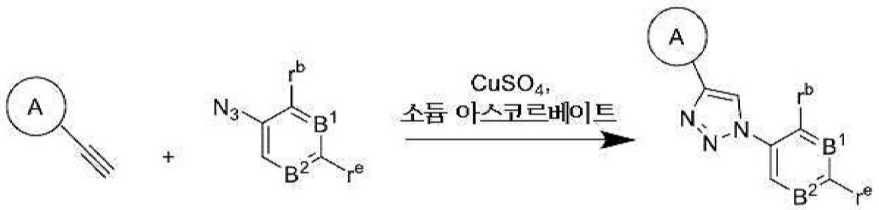


G **H** **J 또는 I**

[0370]

[0371] **반응식 4**는 Y가 "NH"이고 Z가 "N"인 경우, 화학식 **I**의 화합물의 합성을 위한 예시적인 경로를 개략적으로 설명한다. X^a가 할로겐인 2-할로케톤(**G**)은 아미딘(**B**)과 iPr_2NEt와 같은 산 제거제(acid scavenger)와 함께 가열되어 이미다졸 생성물을 제공할 수 있다. r^b가 R^3에 정의된 기 중 하나이고 r^e가 R^4에 정의된 기 중 하나인 경우, 화학식 **I**의 화합물이 직접 생성된다. 대안적으로, r^b는 할로겐일 수 있고/있거나 r^e는 나이트로기일 수 있고, 이 경우, 중간체(**J**)가 얻어진다.

[0372] **반응식 5**



K **L** **M 또는 I**

[0373]

[0374] **반응식 5**는 Y가 "CH"이고 X, Z 및 W가 "N"인 경우, 화학식 **I**의 화합물의 합성을 개략적으로 설명한다. 알카인(**K**)과 아자이드(**L**)는 $CuSO_4$와 같은 구리 시약 및 소듐 아스코르베이트와 반응하여 1,2,3-트라이아졸(**M**)을 제공할 수 있다. r^b가 R^3에 정의된 기 중 하나이고 r^e가 R^4에 정의된 기 중 하나인 경우, 화학식 **I**의 화합물이 직접 생성된다. 대안적으로, r^b는 할로겐일 수 있고/있거나 r^e는 나이트로기일 수 있고, 이 경우, 중간체(**M**)이 얻어진다.

[0375] **반응식 6**



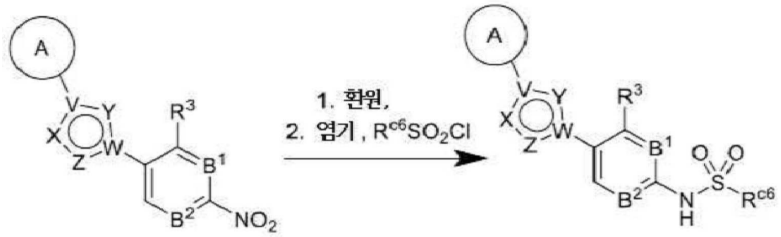
C, J 또는 M **I**

[0376]

[0377] 반응식 **6** 및 **7**은 중간체(**C**, **J** 및 **M**)을 유도체화시켜 화학식 **I**의 화합물을 제공하는 것을 개략적으로 설명한다. **반응식 6**은 r^b가 할로겐인 경우 중간체(**C**, **J** 및 **M**)의 유도체화를 예시하고; **반응식 7**은 r^e가 나이트로인 경우 중간체(**C**, **J** 및 **M**)의 유도체화를 예시한다. **반응식 6**에서는, 중간체(**C**, **J** 또는 **M**)의 r^b가 F 또는 Cl인 경우, iPr_2NEt, Et_3N 또는 K_2CO_3와 같은 적절한 염기의 존재하에 중간체와 아민(R^3H) 또는 아민 하이드로클로라이드(R^3H

HCl)의 반응으로 S_NAr 반응을 통해 화학식 I의 화합물을 제공한다. R^b가 브로민 또는 아이오딘인 경우, 화학식 I의 화합물은 염기 및 전형적으로 $Pd(OAc)_2$ 또는 $Pd(dba)_2$와 같은 팔라듐염 및 트라이(tert-뷰틸)포스핀 또는 2,2'-비스-(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸과 같은 입체장애형 포스핀 리간드로부터 유래된 적합한 촉매의 존재하에 C, J 또는 M과 R^3H를 반응시켜 교차 결합시킴으로써 제조될 수 있다.

[0378] **반응식 7**

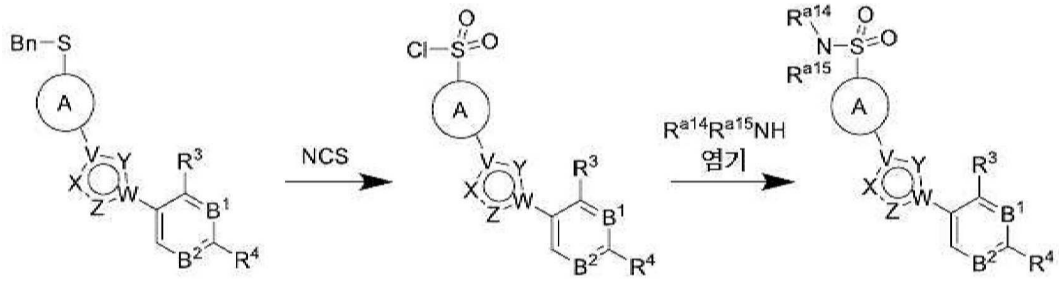


C, J 또는 M　　I

[0379]

[0380] **반응식 7**에서는, 중간체(C, J 또는 M)의 r^e가 나이트로인 경우, 나이트로기는 아닐린, 예를 들어, H_2 가스 및 Pd/C와 같은 촉매를 사용하거나 아연 및 아세트산을 사용하여 아닐린으로 환원될 수 있다. 아닐린은 설폰일 클로라이드($R^{c6}SO_2Cl$) 및 iPr_2NEt와 같은 산 제거제와 함께 반응하여 R^4가 $-NHS(O)_2R^{c6}$인 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0381] **반응식 8**

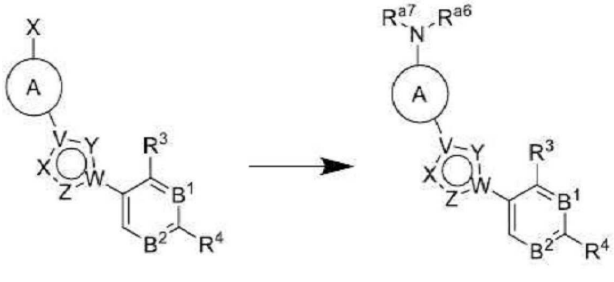


N　　O　　I

[0382]

[0383] **반응식 8**에 나타낸 바와 같이, 고리 A의 치환기는 치환기 R^1에 전구체를 가질 수도 있다. 이 경우, 화학식 I의 화합물은 이들 전구체를 변형시켜 제조될 수 있다. 예를 들어, 티오에터(N)는 N-클로로석신이미드(NCS)와의 반응에 의해 설폰일 클로라이드(O)로 전환될 수 있고, O는 아민 및 iPr_2NEt와 같은 적합한 염기와 반응하여 설폰아마이드 R^1을 갖는 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0384] **반응식 9**



P　　I

[0385]

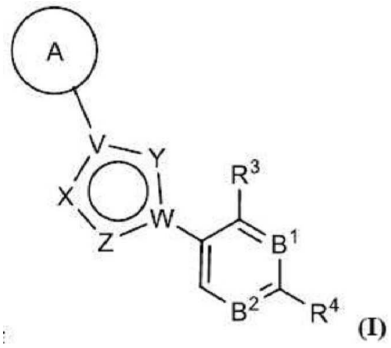
[0386] 고리 A의 치환기 변형의 또 다른 예는 **반응식 9**에 설명되어 있다. X가 F 또는 Cl인 구조(P)의 화합물의 경우,

iPr_2NEt, Et_3N 또는 K_2CO_3와 같은 적절한 염기의 존재하에 중간체와 아민($R^{a7}R^{a6}NH$)의 반응은 S_NAr 반응을 통해 화학식 I의 화합물을 제공한다. X가 브로민 또는 아이오딘인 경우, 화학식 I의 화합물은 염기 및 전형적으로 $Pd(OAc)_2$ 또는 $Pd(dba)_2$와 같은 팔라듐염 및 트라이(tert-뷰틸)포스핀 또는 2,2'-비스-(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸과 같은 입체장애형 포스핀 리간드로부터 유래된 적합한 촉매의 존재하에 P와 $R^{a7}R^{a6}NH$를 반응시켜 가교 결합시킴으로써 제조될 수 있다.

[0387] 열거된 실시형태

[0388] 다음에 열거된 실시형태는 본 발명의 일부 양태를 대표한다.

[0389] A1. 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0390]  (I)

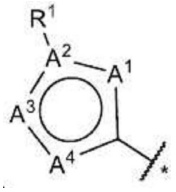
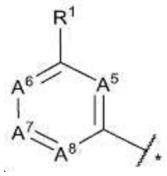
[0391] 식 중,

[0392] X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고;

[0393] Y는 NH 또는 CH이고;

[0394] V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고;

[0395] X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고;

[0396] 고리 A는  또는  이되,

[0397] A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고;

[0398] A^2는 N 또는 C이고;

[0399] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이되, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고;

[0400] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0401] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0402] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0403] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내

지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

[0404] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0405] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0406] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3-6 원 고리를 형성하거나;

[0407] A^4의 R^1과 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0408] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제핀일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제핀일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제핀일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고;

[0409] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제핀일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제핀일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

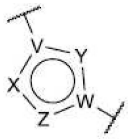
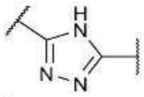
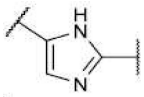
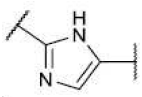
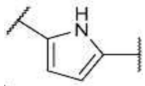
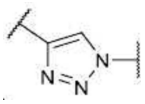
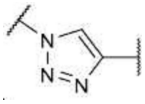
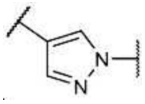
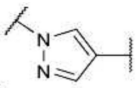
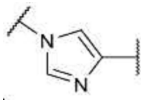
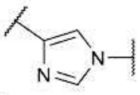
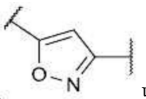
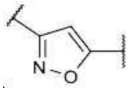
[0410] R^4는 수소, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

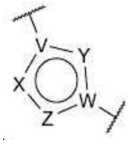
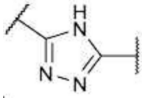
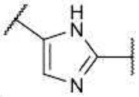
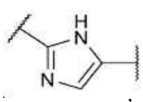
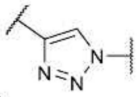
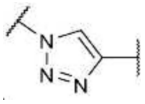
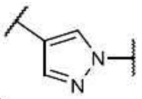
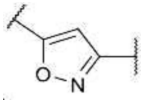
[0411] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 -C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

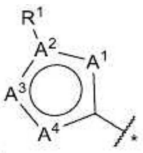
[0412] A2. 실시형태 A1에 있어서, X는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

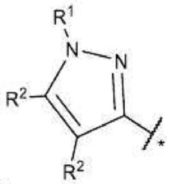
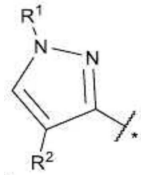
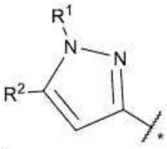
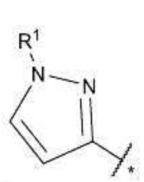
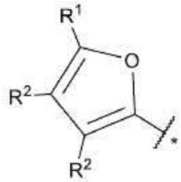
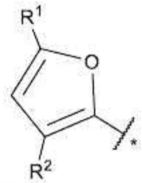
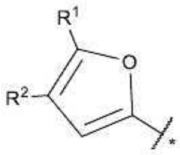
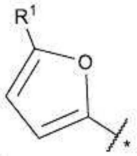
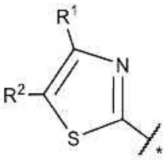
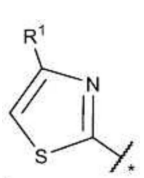
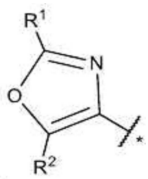
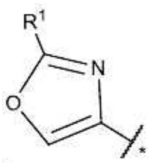
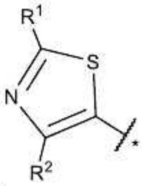
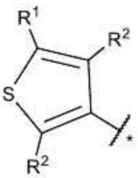
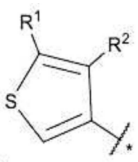
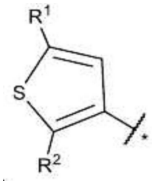
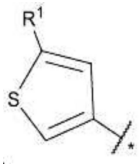
[0413] A3. 실시형태 A1 또는 A2에 있어서, Z는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

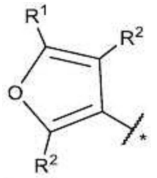
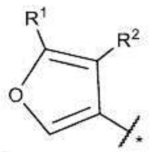
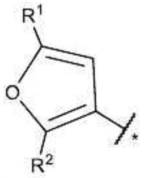
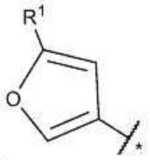
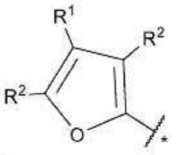
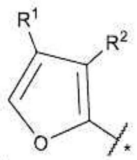
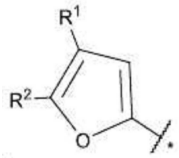
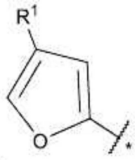
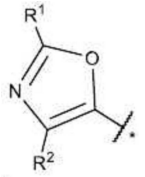
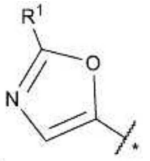
[0414] A4. 실시형태 A1 내지 A3 중 어느 하나에 있어서, Y는 NH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

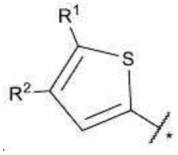
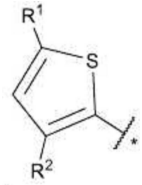
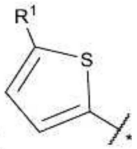
[0415] A5. 실시형태 A1에 있어서, 고리  는 , , , , , , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

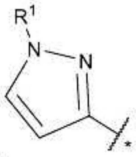
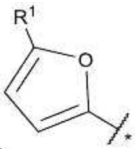
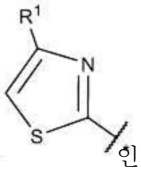
[0416] A6. 실시형태 A1에 있어서, 고리  는 , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

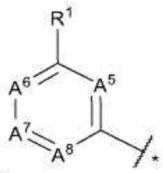
[0417] A7. 실시형태 A1 내지 A6 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

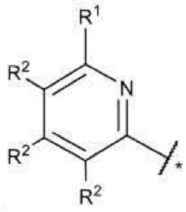
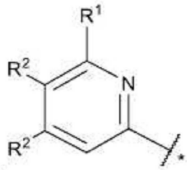
[0418] A8. 실시형태 A1 내지 A7 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , .

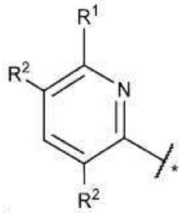
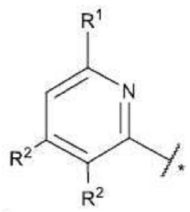
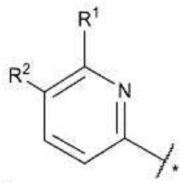
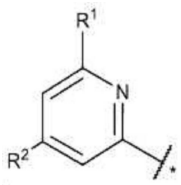
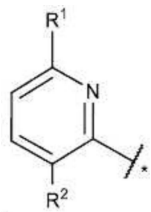
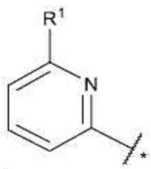
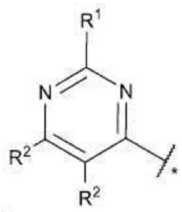
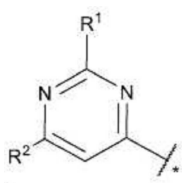
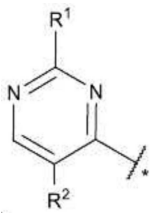
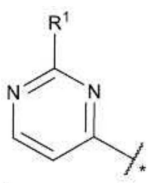
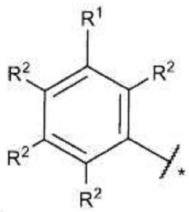
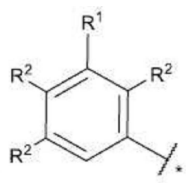











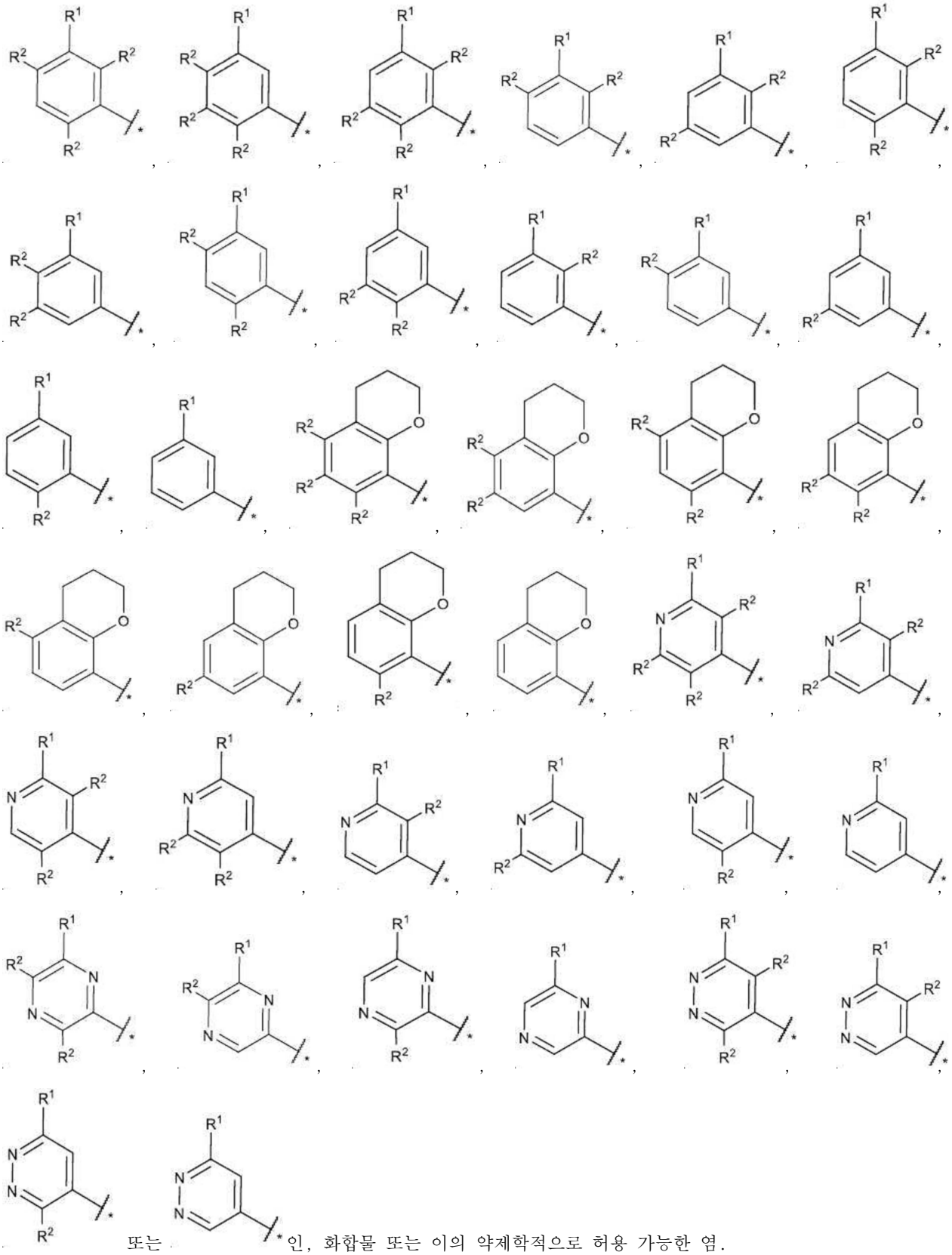



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0419] A9. 실시형태 A1 내지 A8 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

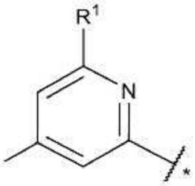
[0420] A10. 실시형태 A1 내지 A6 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

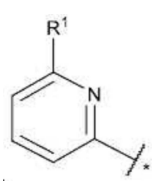
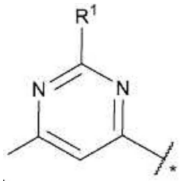
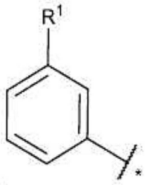
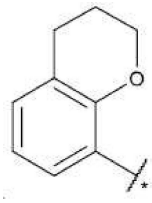
[0421] A11. 실시형태 A1 내지 A6 및 A10 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 , ,

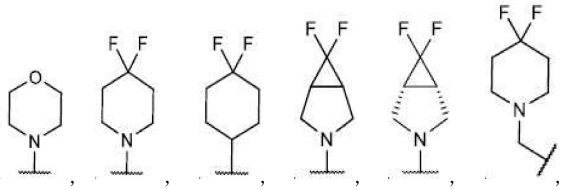
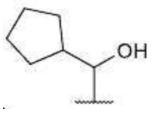
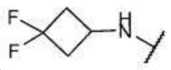
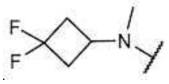


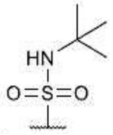
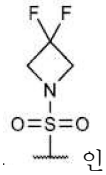
또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

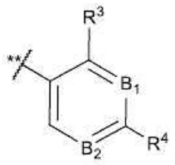
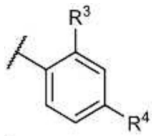
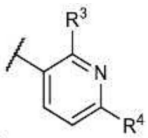
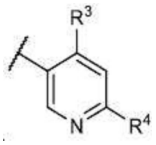
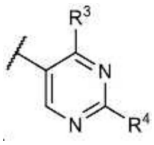
[0422] A12. 실시형태 A1 내지 A6 및 A10 내지 A11 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 ,

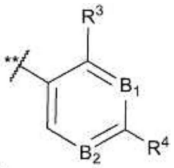
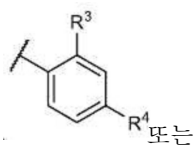
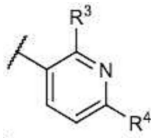




인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0423] A13. 실시형태 A1 내지 A12 중 어느 하나에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 또는 $-S(O)_2R^{a16}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0424] A14. 실시형태 A1 내지 A13 중 어느 하나에 있어서, R^1은 






인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

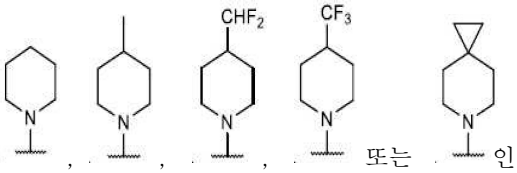
[0425] A15. 실시형태 A1 내지 A14 중 어느 하나에 있어서, 고리 
는 



인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0426] A16. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 하나에 있어서, 고리 
는 
또는 
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0427] A17. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 하나에 있어서, R^3은 피페리딘일이되, 피페리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

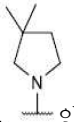
[0428] 피페리딘일 또는 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되

는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0429] A18. 실시형태 A1 내지 A16 중 어느 하나에 있어서, R^3은 , , , 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0430] A19. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 하나에 있어서, R^3은 피롤리딘일이되, 피롤리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

[0431] 피롤리딘일 또는 피롤리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

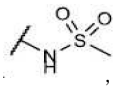
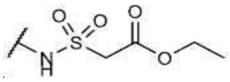
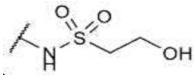
[0432] A20. 실시형태 A1 내지 A15 및 A19 중 어느 하나에 있어서, R^3은  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

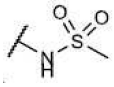
[0433] A21. 실시형태 A1 내지 A15 중 어느 하나에 있어서, R^3은 아제핀일이되, 아제핀일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 아제핀일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

[0434] 아제핀일 또는 아제핀일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0435] A22. 실시형태 A1 내지 A15 및 A21 중 어느 하나에 있어서, R^3은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0436] A23. 실시형태 A1 내지 A22 중 어느 하나에 있어서, R^4는 수소, 할로 또는 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0437] A24. 실시형태 A1 내지 A23 중 어느 하나에 있어서, R^4는 H, Br, ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0438] A25. 실시형태 A1 내지 A24 중 어느 하나에 있어서, R^4는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0439] A26. 실시형태 A1에 있어서, 화합물은 **표 1**의 화합물 1 내지 48로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0440] A27. 약제학적 조성물로서, 실시형태 A1 내지 A26 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

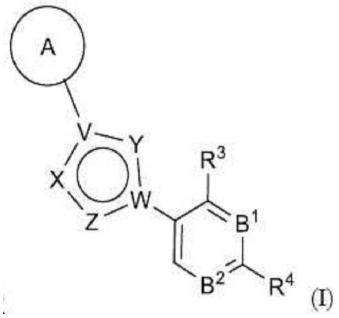
[0441] A28. KIF18A를 저해하는 방법으로서, 세포를 유효량의 실시형태 A1 내지 A26 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 A27의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0442] A29. KIF18A에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 실시형태 A1 내지 A26 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 A27의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0443] A30. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 실시형태 A1 내지 A26 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 A27의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0444] A31. 실시형태 A30에 있어서, 암은 항문, 방광, 유방, 결장, 소장, 충수, 신장, 신우, 요관, 요로상피, 간, 폐, 흉막, 식도, 두경부, 비인두, 구인두, 하인두, 구강, 후두, 담관, 담낭, 난소, 고환, 생식세포, 자궁, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 타액선 또는 피부의 암종, 암, 림프계열의 조혈성 종양, 골수 계열의 조혈성 종양, 임의의 계열의 조혈성 종양, 골수종, 육종을 포함한 중간엽 기원의 종양, 중추 및 말초 신경계의 종양, 신경내분비 기원의 종양, 내분비 기원의 종양, 소세포 종양, 알려지지 않은 원발성 종양, 망막아세포종, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종을 포함한 기타 종양 및 암의 존재 또는 진행의 결과인 기타 암 관련 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0445] B1. 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0446] 

(I)

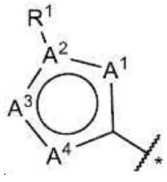
[0447] 식 중,

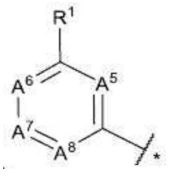
[0448] X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고;

[0449] Y는 NH 또는 CH이고;

[0450] V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고;

[0451] X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고;

[0452] 고리 A는 

또는 

이되,

[0453] A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^a, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0454] A^2는 N 또는 C이고;

[0455] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이되, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고;

[0456] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0457] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

[0458] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0459] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0460] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0461] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0462] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3-6 원 고리를 형성하거나;

[0463] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0464] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나,

[0465] 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일 고리 시스템을 형성하고,

[0466] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬

및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

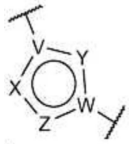
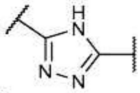
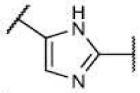
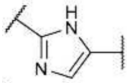
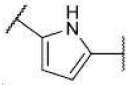
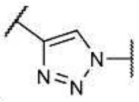
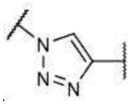
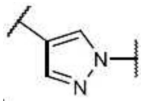
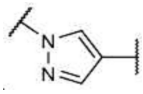
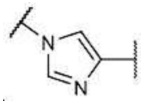
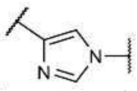
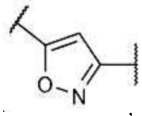
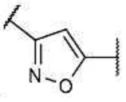
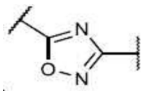
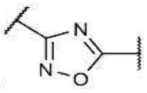
[0467] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

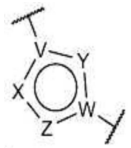
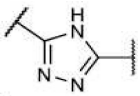
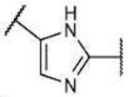
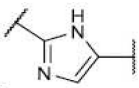
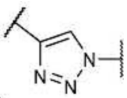
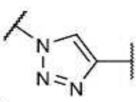
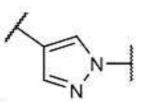
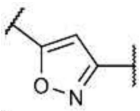
[0468] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0469] B2. 실시형태 B1에 있어서, X는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

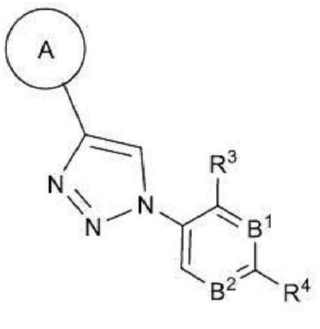
[0470] B3. 실시형태 B1 또는 B2에 있어서, Z는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0471] B4. 실시형태 B1 내지 B3 중 어느 하나에 있어서, Y는 NH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0472] B5. 실시형태 B1에 있어서, 고리  는 , , , , , , , , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

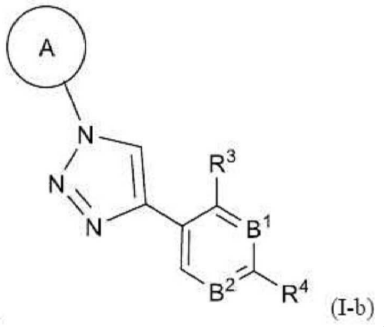
[0473] B6. 실시형태 B1에 있어서, 고리  는 , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0474] B7. 실시형태 B1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-a)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

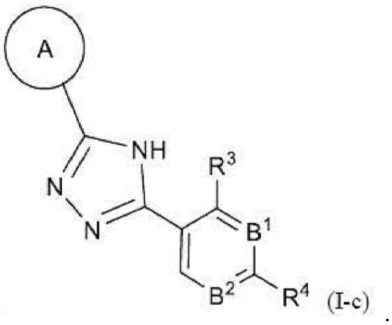
[0475] 
(I-a)

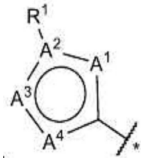
[0476] B8. 실시형태 B1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-b)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적

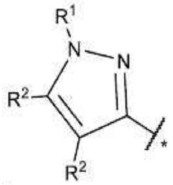
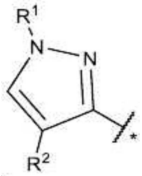
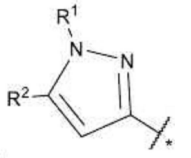
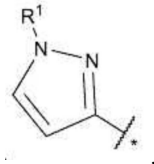
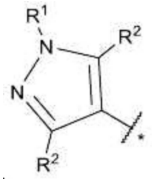
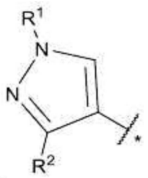
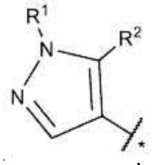
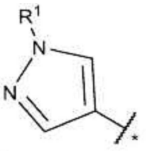
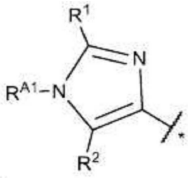
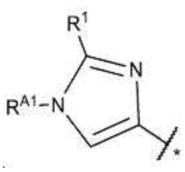
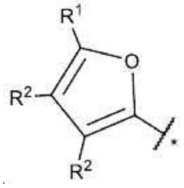
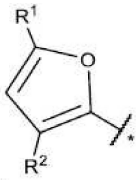
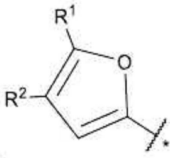
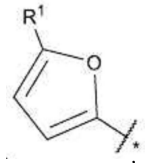
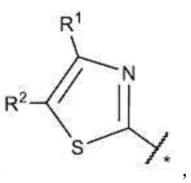
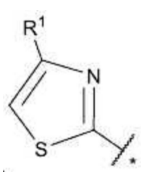
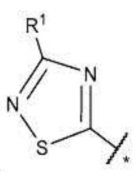
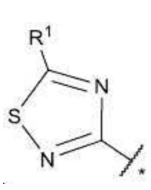
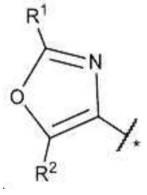
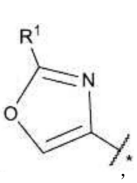
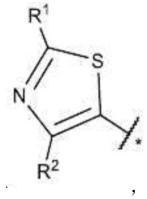
으로 허용 가능한 염:

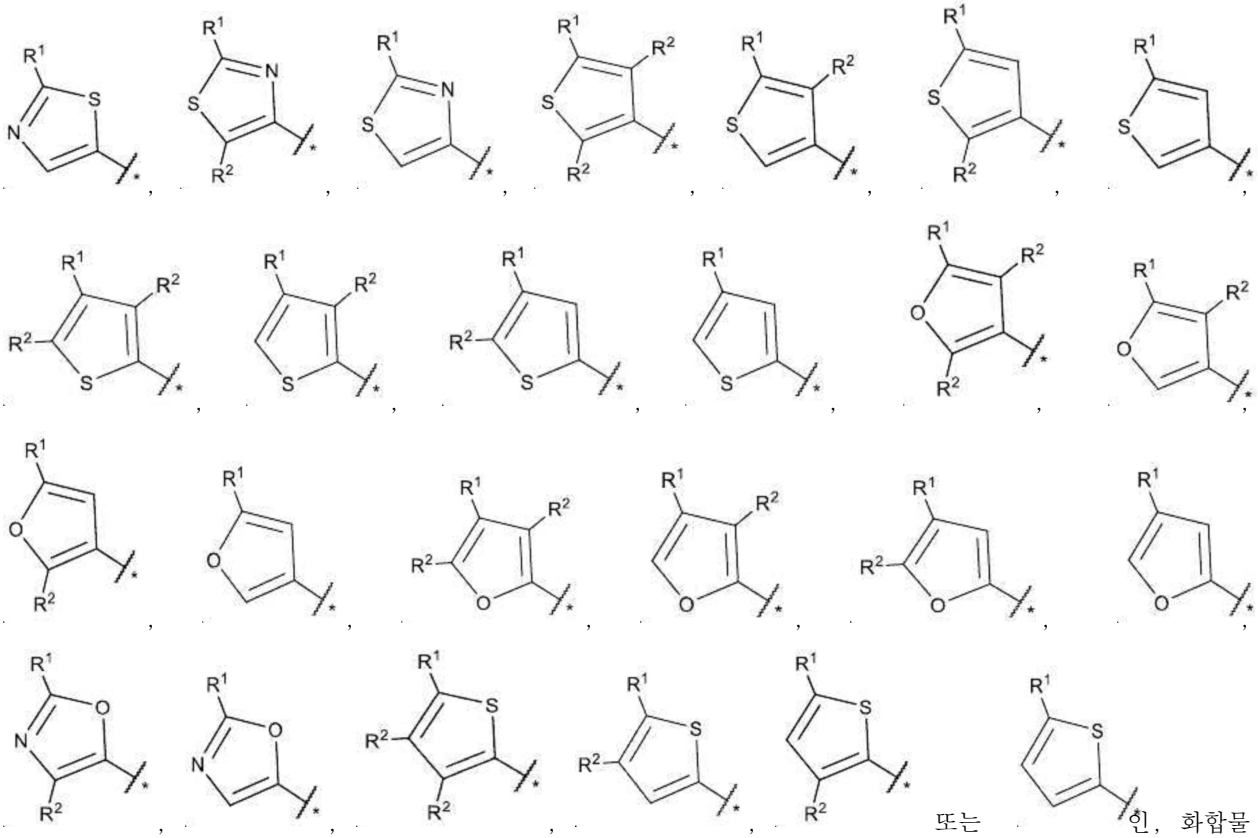
[0477] 
(I-b)

[0478] B9. 실시형태 B1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-c)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

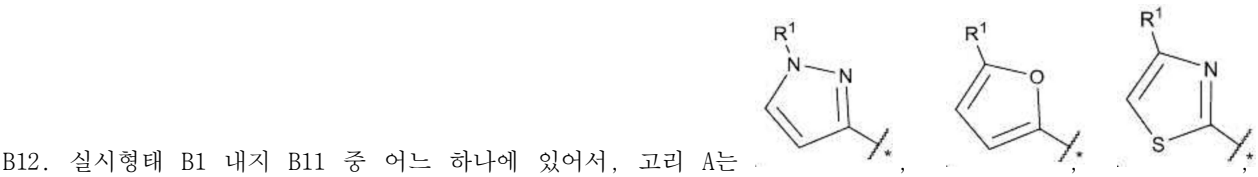
[0479] 
(I-c)

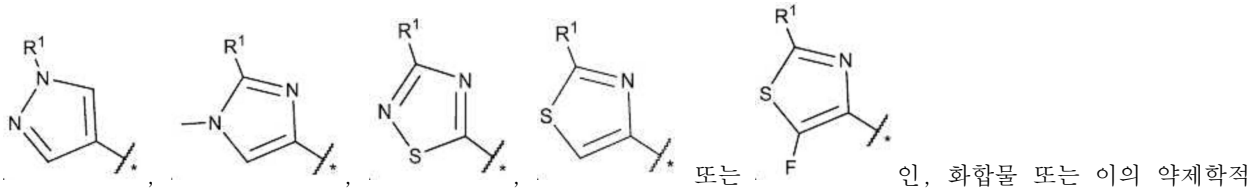
[0480] B10. 실시형태 B1 내지 B9 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0481] B11. 실시형태 B1 내지 B10 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , .

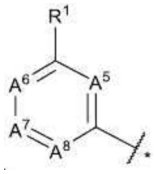


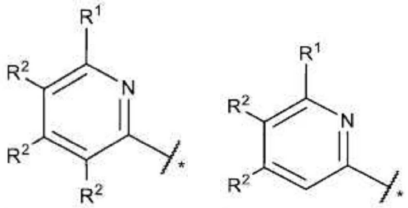
또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

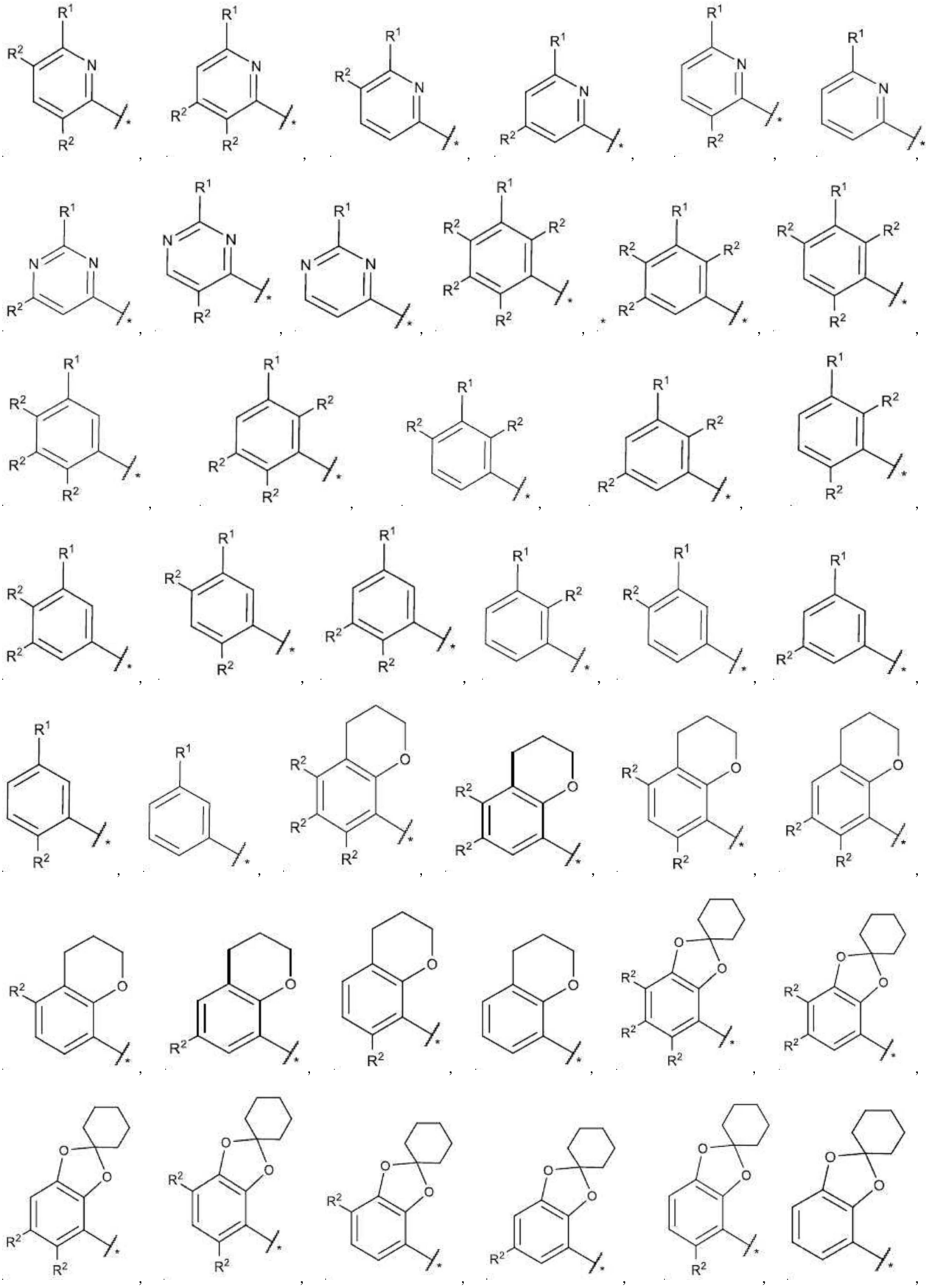
[0482] B12. 실시형태 B1 내지 B11 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 

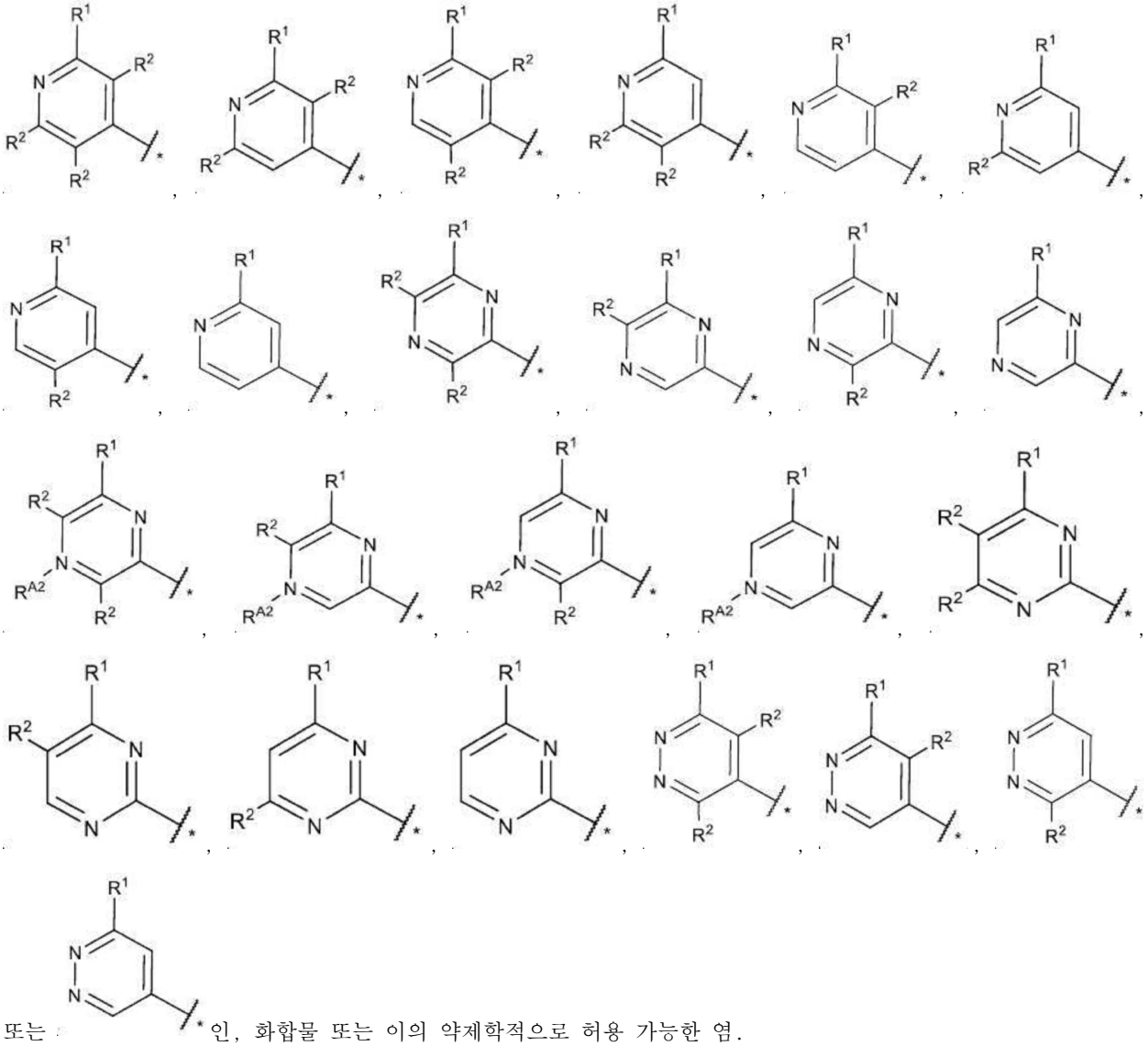


또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

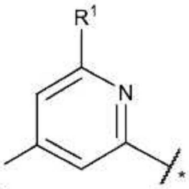
[0483] B13. 실시형태 B1 내지 B9 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

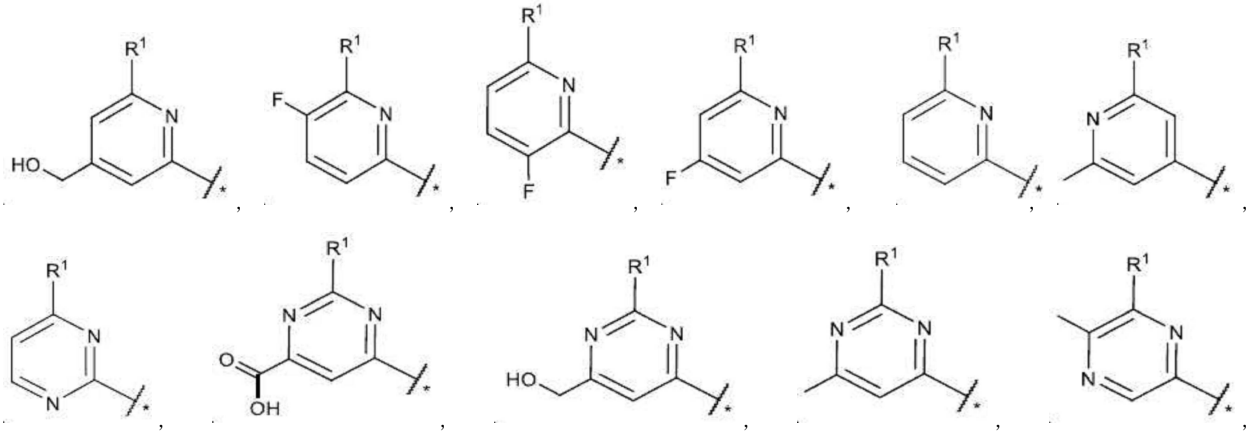
[0484] B14. 실시형태 B1 내지 B9 및 B13 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 ,

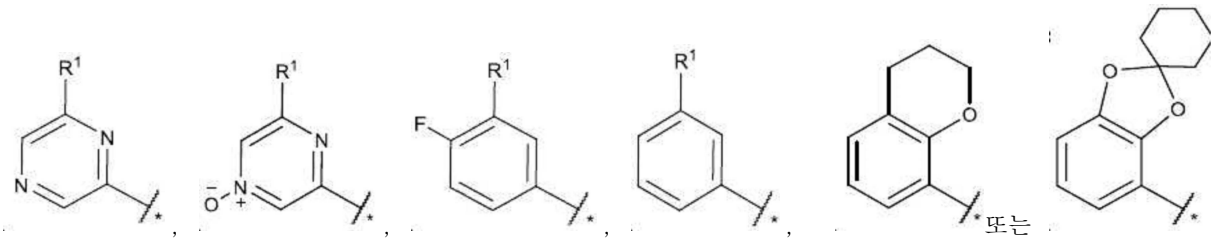




또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0485] B15. 실시형태 B1 내지 9 및 B13 내지 B14 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 ,

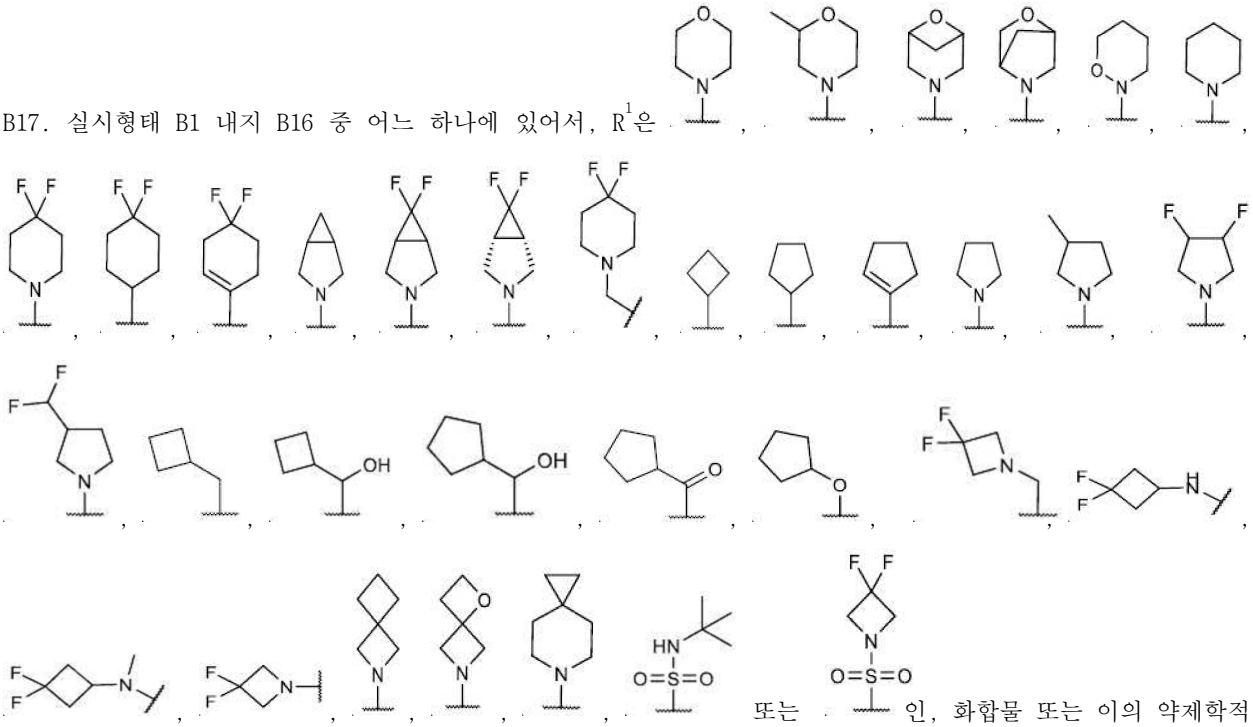




화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0486] B16. 실시형태 B1 내지 B15 중 어느 하나에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 또는 $-S(O)_2R^{a16}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

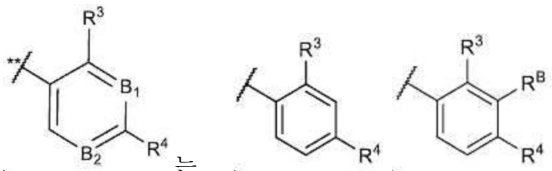
[0487] B17. 실시형태 B1 내지 B16 중 어느 하나에 있어서, R^1은



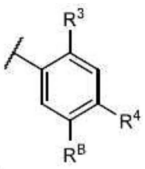
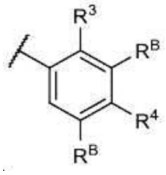
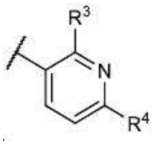
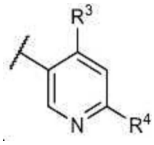
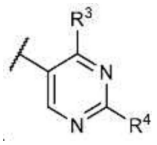
또는

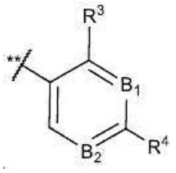
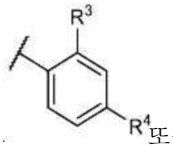
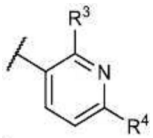
인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0488] B18. 실시형태 B1 내지 B17 중 어느 하나에 있어서, 고리

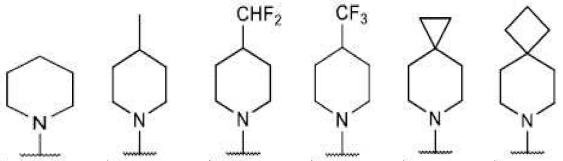
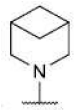


는

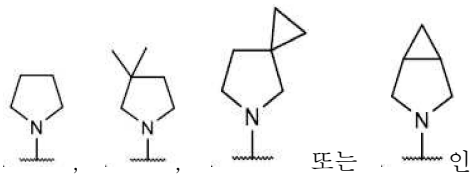




또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0489] B19. 실시형태 B1 내지 B18 중 어느 하나에 있어서, 고리 는 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0490] B20. 실시형태 B1 내지 B19 중 어느 하나에 있어서, R^3은 피페리딘일이되, 피페리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나, 피페리딘일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피페리딘일 고리 시스템을 형성하고, 피페리딘일 또는 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

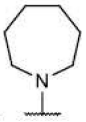
[0491] B21. 실시형태 B1 내지 B20 중 어느 하나에 있어서, R^3은 , 는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0492] B22. 실시형태 B1 내지 B19 중 어느 하나에 있어서, R^3은 피롤리딘일이되, 피롤리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나, 피롤리딘일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 피롤리딘일 고리 시스템을 형성하고, 피롤리딘일 또는 피롤리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

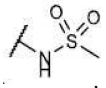
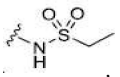
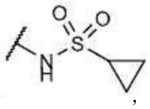
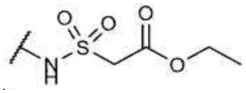
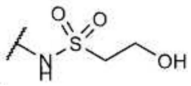
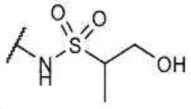
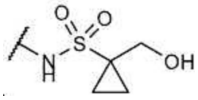
[0493] B23. 실시형태 B1 내지 B19 및 B22 중 어느 하나에 있어서, R^3은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

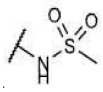
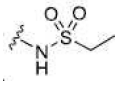
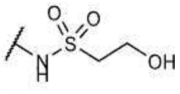
[0494] B24. 실시형태 B1 내지 B19 중 어느 하나에 있어서, R^3은 아제판일이되, 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로

알킬은 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나, 아제판일은 C_{1-2} 알킬렌으로 선택적으로 치환되어 브리지된 아제판일 고리 시스템을 형성하고, 아제판일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

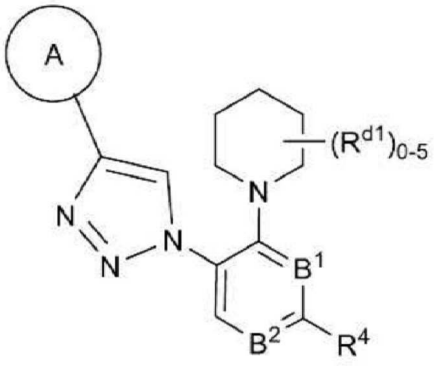
[0495] B25. 실시형태 B1 내지 B19 및 B24 중 어느 하나에 있어서, R^3은  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0496] B26. 실시형태 B1 내지 B25 중 어느 하나에 있어서, R^4는 수소, 할로 또는 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

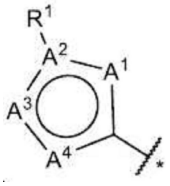
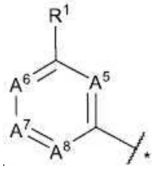
[0497] B27. 실시형태 B1 내지 B26 중 어느 하나에 있어서, H, Br, , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0498] B28. 실시형태 B1 내지 B27 중 어느 하나에 있어서, R^4는 ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0499] B29. 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0500] 
(III)

[0501] 식 중,

[0502] 고리 A는  또는 이되,

[0503] A^1, A^3 및 A^4 중 한 개, 두 개 또는 세 개는 독립적으로 N, NR^a, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, 독립적으로 CH 또는 CR^2이되, R^{A1}은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0504] A^2는 N 또는 C이고;

[0505] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2, N 또는 NR^{A2}이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N 또는 NR^{A2}이되, R^{A2}는 =O이고;

[0506] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0507] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N, CH 또는 CR^B이되, R^B는 할로겐이고;

[0508] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0509] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 옥소, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-10} 사이클로알켄일은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0510] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, -O(C_{1-6} 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, -S(C_{1-6} 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 -O(C_{1-6} 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0511] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0512] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^2 중 C_{1-3} 알킬은 -OH 및 옥소로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3-6 원 고리를 형성하거나;

[0513] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

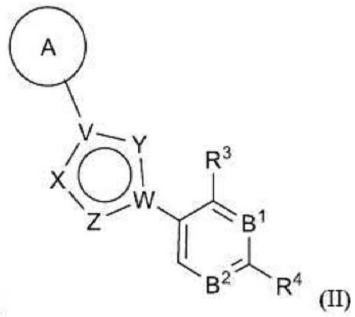
[0514] 각각의 R^{d1}은 독립적으로 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 2개의 R^{d1}은 함께 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하되, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하거나; 2개의 R^{d1}은 함께 C_{1-2} 알킬렌을 형성하되, C_{1-2} 알킬렌은 브리지된 피페리딘일 고리 시스템을 형성하고,

[0515] 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬렌에 의해 형성된 스피로환식, 융합 또는 브리지된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0516] R^4는 H, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

[0517] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH, d-C(O)-O-C_1-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 각각의 C_{3-10} 사이클로알킬은 C_1-C_6 알킬렌-OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0518] B30. 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0519] 

(II)

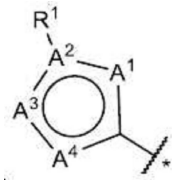
[0520] 식 중,

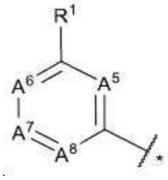
[0521] X 및 Z는 독립적으로 O, N 또는 CH이고;

[0522] Y는 NH 또는 CH이고;

[0523] V 및 W는 독립적으로 N 또는 C이고;

[0524] X 및 Z 중 적어도 하나는 N이거나, Y는 NH이고;

[0525] 고리 A는 

또는 

이되,

[0526] A^1, A^3 및 A^4 중 하나 또는 두 개는 독립적으로 N, O 또는 S이고, A^1, A^3 및 A^4 중 나머지 하나 또는 두 개는 독립적으로 CH 또는 CR^2이고;

[0527] A^2는 N 또는 C이고;

[0528] A^5 내지 A^8은 독립적으로 CH, CR^2 또는 N이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 적어도 두 개는 CH 또는 CR^2이고, A^5, A^6, A^7 및 A^8 중 나머지 하나 또는 두 개는, 존재하는 경우, N이고;

[0529] "*"는 V에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0530] B^1 및 B^2는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0531] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$, $-NR^{a6}R^{a7}$,

$-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$, $-OR^{a10}$, $-S(O)R^{a11}$, $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$, $-S(O)_2R^{a16}$ 또는 $-(CR^{a17}R^{a18})_{0-1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$이되,

[0532] R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되고;

[0533] R^{a1} 내지 R^{a20}은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{3-10} 사이클로알켄일, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알켄일, C_{6-14} 아릴 또는 5- 내지 12-원 헤테로아릴이고, 각각은 할로, 사이아노, -OH, $-O(C_{1-6}$ 알킬), C_{2-6} 알켄일, C_{3-10} 사이클로알킬, $-S(C_{1-6}$ 알킬), $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 및 할로, -OH 및 $-O(C_{1-6}$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되되, R^{1a1} 및 R^{1a2}는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0534] R^{a14}와 R^{a15}는 이들이 부착된 질소와 함께 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0535] 각각의 R^2는 독립적으로 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬, 사이아노, C_{1-3} 알킬옥시, C_{3-5} 사이클로알킬옥시, 하이드록시 또는 $NR^{b1}R^{b2}$이되, R^{b1} 및 R^{b2}는 독립적으로 C_1-C_3 알킬로 선택적으로 치환되거나 R^{b1}과 R^{b2}는 이들이 부착된 질소와 함께 3-6 원 고리를 형성하거나;

[0536] R^1과 A^5 중 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0537] R^3은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일이되, 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

[0538] 피페리딘일, 피롤리딘일, 아제판일 또는 피페리딘일, 피롤리딘일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0539] R^4는 수소, 할로, 사이아노, -OH, $-NO_2$, $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$, $-NR^{c3}R^{c4}$, $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$, $-P(O)R^{c7}R^{c8}$, $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$, $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$, $-S(O)_2R^{c13}$ 또는 할로 및 -OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이고;

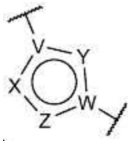
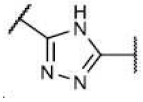
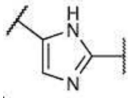
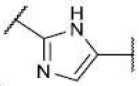
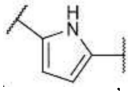
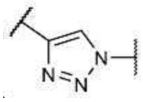
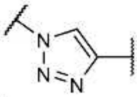
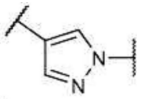
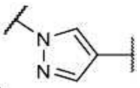
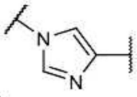
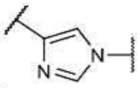
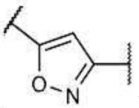
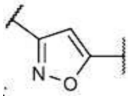
[0540] R^{c1} 내지 R^{c13}은 각각 독립적으로 수소, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{1-6} 알킬이되, R^{c1} 내지 R^{c13} 중 각각의 C_1-C_6 알킬은 할로, -OH 및 $-C(O)-O-C_1$-C_3 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된다.

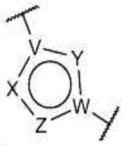
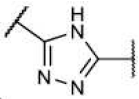
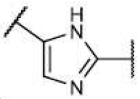
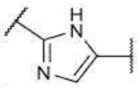
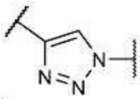
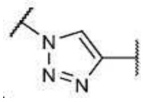
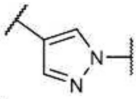
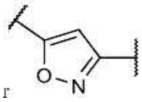
[0541] B31. 실시형태 B30에 있어서, X는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0542] B32. 실시형태 B30 또는 B31에 있어서, Z는 N인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

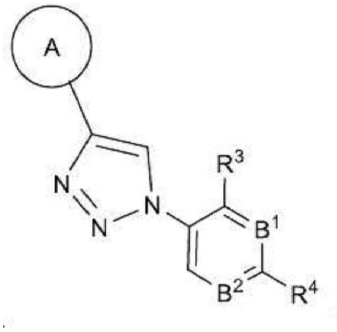
[0543] B33. 실시형태 B30 내지 B32 중 어느 하나에 있어서, Y는 NH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염.

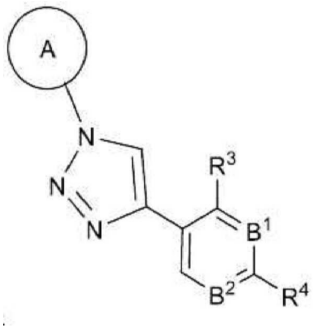
[0544] B34. 실시형태 B30에 있어서, 고리  는 , , , , , , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0545] B35. 실시형태 B30에 있어서, 고리  는 , , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

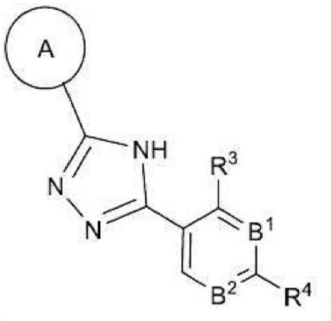
[0546] B36. 실시형태 B30에 있어서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-a)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

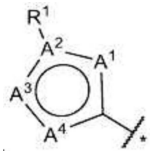
[0547] 
(II-a)

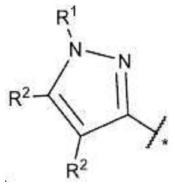
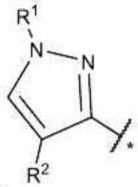
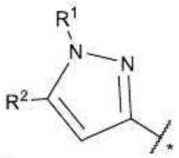
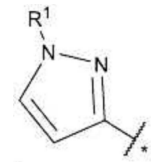
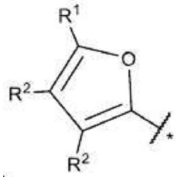
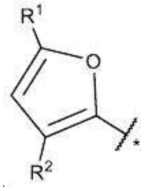
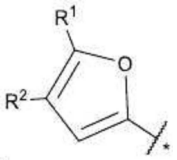
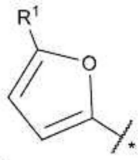
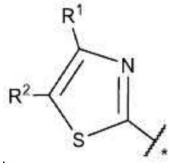
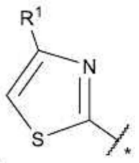
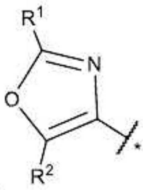
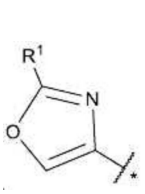
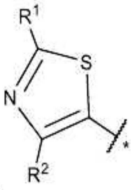
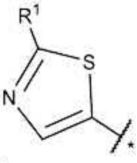
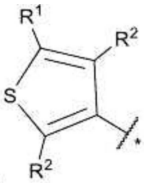
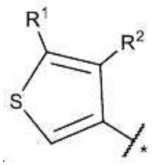
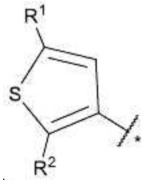
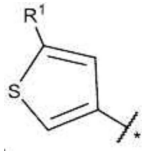
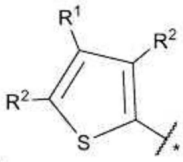
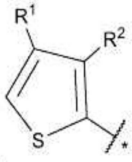
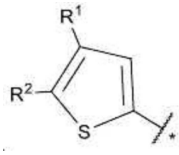
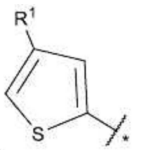
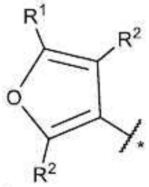
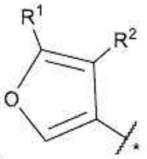
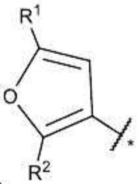
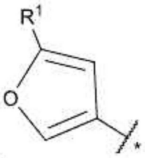
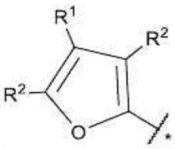
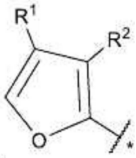
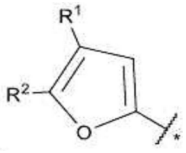
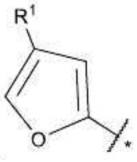
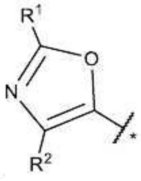
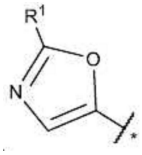
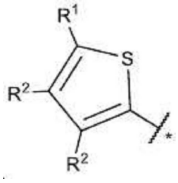
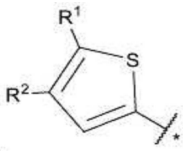
[0548] B37. 실시형태 B30에 있어서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-b)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

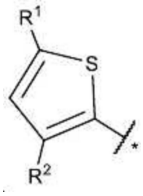
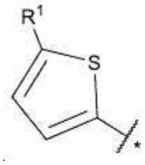
[0549] 
(II-b)

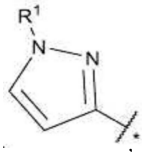
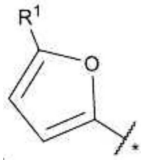
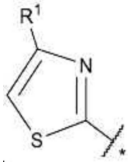
[0550] B38. 실시형태 B30에 있어서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 화학식 (II-c)의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

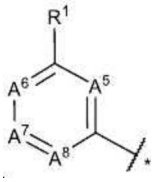
[0551] 
(II-c).

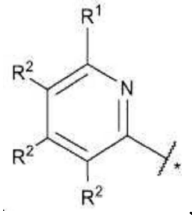
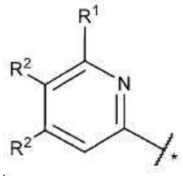
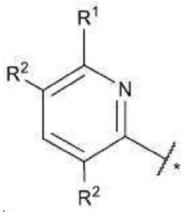
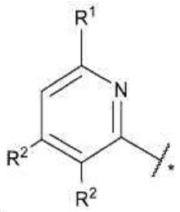
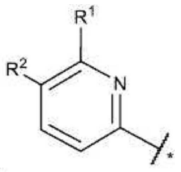
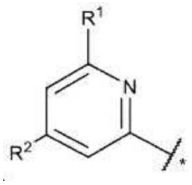
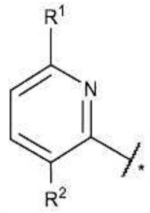
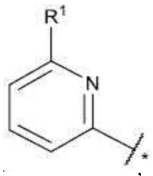
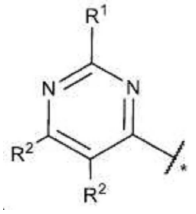
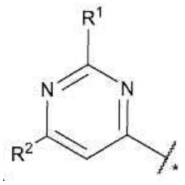
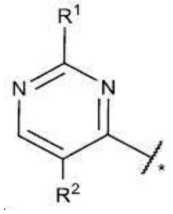
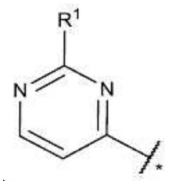
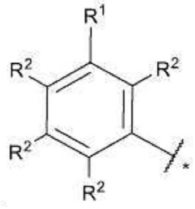
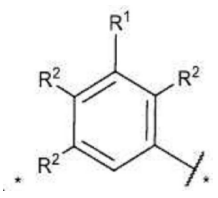
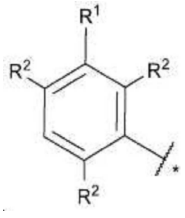
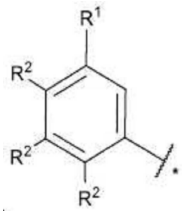
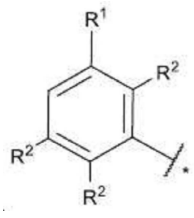
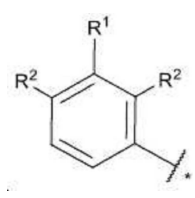
[0552] B39. 실시형태 B30 내지 B38 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

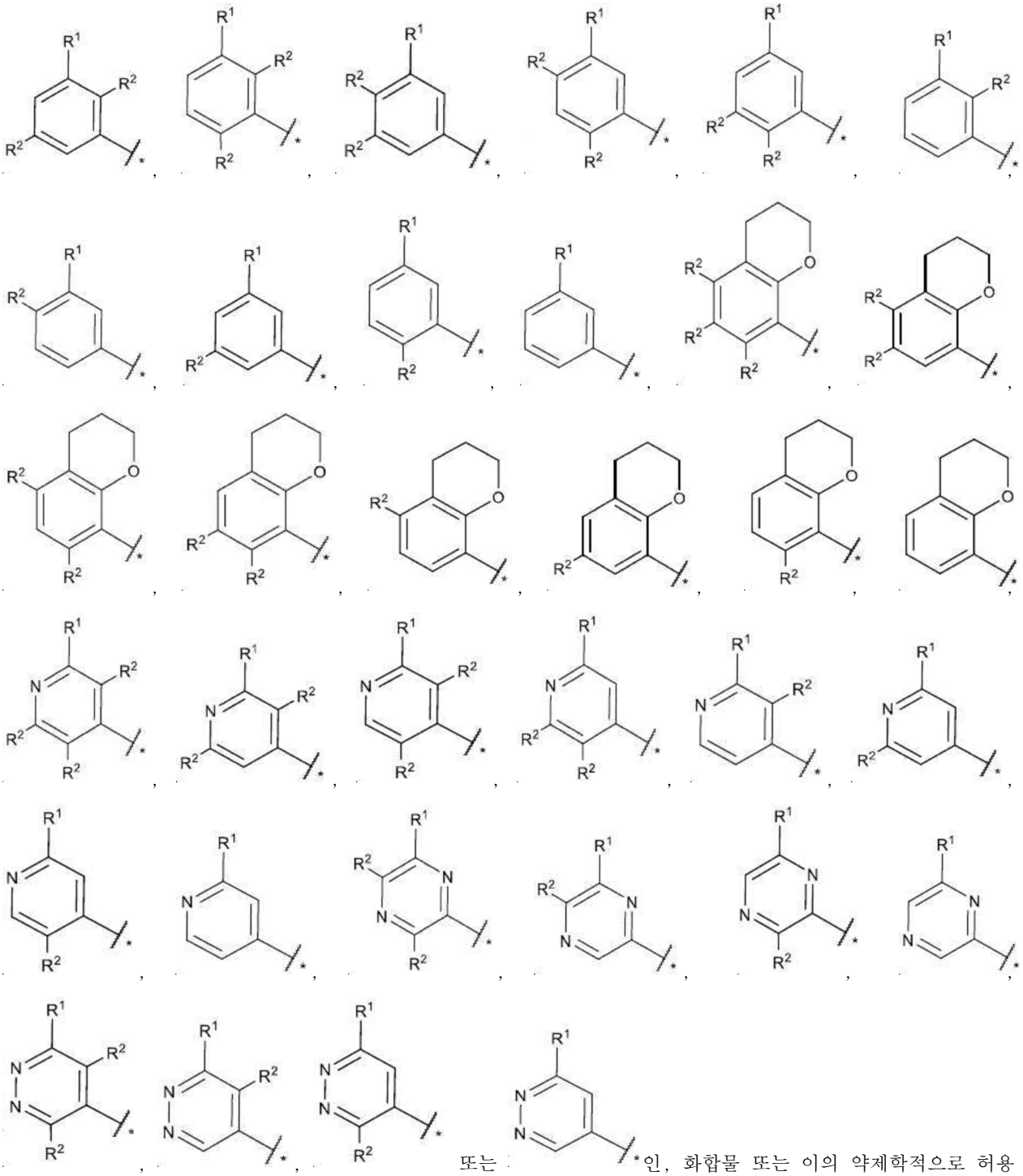
[0553] B40. 실시형태 B30 내지 B39 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , .



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

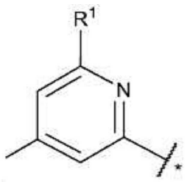
[0554] B41. 실시형태 B30 내지 B40 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

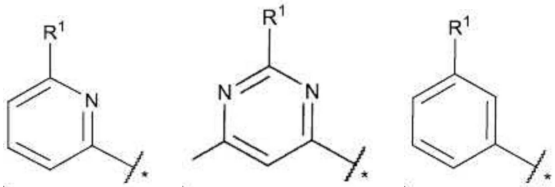
[0555] B42. 실시형태 B30 내지 B38 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

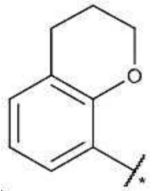
[0556] B43. 실시형태 B30 내지 B38 및 B42 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 , , , , , , , , , , , , , , , , , 



또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

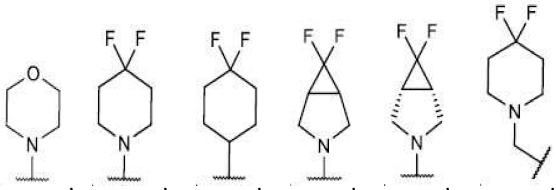
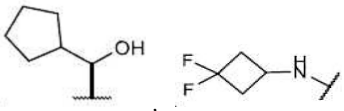
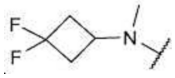
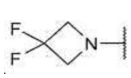
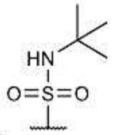
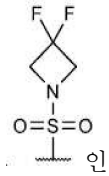
[0557] B44. 실시형태 B30 내지 B38 및 B42 내지 B43 중 어느 하나에 있어서, 고리 A는 ,

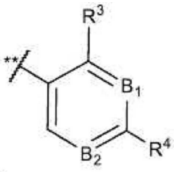
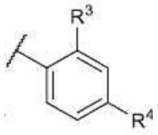
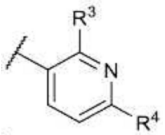
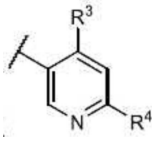
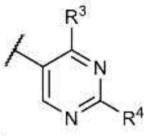


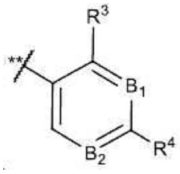
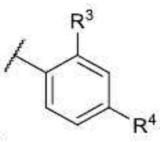
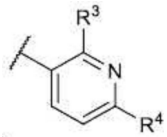
또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

가능한 염.

[0558] B45. 실시형태 B30 내지 B44 중 어느 하나에 있어서, R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, $-NR^{a6}R^{a7}$, $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 또는 $-S(O)_2R^{a16}$이되, R^1 중 C_1-C_6 알킬은 할로겐, -OH, 사이아노, C_{3-10} 사이클로알킬 및 하나 이상의 할로로 선택적으로 치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 C_{3-6} 사이클로알킬은 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; R^1 중 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

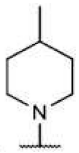
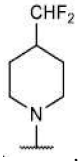
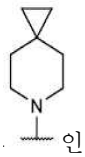
[0559] B46. 실시형태 B30 내지 B45 중 어느 하나에 있어서, R^1은 , , , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0560] B47. 실시형태 B30 내지 B46 중 어느 하나에 있어서, 고리  는 , ,  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0561] B48. 실시형태 B30 내지 B47 중 어느 하나에 있어서, 고리  는  또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

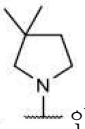
[0562] B49. 실시형태 B30 내지 B48 중 어느 하나에 있어서, R^3은 피페리딘일이되, 피페리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피페리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

[0563] 피페리딘일 또는 피페리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0564] B50. 실시형태 B30 내지 B49 중 어느 하나에 있어서, R^3은 , , ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

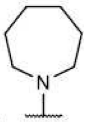
[0565] B51. 실시형태 B30 내지 B48 중 어느 하나에 있어서, R^3은 피롤리딘일이되, 피롤리딘일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

[0566] 피롤리딘일 또는 피롤리딘일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

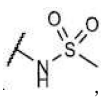
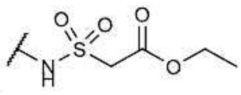
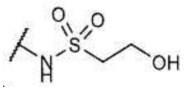
[0567] B52. 실시형태 B30 내지 B48 및 B51 중 어느 하나에 있어서, R^3은  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

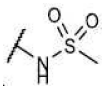
[0568] B53. 실시형태 B30 내지 B48 중 어느 하나에 있어서, R^3은 아제판일이되, 아제판일은 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬로 선택적으로 치환되고, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬은 아제판일과 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템을 형성하고,

[0569] 아제판일 또는 아제판일과 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 3- 내지 10-원 헤테로사이클로알킬에 의해 형성된 스피로환식 또는 융합된 이환식 고리 시스템은 C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 할로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0570] B54. 실시형태 B30 내지 B48 및 B53 중 어느 하나에 있어서, R^3은 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0571] B55. 실시형태 B30 내지 B54 중 어느 하나에 있어서, R^4는 수소, 할로 또는 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0572] B56. 실시형태 B30 내지 B55 중 어느 하나에 있어서, R^4는 H, Br, ,  또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0573] B57. 실시형태 B30 내지 B56 중 어느 하나에 있어서, R^4는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0574] B58. 실시형태 B1에 있어서, 화합물은 **표 1**의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0575] B59. 약제학적 조성물로서, 실시형태 B1 내지 B58 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

[0576] B60. KIF18A를 저해하는 방법으로서, 세포를 유효량의 실시형태 B1 내지 B58 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 B59의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0577] B61. KIF18A에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 실시형태 B1 내지 B58 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 B59의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0578] B62. 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 실시형태 B1 내지 B58 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 실시형태 B59의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0579] B63. 실시형태 B62에 있어서, 암은 항문, 방광, 유방, 결장, 소장, 충수, 신장, 신우, 요관, 요로상피, 간, 폐, 흉막, 식도, 두경부, 비인두, 구인두, 하인두, 구강, 후두, 담관, 담낭, 난소, 고환, 생식세포, 자궁, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 타액선 또는 피부의 암종, 암, 림프계열의 조혈성 종양, 골수 계열의 조혈성 종양, 임의의 계열의 조혈성 종양, 골수종, 육종을 포함한 중간엽 기원의 종양, 중추 및 말초 신경계의 종양, 신경내분비 기원의 종양, 내분비 기원의 종양, 소세포 종양, 알려지지 않은 원발성 종양, 망막아세포종, 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종을 포함한 기타 종양 및 암의 존재 또는 진행의 결과인 기타 암 관련 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0580] 실시예

[0581] 다음 실시예는 본 명세서에 제공된 조성물, 용도 및 방법을 예시하기 위해 제공되지만 이를 제한하기 위한 것은 아니다. 화합물은 위에 기술된 일반적인 방법을 사용하여 제조된다.

[0582] **약어:**

[0583] BSA: 소 혈청 알부민

[0584] DMF: 다이메틸 폼아마이드

[0585] ESI MS: 전기분사 질량 분광법

[0586] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[0587] IC_{50}: 50% 저해 농도

[0588] Ms: 메테인설폰일

[0589] MsCl: 메테인설폰일 클로라이드

[0590] NBS: N-브로모석신이미드

[0591] NCS: N-클로로석신이미드

[0592] NMP: N-메틸피롤리디논

[0593] NMR: 핵자기 공명

[0594] PE: 석유 에터

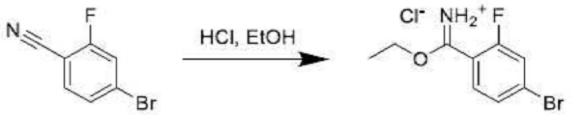
[0595] TBAF: 테트라-n-뷰틸암모늄 플루오라이드

[0596] THF: 테트라하이드로퓨란

[0597] TFA: 트라이플루오로아세트산

[0598] **중간체의 합성**

[0599] **에틸 4-브로모-2-플루오로벤즈이미데이트 하이드로클로라이드(I01.01)의 합성**



I01.01

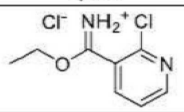
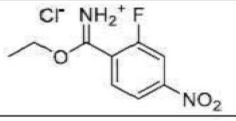
[0600]

[0601] HCl 가스를 4-브로모-4-플루오로-벤조나이트릴(1.0g, 5.0mmol), CH_2Cl_2(20mℓ) 및 EtOH(10mℓ)의 0℃ 혼합물을 통해 2시간 동안 15psi에서 버블링시켰다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 20℃에서 12시간 동안 교반한 후 농축시켜 1.2g의 4-브로모-2-플루오로벤즈이미데이트 하이드로클로라이드(I01.01)를 얻었다.

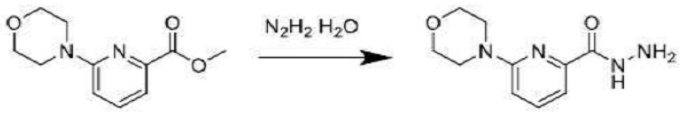
[0602] 표 2의 이미데이트 에스터는 I01.01과 동일한 방식으로 상응하는 나이트릴로부터 제조하였다.

표 2

[0603]

명칭	구조	나이트릴
I01.02		2-클로로-3-사이아노피리딘
I01.03		2-플루오로-4-나이트로-벤조나이트릴

[0604] **6-모폴리노피콜리노하이드라지드(I02.01)의 합성**



I02.01

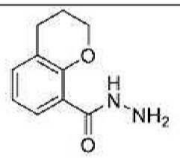
[0605]

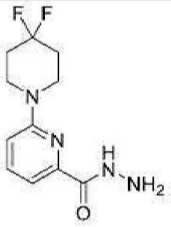
[0606] 메틸 6-모폴리노피리딘-2-카복실레이트(4.0g, 18mmol), EtOH(20mℓ) 및 하이드라진 수화물(3.1mℓ, 63mmol)의 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 1시간 동안 방치하였다. 생성된 침전물을 여과하고, EtOH(3×2mℓ)로 세척하고, 진공하에 건조시켜 3.0g의 6-모폴리노피콜리노하이드라지드(I02.01)를 얻었다. ^{1}H NMR (DMSO-d^6, 400 MHz) δ 9.65 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.80-3.63 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 4H).

[0607] 표 3의 화합물은 I02.01과 동일한 방식으로 상응하는 메틸 에스터로부터 제조하였다.

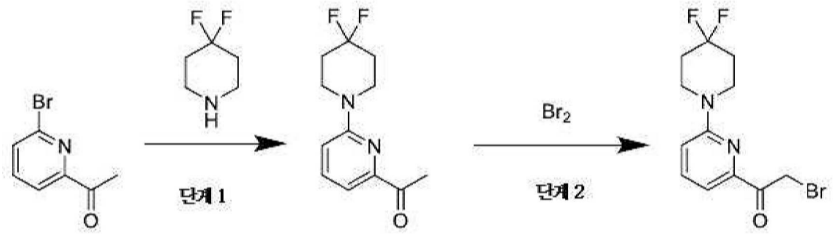
표 3

[0608]

명칭	구조
I02.02	
I02.03	

명칭	구조
I02.04	

[0609] **2-브로모-1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)에탄-1-온(I03.02)의 합성**

[0610] 

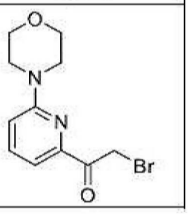
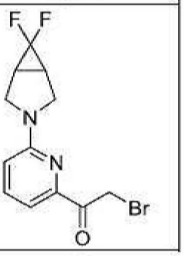
[0611] **단계 1**. 1-(6-브로모-2-피리딜)에탄온(2.0g, 10mmol), DMF(20㎖), K_2CO_3(2.7g, 20mmol) 및 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(1.6g, 10mmol)의 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30㎖의 H_2O에 붓고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 1.6g의 1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)에탄-1-온(I03.01)을 얻었다.

[0612] **단계 2**. Br_2(0.31㎖, 6.0mmol)를 I03.01(1.6g, 6.7mmol), HBr(12㎖) 및 다이옥세인(6㎖)에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 수성 $NaHSO_3$(10㎖)를 첨가하고, Na_2CO_3를 첨가하여 pH를 7로 맞추고, 혼합물을 30㎖의 물과 합하고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)에 이어 역상 HPLC(C18, 30에서 70% H_2O 중 MeCN[0.1% 폼산])로 정제하여 0.54g의 2-브로모-1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)에탄-1-온(I03.02)을 얻었다.

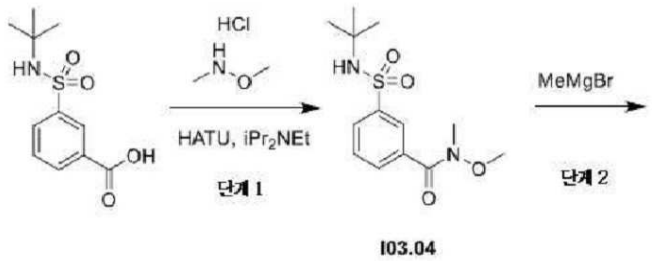
[0613] 표 4의 화합물은 I03.02와 동일한 방식으로 상응하는 케톤으로부터 제조하였다.

표 4

[0614]

명칭	구조
I03.03	
I03.10	

[0615] **3-(2-브로모아세틸)-N-(tert-뷰틸)벤젠설폰아마이드(I03.06)의 합성.**



[0616]

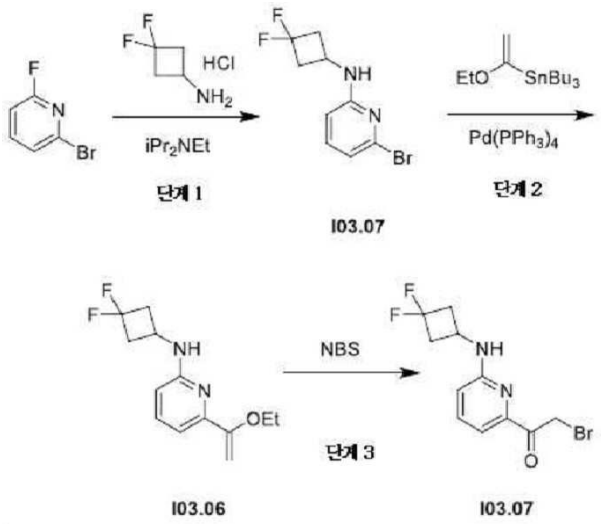
[0617] **단계 1**. 3-(tert-뷰틸설파모일)벤조산(2.0g, 7.8mmol), DMF(20㎖), HATU(4.5g, 12mmol) 및 iPr_2NEt(5.4㎖, 31mmol)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. N-메톡시메탄아민 하이드로클로라이드(1.1g, 11mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, EtOAc(30㎖)와 합하고, H_2O(15㎖×2) 및 염수(15㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 50% EtOAc/PE)로 정제하여 3-(tert-뷰틸설파모일)-N-메톡시-N-메틸-벤즈아마이드(I03.04, 2.1g)를 얻었다. ^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.25 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

[0618] **단계 2**. I03.04(1.0g, 3.3mmol), THF(15㎖)의 0℃ 혼합물에 MeMgBr(3M, 3.3㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl(20㎖)을 0℃에서 첨가하였다. EtOAc(40㎖)를 첨가하고, 유기상을 분리하고, 염수(15㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% EtOAc/PE)로 정제하여 3-아세틸-N-tert-뷰틸-벤젠설폰아마이드(I03.05, 0.75g)를 얻었다. ^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.51-8.41 (m, 1 H), 8.18-8.04 (m, 2H), 7.67-7.56 (m, 1H), 4.72 (s, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.26 (s, 9 H).

[0619] **단계 3**. I03.05(0.5g, 2.0mmol) 및 THF(15㎖)의 혼합물에 페닐트라이메틸암모늄 퍼브로마이드(0.77g, 2.1mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 40% EtOAc/PE)로 정제하여 3-(2-브로모아세틸)-N-tert-뷰틸-벤젠설폰아마이드(I03.06, 0.55g)를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1 H) 8.16 (br t, J=9.19 Hz, 2 H) 7.66 (t,

J=7.82 Hz, 1 H) 4.85 (br s, 1 H) 4.47 (s, 2 H) 1.26 (s, 9 H).

[0620] **2-브로모-1-[6-[(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)아미노]-2-피리딜]에탄온(I03.09)의 합성**



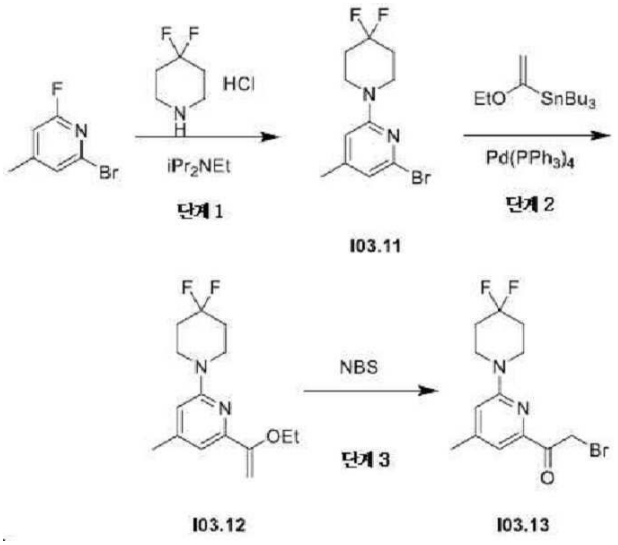
[0621]

[0622] **단계 1**. 3,3-다이플루오로사이클로뷰탄아민 하이드로클로라이드(4.9g, 34mmol), iPrOH(15mℓ), iPr_2NEt(5.9mℓ, 34mmol) 및 2-브로모-6-플루오로-피리딘(2.0g, 11mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(10mℓ)에 붓고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(10에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-브로모-N-(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)피리딘-2-아민(I03.07, 1.6g)을 얻었다.

[0623] **단계 2**. 다이옥세인(10mℓ) 중 **I03.07**(0.60g, 2.3mmol)과 트라이뷰틸(1-에톡시바이닐)스탄네인(1.2mℓ, 3.4mmol), CsF(0.69mg, 4.6mmol), $Pd(PPh_3)_4$(0.13g, 0.11mmol)의 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(50mℓ) 중 KF(0.4g)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(10mℓ)로 희석하고, 염수(10mℓ×2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(10에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 N-(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)-6-(1-에톡시바이닐)피리딘-2-아민(I03.08, 0.55g)을 얻었다.

[0624] **단계 3**. I03.08(0.55g, 2.2mmol), THF(5mℓ) 및 H_2O(2mℓ)의 혼합물에 NBS(0.31g, 1.7mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 물(10mℓ)에 붓고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(10에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-브로모-1-[6-[(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)아미노]-2-피리딜]에탄온(I03.09, 0.25g)을 얻었다.

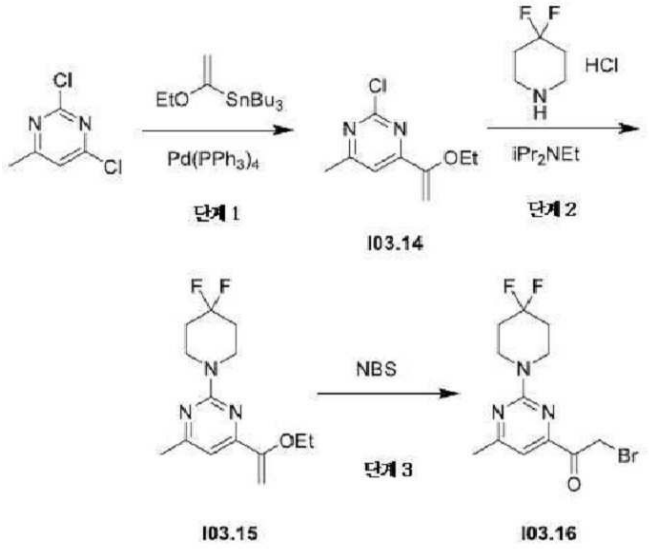
[0625] **2-브로모-1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘-2-일)에탄-1-온(I03.13)의 합성**



[0626]

[0627] 3,3-다이플루오로사이클로뷰탄아민 하이드로클로라이드를 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드로, 2-브로모-6-플루오로-피리딘을 2-브로모-4-메틸-6-플루오로-피리딘으로 대체하여 I03.09와 동일한 방식으로 I03.13을 제조하였다.

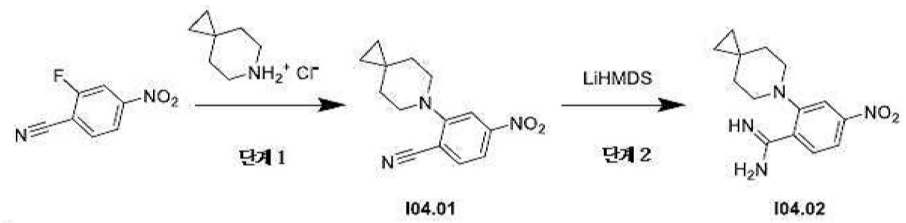
[0628] **2-브로모-1-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일)에탄-1-온(I03.16)의 합성**



[0629]

[0630] 2-브로모-6-플루오로-피리딘을 2,6-다이클로로-4-메틸피리미딘으로 대체하고, 위의 반응식에 나타낸 바와 같이 반응 순서를 변경하여 I03.09와 동일한 방식으로 I03.16을 제조하였다.

[0631] **4-나이트로-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤즈이미드아마이드(I04.02)의 합성**



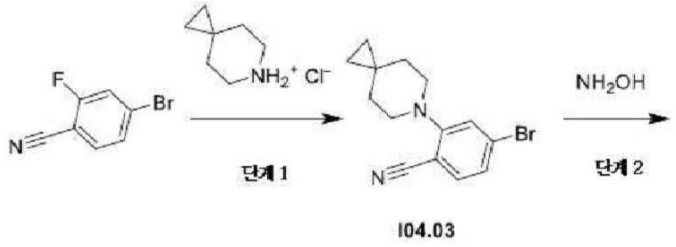
[0632]

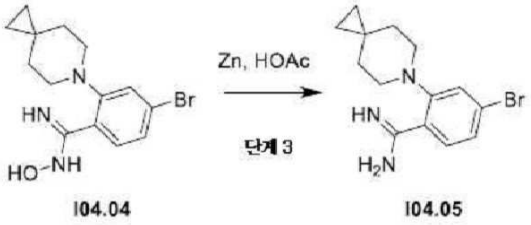
[0633] **단계 1**. 2-플루오로-4-나이트로-벤조나이트릴(5.0g, 30mmol), DMF(30mℓ), K_2CO_3(8.3g, 60mmol) 및 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(4.4g, 30mmol)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(80

㎖)에 붓고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, MeOH(25㎖)로 0.5시간 동안 분쇄시켜 6.8g의 4-나이트로-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤조나이트릴(I04.01)을 얻었다. ^{1}H NMR (DMSO-d^6, 400 MHz) ppm δ 8.04 - 7.92 (m, 1 H), 7.86 - 7.73 (m, 2 H), 3.36 - 3.28 (m, 4 H), 1.58 - 1.47 (m, 4 H), 0.37 (s, 4 H).

[0634] **단계 2**. I04.01(6.5g, 25㎜ol) 및 THF(60㎖)의 혼합물에 1M LiHMDS(130㎖, 130㎜ol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 내부 온도가 30℃ 이하로 유지되는 속도로 2M HCl(40㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 부분적으로 농축시킨 다음, EtOAc로 세척하고, 포화 $NaHCO_3$(30㎖)를 천천히 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 생성된 유기상을 수집하고, 농축시켜 1.7g의 4-나이트로-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤즈이미드아마이드(I04.02)를 얻었다.

[0635] **4-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤즈이미드아마이드(I04.05)의 합성.**





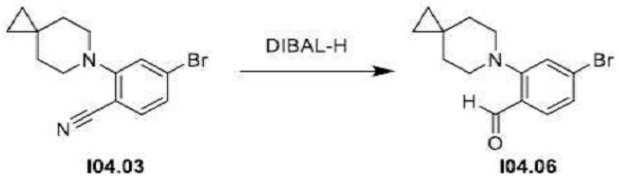
[0636] .

[0637] **단계 1**. 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(2.7g, 18㎜ol), iPr_2NEt(13㎖, 75㎜ol), DMSO(30㎖) 및 4-브로모-2-플루오로-벤조나이트릴(3.0g, 15㎜ol)의 혼합물을 140℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(100㎖)에 붓고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 유기상을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 플래시 실리카 크로마토그래피(0에서 20% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-브로모-벤조나이트릴(I04.03, 4.0g)을 얻었다.

[0638] **단계 2**. I04.03(4.0g, 14㎜ol), 하이드록실아민(H_2O 중 50%, 1.8g, 28㎜ol), EtOH(40㎖)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 물(150㎖)에 붓고, EtOAc(2×150㎖)로 추출하였다. 유기상을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, CH_2Cl_2(20㎖)로 20℃에서 0.5시간 동안 분쇄시켜 2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-브로모-N-하이드록시-벤즈아미딘(I04.04, 3.0g)을 얻었다.

[0639] **단계 3**. I04.04(3.0g, 9.3㎜ol), Zn(6.1g, 93㎜ol), HOAc(30㎖)의 탈기된 혼합물을 탈기시키고, N_2 분위기하에 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 물(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 10:1 EtOAc/PE로 20℃에서 30분 동안 분쇄시켜 2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-브로모-벤즈아미딘(I04.05, 2.1g)을 얻었다.

[0640] **4-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤즈알데하이드(I04.06)의 합성**

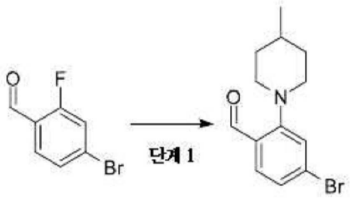


I04.03 I04.06

[0641]

[0642] **I04.03**(2.2g, 7.6mmol) 및 CH_2CL_2(30mℓ)의 혼합물에 DIBAL-H(1M, 11mℓ)를 -5℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 분위기하에 -5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 HCl(2N, 10mℓ)을 혼합물에 천천히 첨가한 다음, 혼합물을 포화 Na_2CO_3(50mℓ)에 부었다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(2×50mℓ)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(30mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤즈알데하이드(**I04.06**, 1.5g, 91% 순도)를 얻었다.

[0643] **4-브로모-2-(4-메틸-1-피페리딜)벤즈알데하이드(I04.08)의 합성**

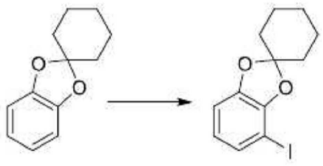


I04.08

[0644]

[0645] 4-브로모-2-플루오로-벤즈알데하이드(2.0g, 10mmol), 4-메틸피페리딘(1.0mℓ, 10mmol), DMF(40mℓ), K_2CO_3(4g, 30mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, 냉각시키고, H_2O(100mℓ)와 합하고, EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(20mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(5에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4-브로모-2-(4-메틸-1-피페리딜)벤즈알데하이드(**I04.08**, 2.3g)를 얻었다.

[0646] **4-아이오도스피로[벤조[d][1,3]다이옥솔-2,1'-사이클로헥세인](I04.07)의 합성**



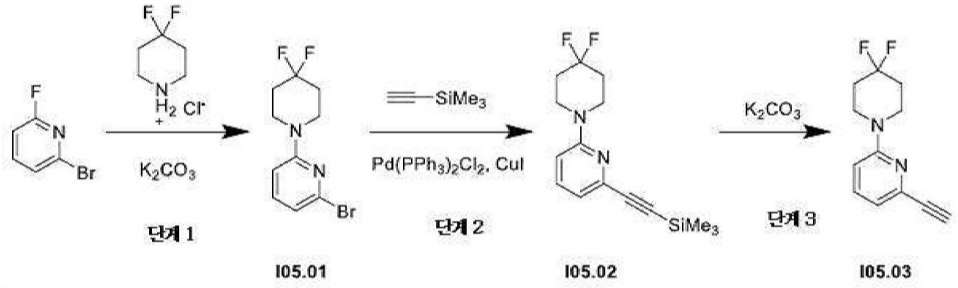
I04.07

[0647]

[0648] Ar_2하에 -75℃에서 스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로헥세인](2.0g, 11mmol) 및 THF(20mℓ)의 혼합물에 sBuLi(1.3M, 12mℓ, 16mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 Ar_2하에 2시간 동안 교반한 다음, I_2(2.7g, 11mmol)를 -75℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -75℃에서 2시간 동안 교반하고, 가온시키고, H_2O(30mℓ)에 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(2×30.0mℓ)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4-아이오도스피로[1,3-벤조다이옥솔-2,1'-사이클로헥세인](**I04.07**, 0.73mg)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7.03 - 7.13 (m, 1 H) 6.76 - 6.89 (m, 1 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 1.80 -1.97 (m, 4 H) 1.56 - 1.72 (m, 4 H) 1.39 - 1.50 (m, 2 H).

[0649] **알카인 합성 방법 I05A:**

[0650] **2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-에틴일피리딘(I05.03)의 합성**



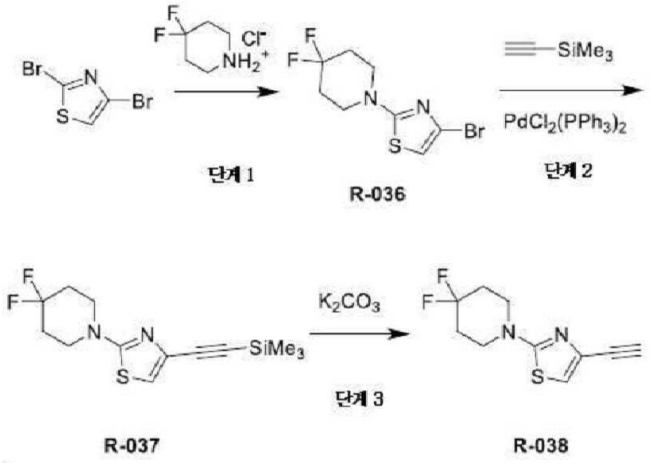
[0651]

[0652] **단계 1**. 2-브로모-6-플루오로피리딘(2.0g, 11mmol), 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(2.7g, 17mmol), K_2CO_3(4.7g, 34mmol) 및 DMF(20mℓ)의 탈기된 혼합물을 N_2하에 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2.0g의 2-브로모-6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘(I05.01)을 얻었다.

[0653] **단계 2**. I05.01(1.1g, 4.0mmol), 에틴일트라이메틸실레인(1.7mℓ, 12mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.28g, 0.40mmol), CuI(75mg, 0.40mmol), Et_3N(1.7mℓ, 12mmol) 및 THF(15mℓ)의 탈기된 혼합물을 N_2하에 55℃에서12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 0.50g의 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-((트라이메틸실릴)에틴일)피리딘(I05.02)을 얻었다.

[0654] **단계 3**. I05.02(0.46g, 1.6mmol), K_2CO_3(0.43g, 3.1mmol) 및 MeOH의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 0.25g의 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-에틴일피리딘(I05.03)을 얻었다.

[0655] **2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-에틴일티아졸(R-038)의 합성**

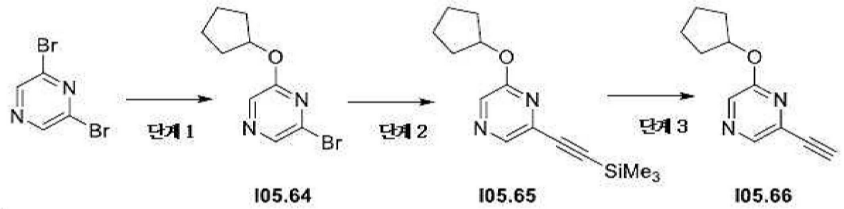


[0656]

[0657] **단계 1**. 2,4-다이브로모티아졸(1.0g, 4.1mmol), 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(1.3g, 8.2mmol), DMF(10mℓ) 및 Et_3N(2.3g, 17mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(50mℓ)와 합하고, EtOAc(30mℓ×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(30mℓ×3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 5% PE 중 EtOH)로 정제하여 4-브로모-2-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)티아졸(**R-036**; 1.0g)을 얻었다.

[0658] **단계 2 내지 3**. 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-에틴일티아졸(**R-038**)을 알카인 제조 방법 I05A의 단계 2 및 단계 3에 대해 기술된 바와 같이 **R-036**을 **I05.01**로 대체하여 2 단계로 제조하였다.

[0659] **2-(사이클로펜틸옥시)-6-에틴일피라진(I05.66)의 합성**



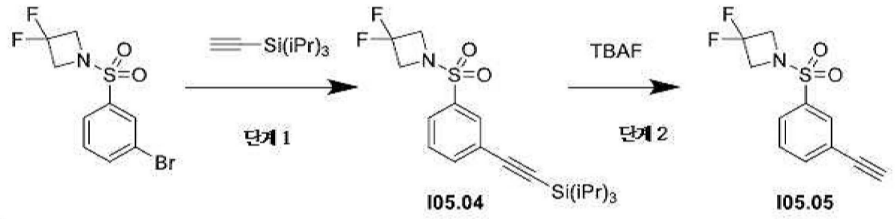
[0660]

[0661] **단계 1.** 2,6-다이브로모피라진(1.5g, 6.3mmol), 사이클로펜탄올(0.57㎖, 6.3mmol), DMF(20㎖), Cs_2CO_3(4.1g, 13mmol)의 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반한 다음, H_2O(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×25㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(10에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-브로모-6-(사이클로펜톡시) 피라진(**I05.64**, 0.59g)을 얻었다.

[0662] **단계 2 내지 3.** 2-(사이클로펜틸옥시)-6-에틴일피라진(**I05.66**)을 알카인 제조 방법 I05A의 단계 2 및 단계 3에 대해 기술된 바와 같이 **I05.64**를 **I05.01**로 대체하여 2 단계로 제조하였다.

[0663] **알카인 합성 방법 I05B:**

[0664] **1-((3-에틴일페닐)설폰일)-3,3-다이플루오로아제티딘(I05.05)의 합성**



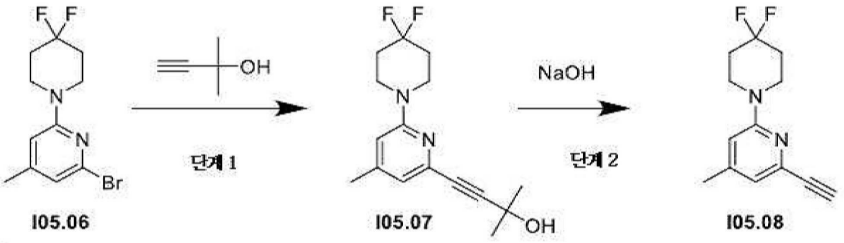
[0665]

[0666] **단계 1.** 1-(3-브로모페닐)설폰일-3,3-다이플루오로-아제티딘(0.87g, 2.8mmol), MeCN(3㎖), Xantphos Pd G4(0.27g, 0.28mmol), Cs_2CO_3(2.7g, 8.4mmol), 에틴일(트라이아이소프로필)실레인(3.1㎖, 14mmol), CuI(53mg, 0.28mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 2-[3-(3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)설폰일페닐]에틴일-트라이아이소프로필-실레인(I05.04, 3.2g)을 얻었다.

[0667] **단계 2.** I05.04(1.2g, 2.2mmol), THF(10㎖) 및 TBAF(1M, 11㎖, 11mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(30㎖×3)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(30㎖×2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 0.2g의 I05.04로부터 동일한 방식으로 별도의 잔사를 제조하였다. 합한 잔사를 실리카 크로마토그래피(5에서 10% PE 중 EtOAc)로 정제하여 1-(3-에틴일페닐)설폰일-3,3-다이플루오로-아제티딘(I05.05, 0.37g)을 얻었다.

[0668] **알카인 합성 방법 I05C:**

[0669] **2-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-6-에틴일-4-메틸-피리딘(I05.08)의 합성**



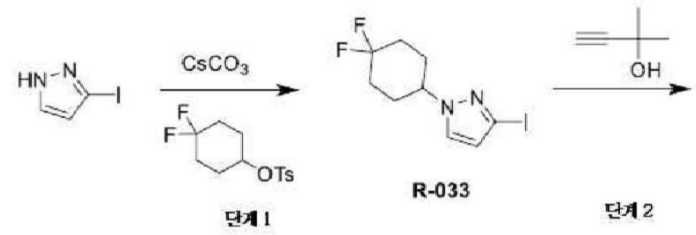
[0670]

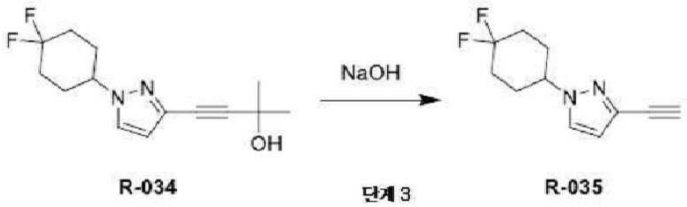
[0671] **단계 1.** 2-브로모-6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-4-메틸-피리딘(I05.06)을 2-브로모-6-플루오로-4-메틸피리딘으로부터 I05.01에 대해 기술된 바와 동일한 방식으로 제조하였다. I05.06(1.0g, 3.4mmol), 2-메틸뷰트-3-아인

-2-올(2.0㎖, 21mmol), CuI(65mg, 0.34μmol), Et_3N(1.4㎖, 10mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.24g, 0.34mmol) 및 DMF(10㎖)의 탈기된 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140℃에서 1.2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4-[6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-4-메틸-2-피리딜]-2-메틸-뷰트-3-아인-2-올(I05.07, 0.50g)을 얻었다.

[0672] **단계 2.** I05.07(0.50g, 1.7mmol) 및 톨루엔(1㎖)의 혼합물을 NaOH(0.10g, 2.5mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 물(50㎖)로 희석하고, EtOAc(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-6-에틴일-4-메틸-피리딘(I05.08, 0.40mg)을 얻었다.

[0673] **1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-3-에틴일-1H-피라졸(I05.24)의 합성**





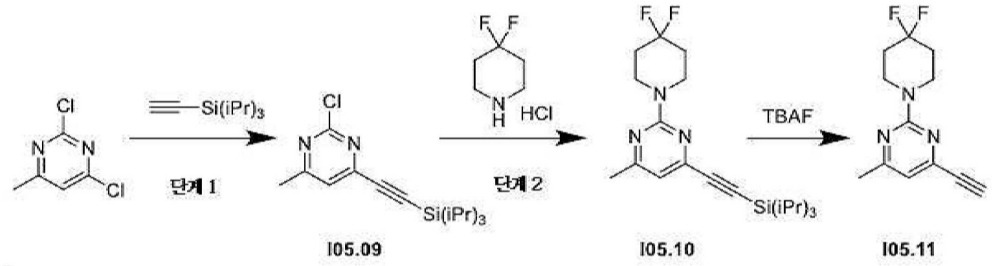
[0674]

[0675] **단계 1.** 3-아이오도-1*H*-피라졸(2.0g, 10mmol), DMF(20㎖), Cs_2CO_3(10g, 31mmol) 및 (4,4-다이플루오로사이클로헥실)-4-메틸벤젠설포네이트(4.5g, 16mmol)의 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, H_2O(50㎖)와 합하고, EtOAc(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(30㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(5에서 25% PE 중 EtOAc)로 정제하여 1-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-3-아이오도-피라졸(**R-033**, 2.0g)을 얻었다.

[0676] **단계 2 내지 3**에서는 **I05.06** 대신 **R-033**을 사용하여 **알카인 합성 방법 I05C**를 수행하여 **I05.24**를 얻었다.

[0677] **알카인 합성 방법 I05D:**

[0678] **2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-에틴일-6-메틸피리미딘(I05.11)의 합성**



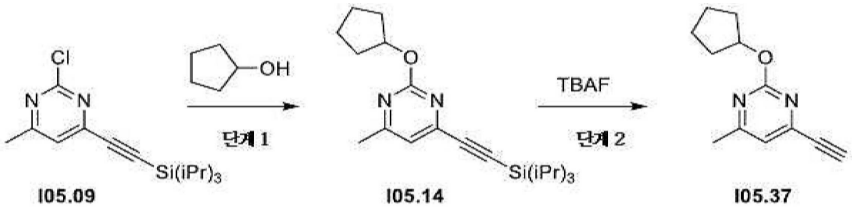
[0679]

[0680] **단계 1.** 2,4-다이클로로-6-메틸-피리미딘(2.0g, 12mmol) 및 에틴일(트라이아이소프로필)실레인(8.3㎖, 37mmol), THF(20㎖), 첨가된 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.43g, 0.61mmol), CuI(0.23mg, 1.2mmol) 및 Et_3N(5.1㎖, 37mmol)의 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 10% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(2-클로로-6-메틸-피리미딘-4-일)에틴일-트라이아이소프로필-실레인(I05.09, 1.2g)을 얻었다.

[0681] **단계 2.** 4,4-다이플루오로피페리딘(0.57g, 4.7mmol), DMF(5mℓ), iPr_2NEt(2.0mℓ, 12mmol) 및 I05.09(1.2g, 3.9mmol)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mℓ)에 붓고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-[2-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-6-메틸-피리미딘-4-일]에틴일-트라이아이소프로필-실레인(I05.10, 1.5g)을 얻었다.

[0682] **단계 3.** I05.10(1.5g, 3.8mmol), THF(5mℓ) 및 TBAF(1M, 19mℓ, 19mmol)의 혼합물 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mℓ)에 붓고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 10% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-4-에틴일-6-메틸-피리미딘(I05.11, 0.60g)을 얻었다.

[0683] **2-(사이클로펜틸옥시)-4-에틴일-6-메틸피리미딘(I05.37)의 합성**



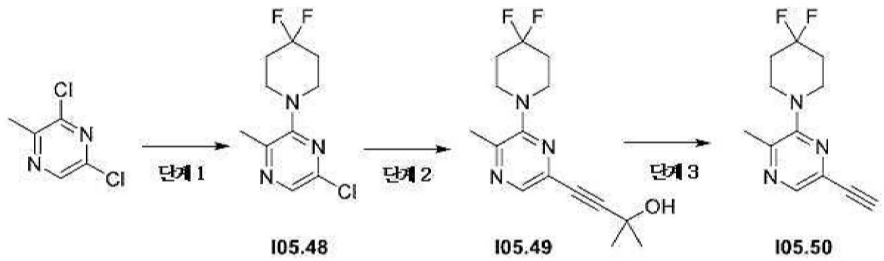
[0684]

[0685] **단계 1.** **I05.09**(1.0g, 4.0mmol), 사이클로펜탄올(0.96g, 11mmol), 다이옥세인(25mℓ) 및 Cs_2CO_3(3.0g, 9.2mmol)의 탈기된 혼합물을 N_2 분위기하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(40mℓ)로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 H_2O(20mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 10% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(사이클로펜틸옥시)-4-메틸-6-((트라이아이소프로필실릴)에틴일)피리미딘(**I05.14**, 1.0g)을 얻었다.

[0686] **단계 2.** 2-(사이클로펜틸옥시)-4-에틴일-6-메틸피리미딘(**I05.37**)을 **I05.11** 합성의 단계 3에 기술된 방식으로 TBAF로 처리하여 **I05.14**로부터 제조하였다.

[0687] **알카인 합성 방법 I05E:**

[0688] **3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-에틴일-2-메틸피라진의 합성**



[0689]

[0690] **단계 1.** 3,5-다이클로로-2-메틸-피라진(2.0g, 12mmol), 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(1.9g, 12mmol), DMSO(40mℓ), K_2CO_3(5.1g, 37mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, H_2O(20mℓ)를 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(2×25mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(10에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 5-클로로-3-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-2-메틸-피라진(**I05.48**, 1.0g)을 얻었다.

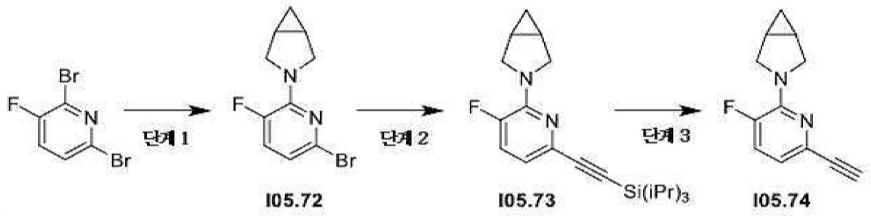
[0691] **단계 2.** **I05.48**(0.81g, 3.3mmol), 2-메틸뷰트-3-아인-2-올(0.96mℓ, 9.8mmol), CuI(62mg, 0.33mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(0.24g, 0.33mmol), KF(0.38g, 6.5mmol), PPh_3(86mg, 0.33mmol), iPr_2NEt(1.1mℓ, 6.5mmol), DMF(16mℓ)의 탈기된 혼합물을 N_2 분위기하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mℓ)에 붓고, EtOAc(2×15mℓ)로 추출하고, 추출물을 합하고, 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(10에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4-[6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-5-메틸-피라진-2-일]-

2-메틸-뷰트-3-아인-2-올(**I05.49**, 0.68g)을 얻었다.

[0692] **단계 3**. **I05.49**(0.68g, 2.3mmol), 톨루엔(7㎖) 및 NaOH(0.18g, 4.6mmol)의 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×15㎖)로 추출하고, 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-에틴일-2-메틸피라진(**I05.50**, 0.39g)을 얻었다.

[0693] **알카인 합성 방법 I05F:**

[0694] **3-(6-에틴일-3-플루오로피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인(I05.74)의 합성**

[0695] 

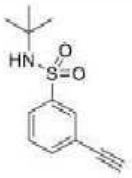
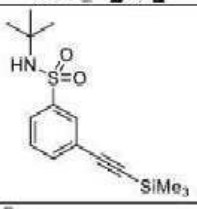
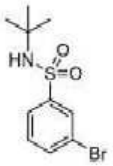
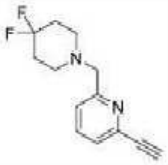
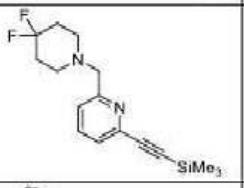
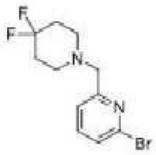
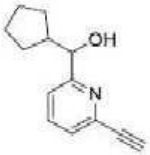
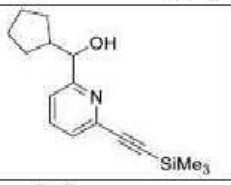
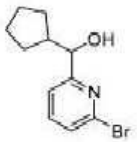
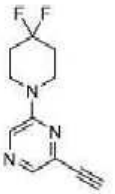
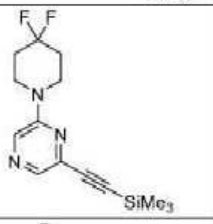
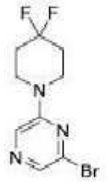
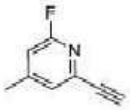
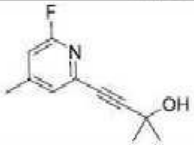
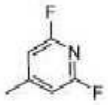
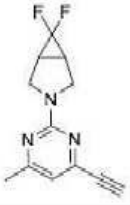
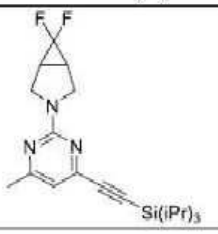
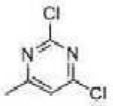
[0696] **단계 1**. 2,6-다이브로모-3-플루오로-피리딘(1.0g, 4.0mmol), 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인 하이드로클로라이드(0.48g, 4.0mmol), DMF(15㎖) 및 K_2CO_3(1.6g, 12mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하고, H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 3-(6-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인(**I05.72**, 0.95g)을 얻었다.

[0697] **단계 2**. **I05.72**(0.50g, 2.0mmol), 에틴일(트라이아이소프로필)실레인(1.0㎖, 6.0mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.14g, 0.19mmol), Et_3N(0.81㎖, 6.0mmol), CuI(74mg, 0.39mmol) 및 THF(10㎖)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H_2O(100㎖)에 붓고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-[6-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일)-5-플루오로-2-피리딜]에틴일-트라이아이소프로필-실레인(**I05.73**, 1.2g)을 얻었다.

[0698] **단계 3**. **I05.73**(1.1g, 3.0mmol), THF(12㎖) 및 TBAF(1M, 9㎖, 9mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 3-(6-에틴일-3-플루오로피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥세인(**I05.74**, 0.33g)을 얻었다.

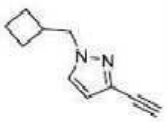
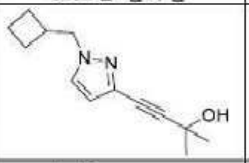
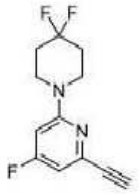
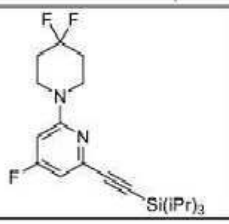
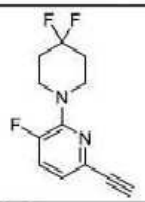
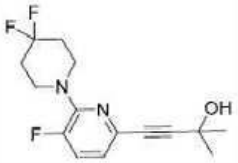
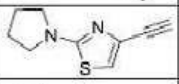
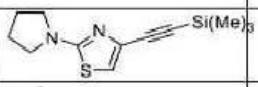
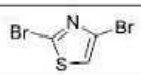
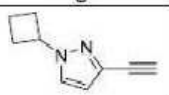
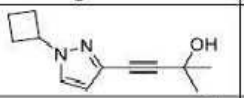
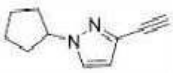
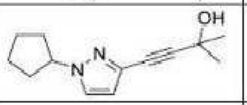
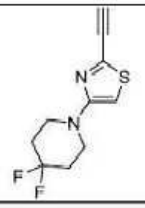
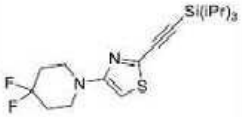
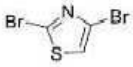
[0699] 표 4A의 알카인은 나타낸 바와 같이 AI05-E 방법에 의해 제조하였다.

[표 4A]

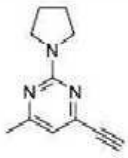
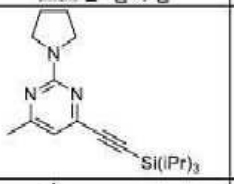
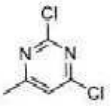
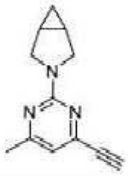
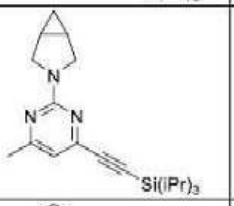
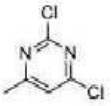
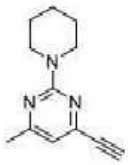
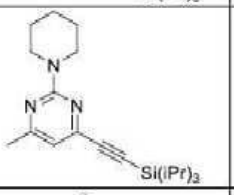
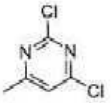
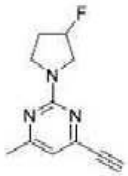
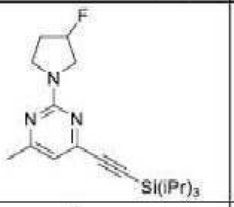
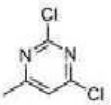
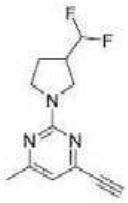
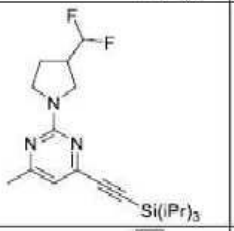
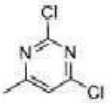
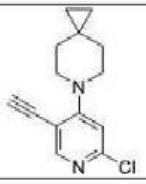
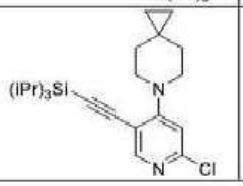
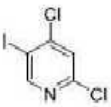
명칭	방법	구조	보호된 알카인	아릴 할라이드
I05.13	I05A			
I05.15	I05A			
I05.16	I05A			
I05.21	I05A			
I05.22	I05C			
I05.23	I05D			

[0700]

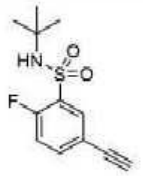
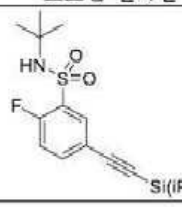
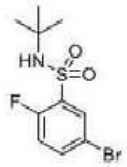
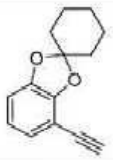
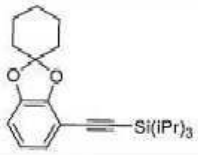
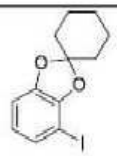
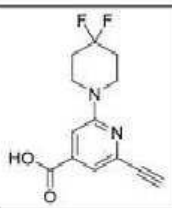
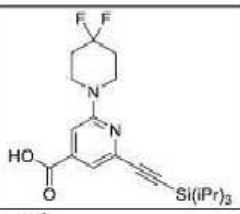
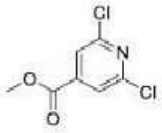
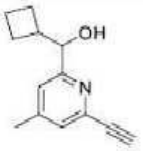
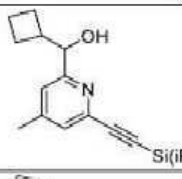
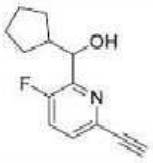
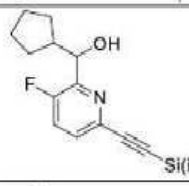
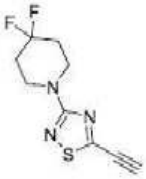
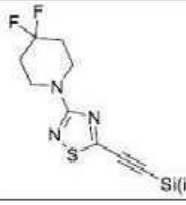
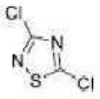
[0701]

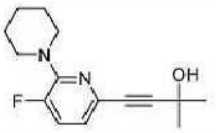
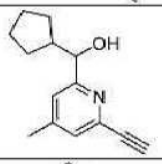
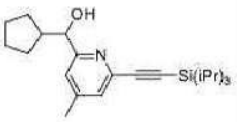
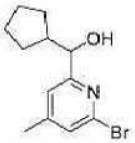
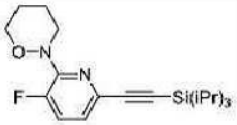
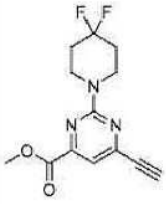
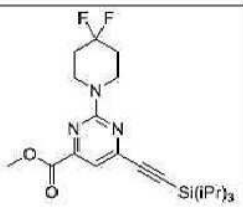
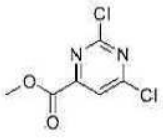
명칭	방법	구조	보호된 알카인	아릴 할라이드
I05.25	I05C			
I05.26	I05D			
I05.27	I05C			
I05.28	I05A			
I05.29	I05C			
I05.30	I05C			
I05.31	I05D			

[0702]

명칭	방법	구조	보호된 알카인	아릴 할라이드
I05.32	I05D			
I05.33	I05D			
I05.34	I05D			
I05.35	I05D			
I05.36	I05D			
I05.43	I05B			

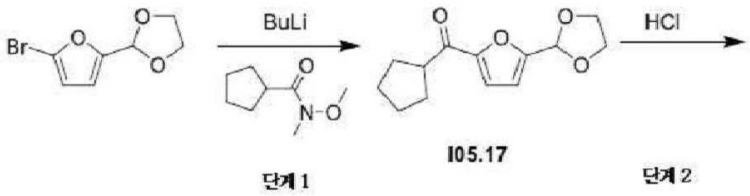
[0703]

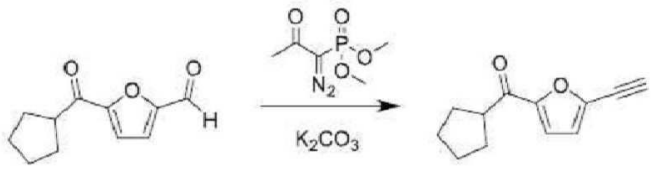
명칭	방법	구조	보호된 알카인	아릴 할라이드
I05.47	I05B			
I05.53	I05B			 I04.07
I05.54	I05D			
I05.58	I05B			
I05.59	I05B			
I05.60	I05D			

명칭	방법	구조	보호된 알카인	아릴 할라이드
I05.61	I05C			
I05.62	I05B			
I05.75	I05F			
I05.82	I05D			

[0704]

[0705] 1-아지도-4-브로모-2-플루오로벤젠(I05.19)의 합성





[0706]

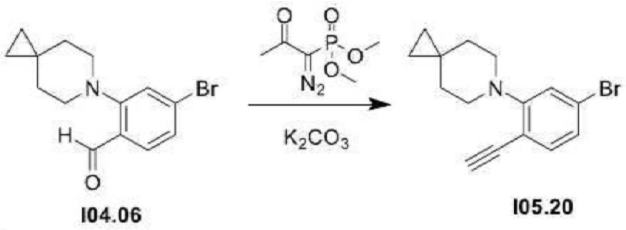
[0707] **단계 1.** 2-(5-브로모-2-퓨릴)-1,3-다이옥솔레인(1.4g, 6.4mmol),N,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에테인-1,2-다이아민(0.97㎖, 6.4mmol) 및 THF(20㎖)의 혼합물에 BuLi(1M, 9.6㎖)를 -70℃에서 첨가한 다음, THF(20㎖) 중 N-메톡시-N-메틸-사이클로펜테인카복사마이드(1.5g, 9.6mmol)를 -70℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 사이클로펜틸-[5-(1,3-다이옥솔란-2-일)-2-퓨릴]메탄온(**I05.17**, 0.25g)을 얻었다.

[0708] **단계 2.** **I05.17**(0.25g, 1.0mmol), THF(0.8㎖), H_2O(0.5㎖) 및 3M HCl(1.0㎖, 3.0mmol)의 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 5-(사이클로펜테인카보닐)퓨란-2-카복스알데하이드(**I05.18**, 0.19g)를 얻었다.

[0709] **단계 3.** **I05.18**(0.19g, 0.99mmol), MeOH(0.5㎖), K_2CO_3(0.27g, 2.0mmol) 및 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(0.23g, 1.2mmol)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10㎖)에 붓고, EtOAc(2

×10㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 TLC(20% PE 중 EtOAc)로 정제하여 사이클로펜틸-(5-에틴일-2-퓨릴)메탄온(**I05.19**, 0.18g)을 얻었다.

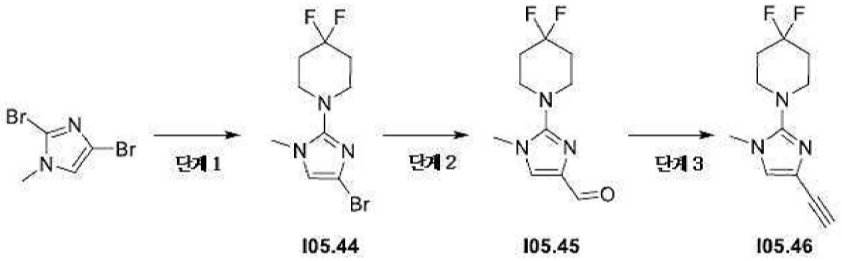
[0710] **4-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤즈알데하이드(I05.20)의 합성**



[0711]

[0712] **I04.06**(0.50g, 1.7mmol), MeOH(10㎖), 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(0.39g, 2.0mmol) 및 K_2CO_3(0.47g, 3.4mmol)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)벤즈알데하이드(I05.20, 0.33g)를 얻었다.

[0713] **1-(4-에틴일-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)-4,4-다이플루오로피페리딘(I05.46)의 합성**



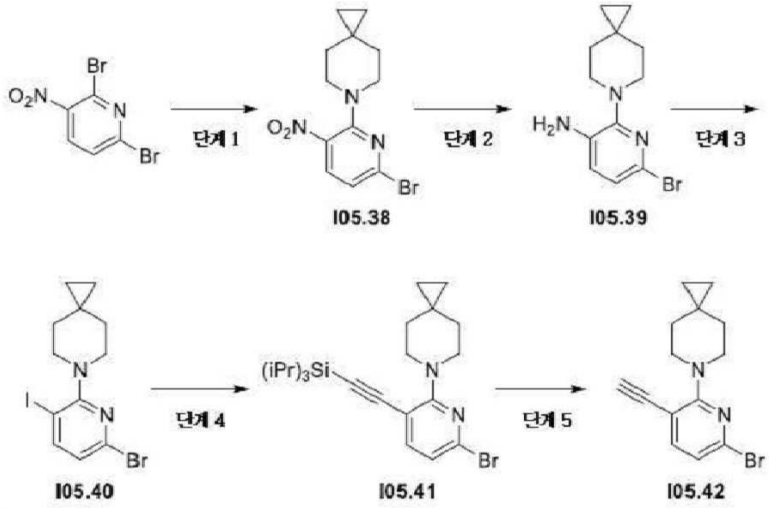
[0714]

[0715] **단계 1**. 2,4-다이브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸(1.2g, 5.0mmol), NMP(1㎖), DBU(14㎖, 96mmol) 및 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(4.8g, 31mmol)의 혼합물을 220℃에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시키고, H_2O(100㎖)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2×100㎖)로 추출하고, 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 25% PE 중 EtOAc)로 정제하여 1-(4-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)-4,4-다이플루오로피페리딘(**I05.44**, 0.96g)을 얻었다.

[0716] **단계 2**. n-BuLi(2.5M, 1.1㎖, 2.8mmol)를 N_2하에 -78℃에서 THF(10㎖) 중 **I05.44**(0.70g, 2.5mmol)의 교반된 혼합물에 적가하였다. -78℃에서 20분 동안 교반한 후, DMF(0.60㎖, 7.5mmol)를 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하고, 25℃로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. H_2O 및 포화 NH_4Cl로 반응을 중지시키고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 80% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-카복스알데하이드(**I05.45**, 0.18g)를 얻었다.

[0717] **단계 3**. **I05.45**(0.17g, 0.74mmol) 및 MeOH(2㎖)의 혼합물에 1-다이아조-1-다이메톡시포스포릴-프로판-2-온(0.17g, 0.89mmol) 및 K_2CO_3(0.2g, 1.5mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(4-에틴일-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)-4,4-다이플루오로피페리딘(**I05.46**, 0.15g)을 얻었다.

[0718] **6-(6-브로모-3-에틴일피리딘-2-일)-6-아자스피로[2.5]옥테인(I05.42)의 합성**



[0719]

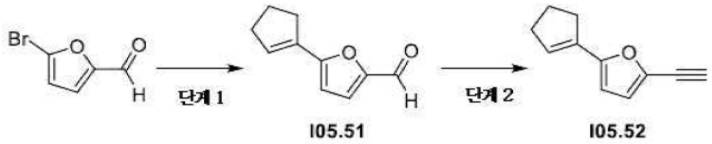
[0720] **단계 1**. 2,6-다이브로모-3-나이트로-피리딘(1.0g, 3.5mmol), 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(0.42g, 3.5mmol), EtOH(30mℓ), Et_3N(1.5mℓ, 11mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, EtOAc(30mℓ)로 희석하고, H_2O(40mℓ)로 세척하였다. 수성 세척액을 EtOAc(20mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 H_2O(20mℓ) 및 염수(20mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 8% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-(6-브로모-3-나이트로피리딘-2-일)-6-아자스피로[2.5]옥테인(**I05.38**, 0.90g)을 얻었다.

[0721] **단계 2**. **I05.38**(0.80g, 2.6mmol), EtOH(24mℓ) 및 H_2O(6mℓ)의 혼합물에 Fe 분말(1.5g, 27mmol) 및 NH_4Cl(1.4g, 26mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(15mℓ×3)로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 20% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-3-아민(**I05.39**, 0.60g)을 얻었다.

[0722] **단계 3**. 6M HCl(2.6mℓ, 16mmol) 중 **I05.39**(0.430g, 1.5mmol)의 0℃ 혼합물에 H_2O(1mℓ) 중 $NaNO_2$(0.14g, 2.1mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후, H_2O(4.5mℓ) 중 KI(1.0g, 6.2mmol)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온시키고, 1.3시간 동안 교반하고, EtOAc(25mℓ×2)로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 $NaHCO_3$(15mℓ×2), H_2O(15mℓ) 및 염수(10mℓ)로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 18% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-(6-브로모-3-아이오도피리딘-2-일)-6-아자스피로[2.5]옥테인(**I05.40**, 0.22g)을 얻었다.

[0723] **단계 4** 및 **단계 5**를 알카인 합성 방법 I05B에 기술된 바와 같이 수행하여 **I05.40**으로부터 6-(6-브로모-3-에틴일피리딘-2-일)-6-아자스피로[2.5]옥테인(**I05.42**)을 제조하였다.

[0724] **2-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-5-에틴일퓨란(I05.52)의 합성**

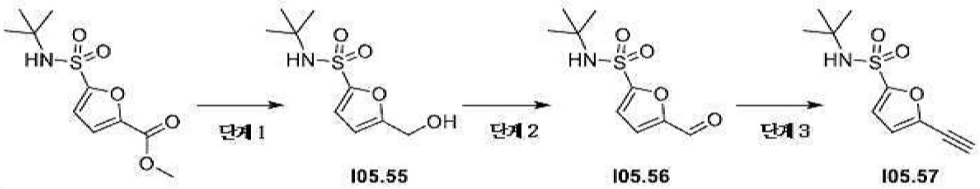


[0725]

[0726] **단계 1**. 5-브로모퓨란-2-카복스알데하이드(2.0g, 11mmol), 사이클로펜텐-1-일보론산(1.4g, 13mmol), K_2CO_3(3.8g, 27mmol), RuPhos(0.53g, 1.1mmol), $Pd(OAc)_2$(77mg, 034mmol), 톨루엔(18mℓ), H_2O(2mℓ)의 탈기된 혼합물을 N_2 분위기하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(30mℓ)에 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(2×30.0mℓ)로 추출하고, 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 5-(사이클로펜텐-1--일)퓨란-2-카복스알데하이드(**I05.51**, 1.4g)를 얻었다.

[0727] **단계 2**를 **I05.20**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 수행하여 **I05.51**로부터 **I05.52**를 제조하였다.

[0728] **N-(tert-뷰틸)-5-에틴일퓨란-2-설폰아마이드(I05.57)의 합성**

[0729] 

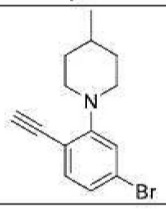
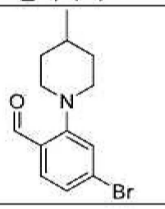
[0730] **단계 1.** 메틸 5-(tert-뷰틸설파모일)퓨란-2-카복실레이트(0.56g, 2.1mmol) 및 THF(6mℓ)의 0℃ 혼합물에 $LiBH_4$(0.14g, 6.4mmol)를 나누어 첨가하였다. Rhe 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 포화 NH_4Cl(8mℓ) 및 H_2O(10mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2×15mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 *N-tert*-뷰틸-5-(하이드록시메틸)퓨란-2-설폰아마이드(**I05.55**, 0.54g)를 얻었다.

[0731] **단계 2. I05.55**(0.30g, 1.3mmol), 다이옥세인(3mℓ) 및 MnO_2(1.7g, 19mmol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 여과하고, H_2O(15mℓ)와 합하고, EtOAc(15mℓ×2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 *N-tert*-뷰틸-5-폼일-퓨란-2-설폰아마이드(**I05.56**, 0.16g)를 얻었다.

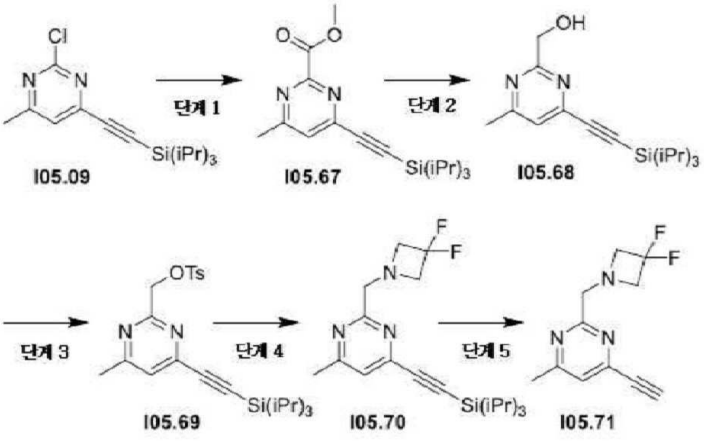
[0732] **단계 3**을 **I05.20**의 합성에 대해 기술된 바와 같이 수행하여 **I05.56**으로부터 **I05.57**을 제조하였다.

[0733] 다음 표에 있는 화합물은 **I05.20**과 동일한 방식으로 표시된 알데하이드로부터 제조하였다.

[0734]

화합물	구조	알데하이드
I05.63		

[0735] **2-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)메틸)-4-에틴일-6-메틸피리미딘(I05.71)의 합성**

[0736] 

[0737] **단계 1. I05.09**(4.7g, 15mmol) 및 MeOH(10mℓ)의 혼합물에 $PdCl_2$(0.14g, 0.76mmol), [1-(2-다이페닐포스판일-1-나프틸)-2-나프틸]-다이페닐-포스페인(947mg, 1.5mmol) 및 Et_3N(6.4mℓ, 46mmol)을 첨가하고, 혼합물을 CO(50psi)하에 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 H_2O(10mℓ)에 첨가하고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 메틸 4-메틸-6-((트라이아이소프로필실릴)에틴일)피리미딘-2-카복실레이트

(**I05.67**, 1.9g)를 얻었다.

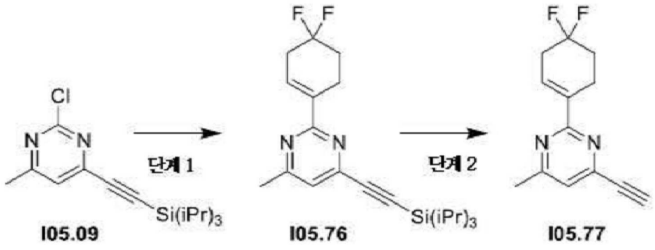
[0738] **단계 2**. **I05.67**(1.0g, 3.0mmol), EtOH(10mℓ) 및 $NaBH_4$(0.23g, 6.0mmol)의 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 25℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mℓ)에 붓고, EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(30mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 (4-메틸-6-((트라이아이소프로필실릴)에틴일)피리미딘-2-일)메탄올(**I05.68**, 0.90g)을 얻었다.

[0739] **단계 3**. **I05.68**(0.60g, 2.0mmol), CH_2Cl_2(1.0mℓ), Et_3N(0.55mℓ, 4.0mmol), 4-메틸벤젠설폰일 클로라이드(0.75g, 4.0mmol)의 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 25℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mℓ)와 합하고, EtOAc(10mℓ×2)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (4-메틸-6-((트라이아이소프로필실릴)에틴일)피리미딘-2-일)메틸 4-메틸벤젠설포네이트(**I05.69**, 1.3g)를 얻었다.

[0740] **단계 4**. **I05.69**(1.2g, 3.0mmol), 3,3-다이플루오로아제티딘 하이드로클로라이드(0.36g, 3.0mmol), CH_3CN(10mℓ), Cs_2CO_3(1.7g, 5.0mmol)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하고, H_2O(30mℓ)로 희석하고, EtOAc(30mℓ×2)로 추출하였다. 추출물을 염수(30mℓ)로 세척하고, Na2SO4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(49에서 60% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)메틸)-4-메틸-6-((트라이아이소프로필실릴)에틴일)피리미딘(**I05.70**, 0.35g)을 얻었다.

[0741] **단계 5**. **I05.70**(0.15g, 0.40mmol), TBAF(3.0mℓ, 4.0mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, H_2O(10mℓ)로 희석하고, EtOAc(10mℓ×2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)메틸)-4-에틴일-6-메틸피리미딘(**I05.71**, 60mg)을 얻었다.

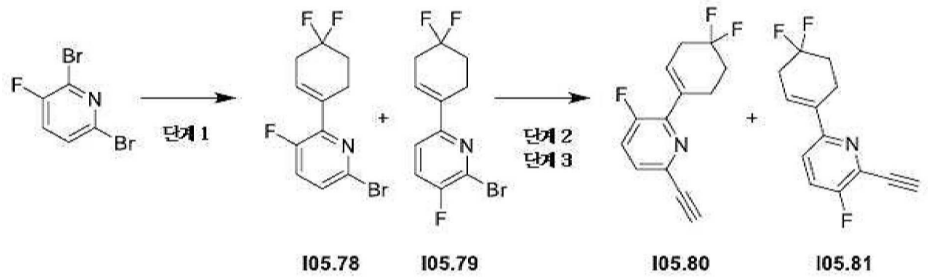
[0742] **2-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-4-에틴일-6-메틸피리미딘(I05.77)의 합성**

[0743] 

[0744] **단계 1**. **I05.09**(0.50g, 2.1mmol), 다이옥세인(20mℓ), H_2O(4.0mℓ), Na_2CO_3(0.65g, 6.2mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(0.17g, 0.21mmol)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음, H_2O(30mℓ)에 붓고, EtOAc(2×25mℓ)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(5에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-4-메틸-6-((트라이아이소프로필실릴)에틴일)피리미딘(**I05.76**, 0.89g)을 얻었다.

[0745] **단계 2**. **I05.76**(0.20g, 0.51mmol), THF(2mℓ), TBAF(1M, 1.5mℓ, 1.5mmol)의 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하고, 30mℓ의 물로 희석하고, EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-4-에틴일-6-메틸피리미딘(**I05.77**, 0.20g)을 얻었다.

[0746] **2-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-6-에틴일-3-플루오로피리딘(I05.80)과 6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-2-에틴일-3-플루오로피리딘(I05.81)의 혼합물의 합성**



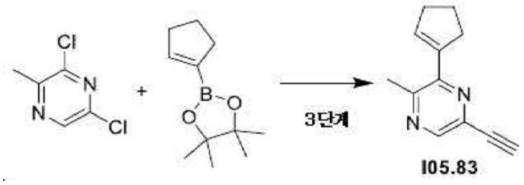
[0747]

[0748] **단계 1.** 2,6-다이브로모-3-플루오로-피리딘(1.0g, 3.9mmol), 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥센-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인(0.96g, 3.9mmol), Na_2CO_3(1.3g, 12mmol), H_2O(1㎖), 다이옥세인(5㎖), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(0.32g, 0.39mmol)의 탈기된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하고, H_2O(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 분취 HPLC(40에서 70% H_2O 중 EtOAc[NH_4HCO_3])로 정제하여 6-브로모-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥센-1-일)-3-플루오로-피리딘(**I05.78**)과 2-브로모-6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-플루오로피리딘(**I05.79**)의 0.27g의 혼합물을 얻었다.

[0749] **단계 2.** **I05.78**과 **I05.79**(0.25g, 0.86mmol), 에틴일(트라이아이소프로필)실레인(0.58㎖, 2.6mmol), CuI(33mg, 0.17mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(60mg, 86㎛ol), Et_3N(0.35㎖, 2.6mmol) 및 DMF(3㎖)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하고, 추출물을 염수(30㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-플루오로-6-((트라이아이소프로필실릴)에틴일)피리딘과 2-브로모-6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-((트라이아이소프로필실릴)에틴일)피리딘의 0.26g의 혼합물을 얻었다.

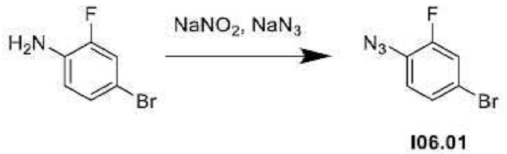
[0750] **단계 3.** 단계 2로부터의 생성물 혼합물을 I05.77 합성을 위한 단계 2에 기술된 조건에 적용하여 **I05.80**과 6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-2-에틴일-3-플루오로피리딘(**I05.81**)의 혼합물을 얻었다.

[0751] 3-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-5-에틴일-2-메틸피라진(**I05.83**)은 **I05.80**과 **I05.81**의 합성에 대해 기술된 동일한 3-단계 절차로 3,5-다이클로로-2-메틸피라진 및 2-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤레인으로부터 제조하였다.



[0752]

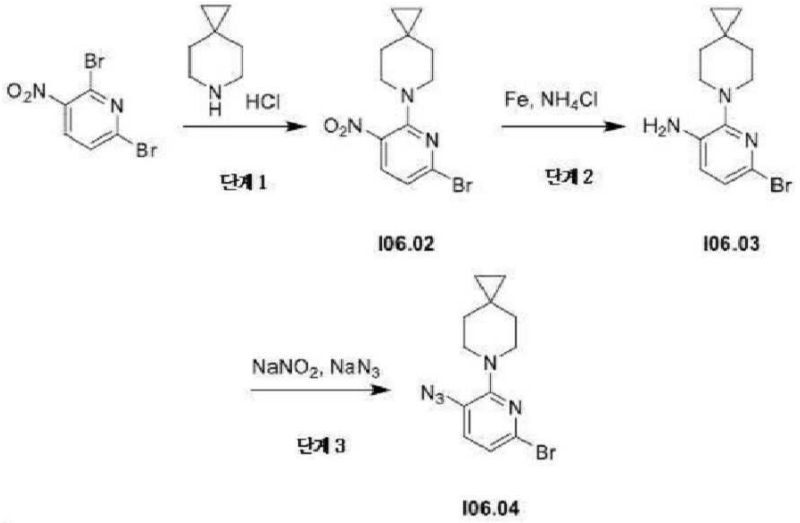
[0753] **1-아지도-4-브로모-2-플루오로벤젠(I06.01)의 합성**



[0754]

[0755] 4-브로모-2-플루오로아닐린(0.20g, 1.1mmol) 및 TFA(3㎖)의 0℃ 혼합물에 $NaNO_2$(80mg, 1.2mmol)를 나누어 천천히 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 1.5㎖의 H_2O 중 NaN_3(80mg, 1.2mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2(15㎖)를 첨가하고, 포화 수성 Na_2CO_3를 첨가하여 pH를 9로 조정하였다. 유기 추출물을 포화 수성 Na_2CO_3(2×5㎖), 염수(2×5㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 0.22mg의 1-아지도-4-브로모-6-플루오로벤젠(I06.01)을 얻었다.

[0756] **6-(3-아지도-6-브로모피리딘-2-일)-6-아자스피로[2.5]옥테인(I06.04)의 합성**



[0757]

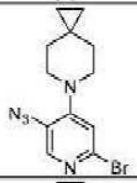
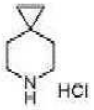
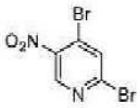
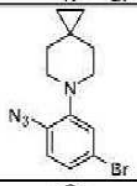
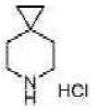
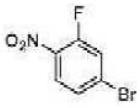
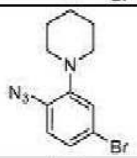
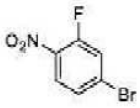
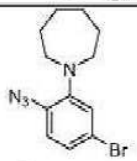
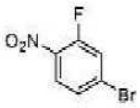
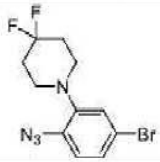
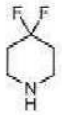
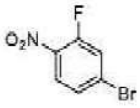
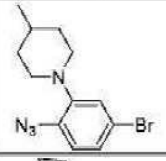
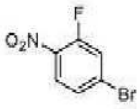
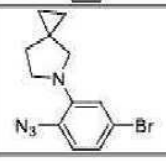
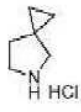
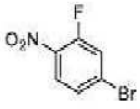
[0758] **단계 1**. 2,6-다이브로모-3-나이트로-피리딘(2.0g, 7.1mmol), EtOH(20mℓ), Et_3N(2.0mℓ, 14mmol) 및 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(1.1g, 7.1mmol)의 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50mℓ)에 붓고 및 EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-(6-브로모-3-나이트로-2-피리딜)-6-아자스피로[2.5]옥테인(I06.02, 1.80g)을 얻었다.

[0759] **단계 2.** I06.02(0.40g, 1.3mmol), EtOH(3.2mℓ), H_2O(0.8mℓ), Fe(0.72g, 13mmol) 및 NH_4Cl(0.55g, 10mmol)의 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. THF(20mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 물(30mℓ)에 붓고, EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-6-브로모-피리딘-3-아민(I06.03, 0.29g)을 얻었다.

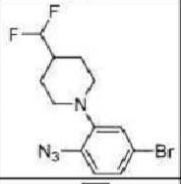
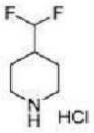
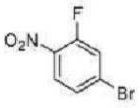
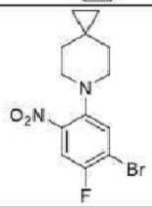
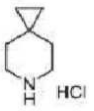
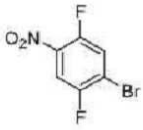
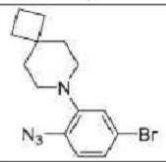
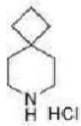
[0760] **단계 3**. I06.03(0.28mg, 0.99mmol), TFA(4.2mℓ)의 0℃ 혼합물에 $NaNO_2$(75mg, 1.1mmol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.75시간 동안 교반하고, 차가운 H_2O(1.4mℓ) 중 NaN_3(80mg, 1.2mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2.3시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2(20mℓ)를 첨가하고, 포화 Na_2CO_3 용액을 첨가하여 pH를 9 이상으로 조정하였다. 유기상을 분리하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(20mℓ×2) 및 염수(20mℓ×2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(10에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-(3-아지도-6-브로모-2-피리딜)-6-아자스피로[2.5]옥테인(I06.04, 100mg)을 얻었다.

[0761] **표 4B**의 아릴 아자이드는 **I06.04** 합성에 대해 기술된 방식으로 표시된 2-할로-나이트로아렌으로부터 제조하였다.

[표 4B]

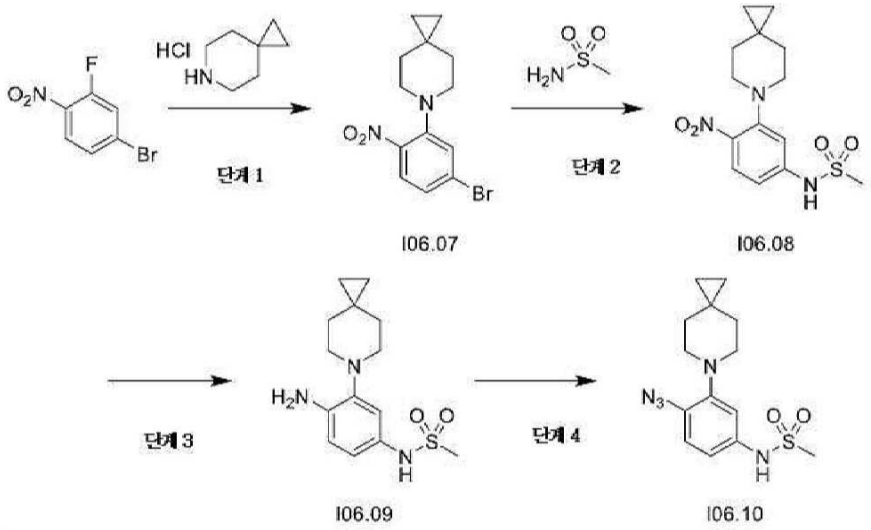
중간체	구조	아민	2-할로-나이트로아렌
I06.05			
I06.06			
I06.11		피페리딘	
I06.12		호모피페리딘	
I06.13			
I06.17		4-메틸 피페리딘	
I06.18			

[0762]

중간체	구조	아민	2-할로-나이트로아렌
I06.26			
I06.27			
I06.30			

[0763]

[0764] **6-(5-브로모-2-나이트로페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(I06.10)의 합성**



[0765]

[0766] **단계 1**. 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(0.85g, 5.8mmol), 4-브로모-2-플루오로-1-나이트로-벤젠(1.0g, 4.6mmol), DMF(15mℓ) 및 K_2CO_3(1.9g, 14mmol)의 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(40mℓ)와 합하고, EtOAc(20mℓ×2)로 추출하였다. 합한 추출물을 물(20mℓ×3) 및 염수(20mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 15% EtOAc/PE)로 정제하여 6-(5-브로모-2-나이트로-페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(R-029, 1.3g, 75% 순도)을 얻었다.

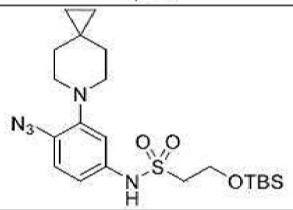
[0767] **단계 2**. **R-029**(1.2g, 4.0mmol), 메테인설폰아마이드(1.2g, 13mmol), CuI(0.84g, 4.4mmol), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(0.64g, 4.5mmol), K_3PO_4(2.6g, 12mmol) 및 DMF(15mℓ)의 혼합물을 N_2하에 140℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(40mℓ) 및 H_2O(30mℓ)와 합하고, 여과하였다. 여과액을 분리하고, 유기상을 H_2O(20mℓ×2), 염수(20mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 50% EtOAc/PE)로 정제하여 N-[3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-나이트로-페닐]메테인설폰아마이드(**R-030**, 0.6g)를 얻었다.

[0768] **단계 3**. R-030(0.55g, 1.7mmol), EtOH(25mℓ), H_2O(5mℓ), Fe(0.80g, 14mmol) 및 NH_4Cl(1.0g, 19mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축시키고, EtOAc(30mℓ)와 합하고, H_2O(15mℓ×2) 및 염수(15mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-[4-아미노-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐]메테인설폰아마이드(**R-031**, 0.51g)를 얻었다.

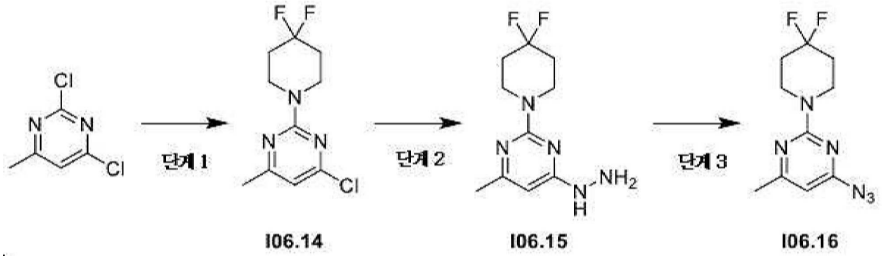
[0769] **단계 4**. **R-031**(0.45mg, 1.5mmol) 및 MeCN(35mℓ)의 혼합물에 MeCN(2.5mℓ) 중 $TMSN_3$(0.48mℓ, 3.7mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, MeCN(2.5mℓ) 중 t-뷰틸 나이트라이트(0.44mℓ, 3.7mmol)를 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 9.5시간 동안 교반하고, H_2O(40mℓ)로 희석하고, CH_2Cl_2(40mℓ×2)로 추출하고, 합한 추출물을 H_2O(20mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-[3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-아지도-페닐]메테인설폰아마이드(**I06.10**, 0.48g)를 얻었다.

[0770] 다음 화합물은 **I06.10**에 대해 기술된 동일한 4단계 절차로 표시된 2-할로-나이트로아렌으로부터 제조하였다

[0771]

화합물	구조	2-할로-아렌
I06.34		

[0772] **4-아지도-2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘(I06.16)의 합성.**



[0773]

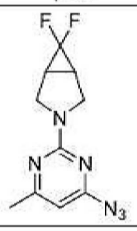
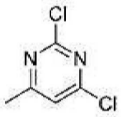
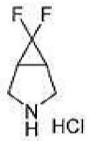
[0774] **단계 1**. 2,4-다이클로로-6-메틸-피리미딘(3.0g, 18mmol), DMF(30㎖), Cs_2CO_3(18g, 55mmol) 및 4,4-다이플루오로피페리딘(2.2g, 18mmol)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반한 다음, H_2O(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(10:1 내지 1:1 EtOAc/PE)로 정제하여 4-클로로-2-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-6-메틸-피리미딘(**I06.14**, 0.64g)을 얻었다.

[0775] **단계 2**. **I06.14**(0.10g, 0.40mmol), 다이옥세인(1.5㎖) 및 NH_2NH2 1수화물(40㎕, 0.81mmol)의 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 2M HCl로 pH를 2로 조정하고, H_2O(10㎖)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(20㎖×2)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-하이드라진일-6-메틸피리미딘(**I06.15**, 85㎎)을 얻었다.

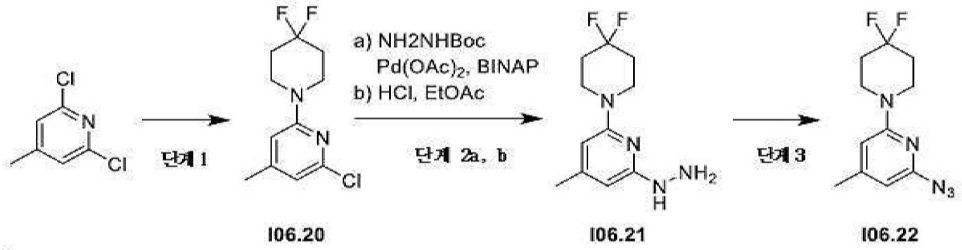
[0776] **단계 3**. **I06.15**(85㎎, 0.35mmol), HOAc(0.5㎖) 및 H_2O(0.5㎖)의 혼합물에 $NaNO_2$(36㎎, 0.52mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 얼음물(20㎖)에 붓고, CH_2Cl_2(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 **4-아지도-2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘(I06.16**, 80㎎)을 얻었다.

[0777] 다음 헤테로환식 아자이드는 **I06.16**에 대해 기술된 바와 동일한 방식으로 표시된 헤테로환식 할라이드 및 아민으로부터 제조하였다.

[0778]

명칭	구조	헤테로사이클	아민
I06.25			

[0779] **2-아지도-6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘(I06.22)의 합성**



[0780]

[0781] **단계 1**. 2,6-다이클로로-4-메틸-피리딘(1.0g, 6.2mmol), 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(1.1g, 6.8mmol), NMP(20㎖), iPr_2NEt(4.3㎖, 25mmol)의 혼합물을 140℃에서 12시간 동안 교반하고, 25㎖의 H_2O에 붓고, EtOAc(2×25㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(9에서 17% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-클로로-6-(4,4-다이플루오로-1-피페리

딜)-4-메틸-피리딘(**I06.20**, 0.95g)을 얻었다.

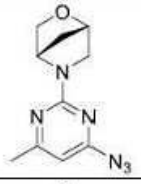
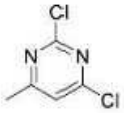
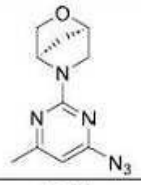
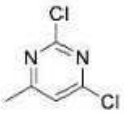
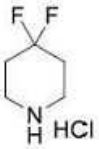
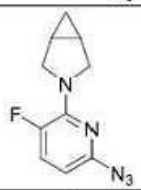
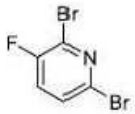
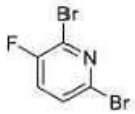
[0782] **단계 2a**. 다이옥세인(10㎖) 중 **I06.20**(0.50g, 2.0mmol), BINAP(0.13g, 0.20mmol), Pd(OAc)2(45mg, 0.20mmol), Cs_2CO_3(1.3g, 4.1mmol), $BocNHNH_2$(0.40g, 3.0mmol)의 탈기된 혼합물을 N_2 분위기하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15㎖의 H_2O에 붓고, EtOAc(2×15㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(9에서 17% PE 중 EtOAC)로 정제하여 tert-뷰틸 N-[[6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-4-메틸-2-피리딜]아미노]카바메이트(0.32g)를 얻었다.

[0783] **단계 2b**. tert-뷰틸 N-[[6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-4-메틸-2-피리딜]아미노]카바메이트(0.27g, 0.79mmol) 및 EtOAc(1㎖)의 혼합물에 HCl/EtOAc(4M, 20㎖)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$(15㎖)에 붓고, EtOAc(2×15㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(9에서 50% CH_2Cl_2 중 MeOH)로 정제하여 [6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-4-메틸-2-피리딜]하이드라진(**I06.21**, 0.18g)을 얻었다.

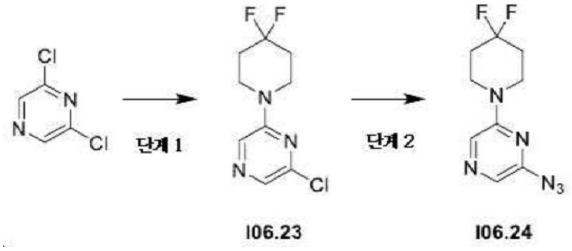
[0784] **단계 3**. **I06.16**(단계 3)에 대해 기술된 바와 동일한 방식으로 **I06.21**로부터 2-아지도-6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-메틸피리딘(**I06.22**)을 제조하였다.

[0785] 다음 헤테로환식 아자이드는 **I06.22**에 대해 기술된 바와 동일한 방식으로 표시된 헤테로환식 할라이드 및 아민으로부터 제조하였다.

[0786]

명칭	구조	헤테로사이클	아민
I06.28			
I06.29			
I06.31			
I06.32			
I06.33			피페리딘

[0787] **2-아지도-6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피라진(I06.24)의 합성**

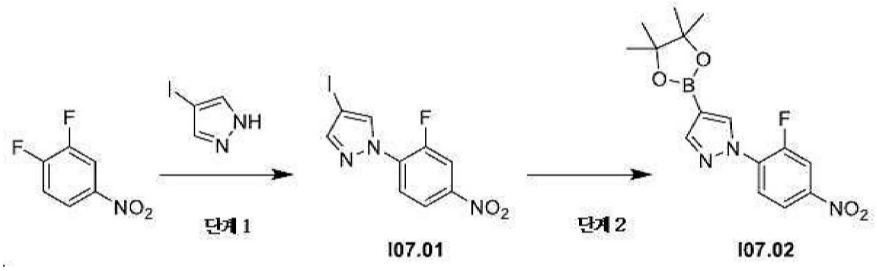


[0788]

[0789] **단계 1**. 2,6-다이클로로피라진(1.0g, 6.7mmol), 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(1.2g, 7.4mmol), K_2CO_3(2.8g, 20mmol) 및 DMF(10㎖)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 50㎖의 H_2O와 합하고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-클로로-6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)피라진(**I06.23**, 0.77g)을 얻었다.

[0790] **단계 2**. **I06.23**(0.20g, 0.86mmol), DMF(5㎖), NaN_3(0.17g, 2.6mmol)의 탈기된 혼합물을 N_2 분위기하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 2㎖의 부피로 농축시켰다. 10㎖의 CH_2Cl_2를 첨가하고 2㎖로 농축시키는 과정을 3회 반복하여 2㎖의 CH_2Cl_2 중 2-아지도-6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)피라진(**I06.24**)의 약 0.86mmol의 미정제 용액을 얻었다.

[0791] **1-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(I07.02)의 합성**

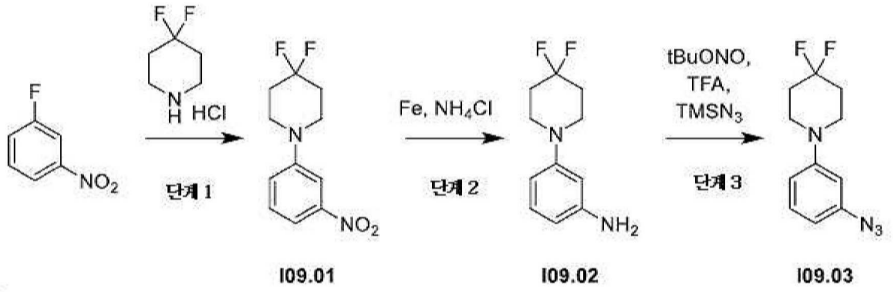


[0792]

[0793] **단계 1**. 4-아이오도-*1H*-피라졸(2.4g, 13mmol) 및 DMSO(40㎖)의 혼합물에 K_2CO_3(3.5g, 25mmol) 및 1,2-다이플루오로-4-나이트로-벤젠(1.4㎖, 13mmol)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음, H_2O(100㎖)에 붓고, EtOAc(40㎖×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(100㎖×3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 10% PE 중 EtOH)로 정제하여 1-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)-4-아이오도-피라졸(I07.01, 3.8g)을 얻었다.

[0794] **단계 2**. I07.01(1.0g, 3.0mmol), 비스 (피나콜라토)다이보론(1.1g, 4.5mmol) 및 DMF(10㎖)의 혼합물에 KOAc(0.88g, 9.0mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(0.22g, 0.30mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2하에 90℃에서 2시간 동안 교반하고, H_2O(50㎖)에 붓고, EtOAc(20㎖×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(30㎖×3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 15% PE 중 EtOAc)로 정제하여 1-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸(I07.02, 0.64g)을 얻었다.

[0795] **1-(3-아지도페닐)-4,4-다이플루오로피페리딘(I09.03)의 합성**



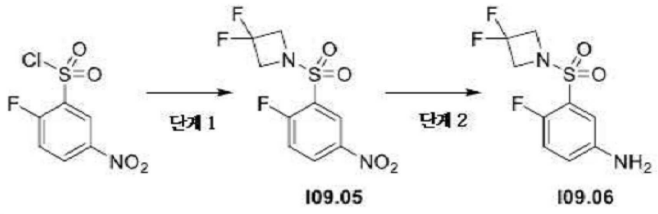
[0796]

[0797] **단계 1.** 1-플루오로-3-나이트로-벤젠(각 1.5㎖, 14mmol), DMSO(각 20㎖), K_2CO_3(각 5.9g, 43mmol) 및 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(각 2.7g, 17mmol)의 두 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켜 합하고, H_2O(300㎖)에 붓고, EtOAc(2×300㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(100㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4,4-다이플루오로-1-(3-나이트로페닐)피페리딘(**I09.01**, 1.3g)을 얻었다.

[0798] **단계 2.** **I09.01**(1.2g, 5.0mmol), EtOH(10㎖) 및 H_2O(2㎖)의 혼합물에 Fe(2.8g, 50mmol) 및 NH_4Cl(1.3g, 25mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, THF(20㎖)를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 패드를 THF(50㎖×2)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 3-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)아닐린(**I09.02**, 1.0g)을 얻었다.

[0799] **단계 3.** 0℃에서 **I09.02**(1.0g, 4.7mmol), MeCN(10㎖)의 0℃ 혼합물에 MeCN(2㎖) 중 $TMSN_3$(1.5㎖, 11mmol)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, MeCN(2㎖) 중 tBuONO(1.3㎖, 11mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하고, 얼음물(300㎖)에 붓고, 부분적으로 농축시키고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 농축시켜 1-(3-아지도페닐)-4,4-다이플루오로-피페리딘(**I09.03**, 1.0g)을 얻었다.

[0800] **1-((5-아지도-2-플루오로페닐)설폰일)-3,3-다이플루오로아제티딘(I09.07)의 합성**



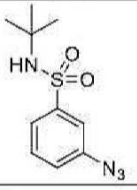
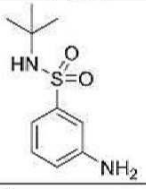
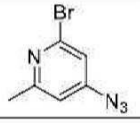
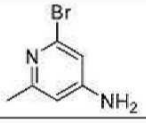
[0801]

[0802] **단계 1.** 2-플루오로-5-나이트로-벤젠설폰일 클로라이드(0.80g, 3.3mmol), Et_3N(0.47㎖, 3.3mmol) 및 CH_2Cl_2(20㎖)의 0℃ 혼합물을 3,3-다이플루오로아제티딘 하이드로클로라이드(0.42g, 3.2mmol), Et3N(1.4㎖, 10mmol) 및 CH_2Cl_2(10㎖)의 교반 혼합물에 천천히 첨가하였다. 새로운 혼합물을 1시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2(30㎖)로 희석하고, H_2O(20㎖) 및 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 3,3-다이플루오로-1-((2-플루오로-5-나이트로페닐)설폰일)아제티딘(**I09.05**, 0.75g)을 얻었다.

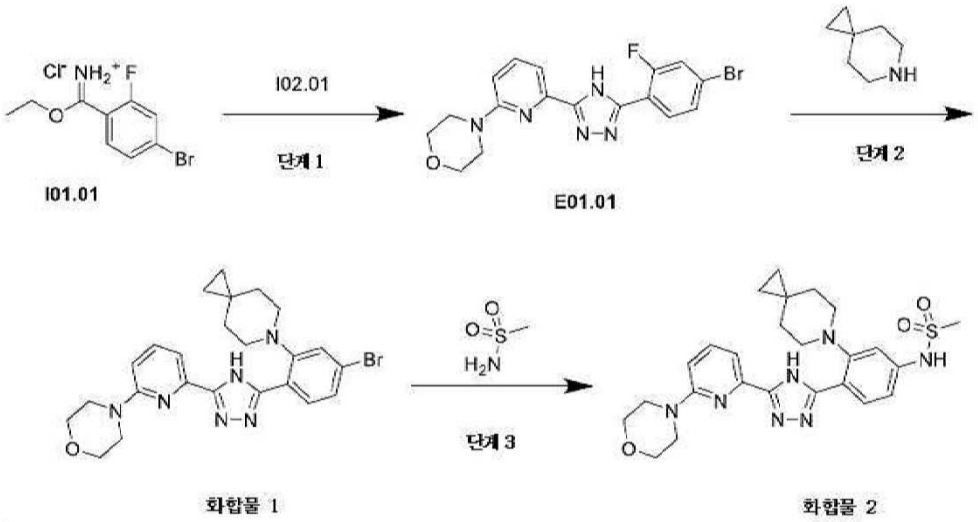
[0803] **단계 2.** **I09.05**(0.69g, 2.3mmol), NH_4Cl(1.0g, 19mmol), Fe 분말(1.3g, 23mmol) 및 EtOH(20㎖)의 혼합물을 70℃에서 10시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 패드를 MeOH(3×10㎖)로 세척하고, 합한 여과액을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 25% PE 중 EtOAc)로 정제하여 (**I09.06**, 0.45g)을 얻었다.

[0804] 다음 화합물은 I09.03의 제조에 대해 기술된 방식으로 표시된 아닐린으로부터 제조하였다.

[0805]

화합물	구조	아닐린
I09.04		
I09.07		
I09.08		

[0806] **실시예 1: 4-(6-(5-(4-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-2-일)모폴린(화합물 1) 및 N-(4-(5-(6-모폴리노피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 2)의 합성**

[0807] 

[0808] **단계 1**. 에틸 4-브로모-2-플루오로-벤젠카복스이미데이트 하이드로클로라이드(I01.01)(1.0g, 4.0mmol), 6-모폴리노피콜리노하이드라지드(I02.01)(0.5g, 2.3mmol) 및 Et_3N(2.0㎖, 14mmol)의 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0에서 40% [10% EtOAc 중 MeOH]/PE)로 정제하여 0.28g의 4-[6-[5-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일]-2-피리딜]모폴린(E01.01)을 얻었다.

[0809] **단계 2**. E01.01(0.24g, 0.59mmol), 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(0.19g, 1.3mmol), K_2CO_3(0.30g, 2.2mmol) 및 DMF(6㎖)의 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140℃에서 3시간 동안 교반하였다. 추가적인 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(0.17g, 1.2mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140℃에서 3시간 더 가열하였다. 혼합물을 30㎖의 EtOAc와 합하고, 여과하였다. 여과액을 H_2O(3×15㎖) 및 염수(15㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 35% [50% EtOAc 중 THF]/PE)로 정제하여 77㎎의 4-(6-(5-(4-브로모-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-2-일)모폴린(**화합물 1**)을 얻었다.

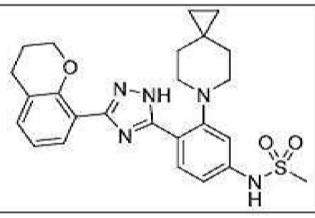
[0810] **단계 3. 화합물 1**(57㎎, 0.12mmol), 메테인설폰아마이드(30㎎, 0.32mmol), CuI(16㎎, 0.084mmol), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(12㎎, 0.084mmol), K_3PO_4(74㎎, 0.35mmol) 및 DMF(2.5㎖)의 탈기된 혼합물을 마이크

로파 반응기에서 150℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 HPLC(C18, 30에서 60% H_2O 중 MeCN[1mM NH_4CO_3])로 정제하여 2.5mg의 N-(4-(5-(6-모폴리노피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 2**)를 얻었다.

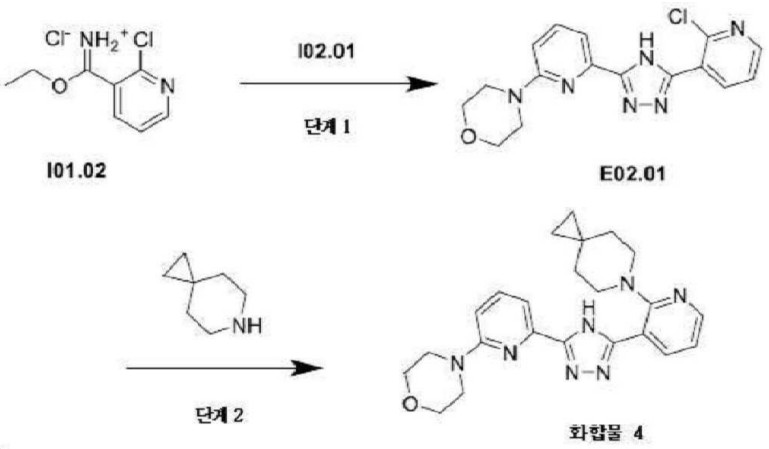
[0811] 다음 화합물은 실시예 1의 **화합물 2**에 대해 기술된 방식으로 적절한 이미데이트 에스터 및 아실 하이드라진으로부터 제조하였다.

표 5

[0812]

명칭	구조	이미데이트 에스터	아실 하이드라진
화합물 3		I01.01	I02.02

[0813] **실시예 2: 4-(6-(5-(2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-2-일)모폴린(화합물 4)의 합성**

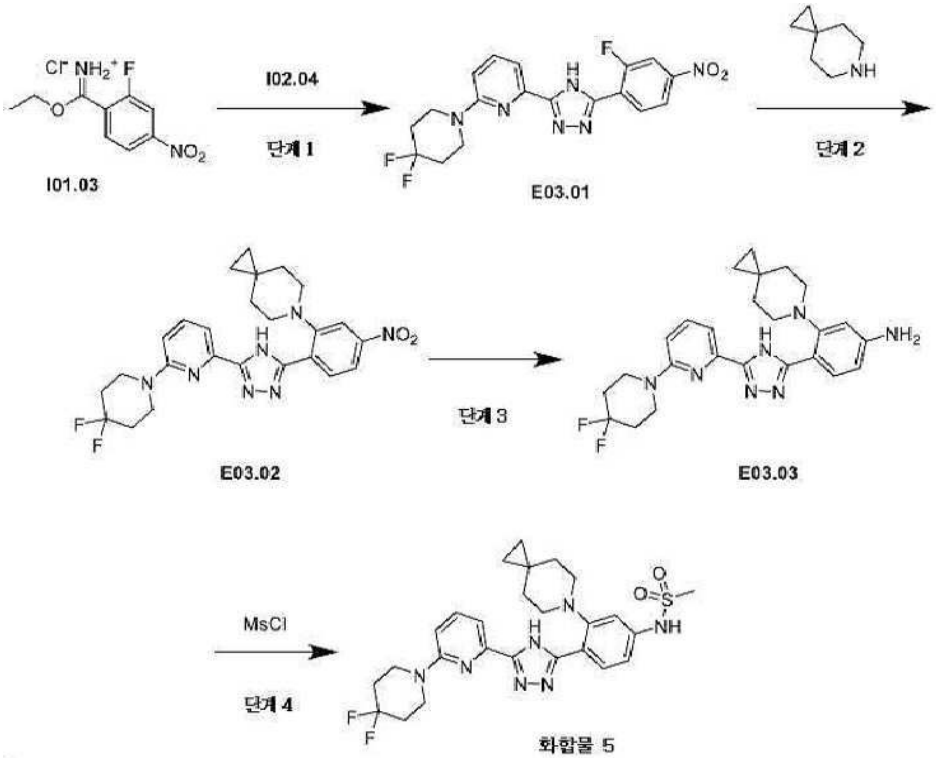


[0814]

[0815] **단계 1**. E02.01은 실시예 1, 단계 1에서 E01.01에 대해 기술된 방식으로 I01.02 및 I02.01로부터 제조하였다.

[0816] **단계 2**. **화합물 4**는 실시예 1, 단계 2의 **화합물 1**에 대해 기술된 방식으로 E02.01 및 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드로부터 제조하였다.

[0817] **실시예 3. N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 5)의 합성**



[0818]

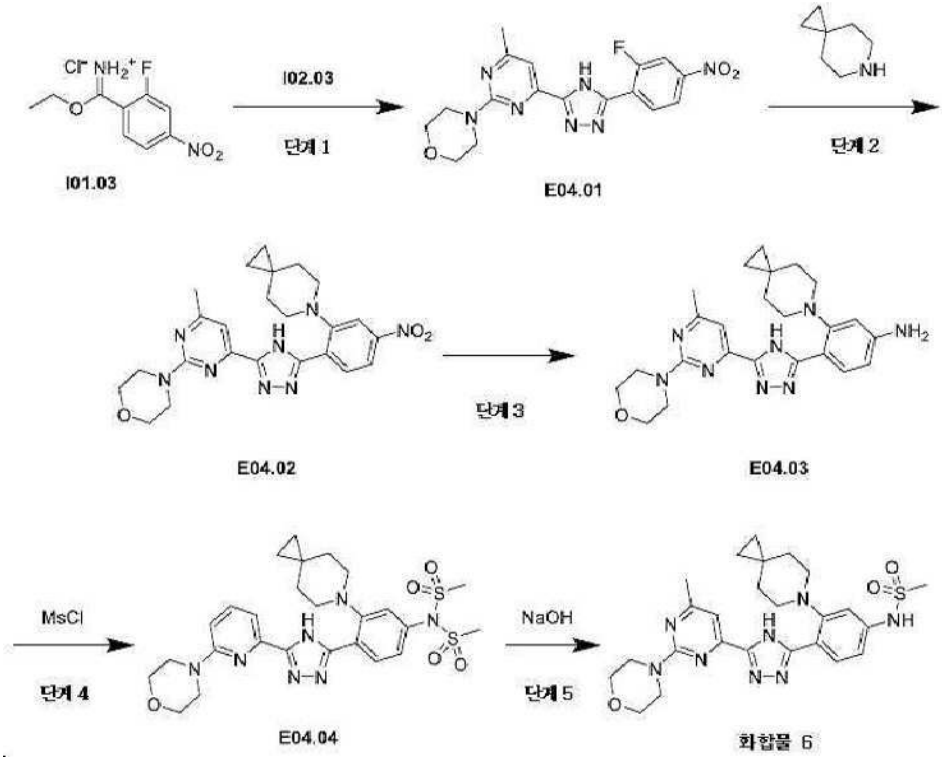
[0819] **단계 1**. I02.04(0.36g, 1.4mmol), 에틸 2-플루오로-4-나이트로벤즈이미데이트 하이드로클로라이드(I01.03)(0.45g, 2.1mmol) 및 CH_2Cl_2(1㎖)를 합하고, 농축시키고, 생성된 잔사를 iPr_2NEt(1㎖)와 합하고, 150℃로 1시간 동안 가열한 다음 180℃에서 2시간 동안 가열한 후, 30㎖의 H_2O에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 0.86g의 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-(5-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘(E03.01)을 얻었다.

[0820] **단계 2**. E03.01(0.20g, 0.49mmol), 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(95㎎, 0.64mmol), NMP(2㎖) 및 K_2CO_3(0.21g, 1.5mmol)의 혼합물을 140℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 40㎖의 H_2O에 부었다. 혼합물을 EtOAc(2×30㎖)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 11% PE 중 EtOAc)로 정제하여 245㎎의 6-(2-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-5-나이트로페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(E03.02)을 얻었다.

[0821] **단계 3**. 철 분말(0.23g, 4.0mmol) 및 NH_4Cl(0.11g, 2.0mmol)을 E03.02(0.20g, 0.40mmol), EtOH(6㎖) 및 H_2O(1.2㎖)에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. THF(30㎖)를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 농축시키고, H_2O(30㎖)와 합하고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 0.10g의 4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아닐린(E03.03)을 얻었다.

[0822] **단계 4**. E03.03(90㎎, 0.19mmol), CH_2Cl_2(2㎖), MsCl(67㎎, 0.58mmol) 및 피리딘(0.12㎎, 1.6mmol)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 10㎖의 H_2O에 붓고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 HPLC(C18, 25에서 55% H_2O 중 MeCN[1mM NH_4CO_3])로 정제하여 20㎎의 N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 5**)를 얻었다.

[0823] **실시예 4. N-(4-(5-(6-메틸-2-모폴리노피리미딘-4-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 6)의 합성**



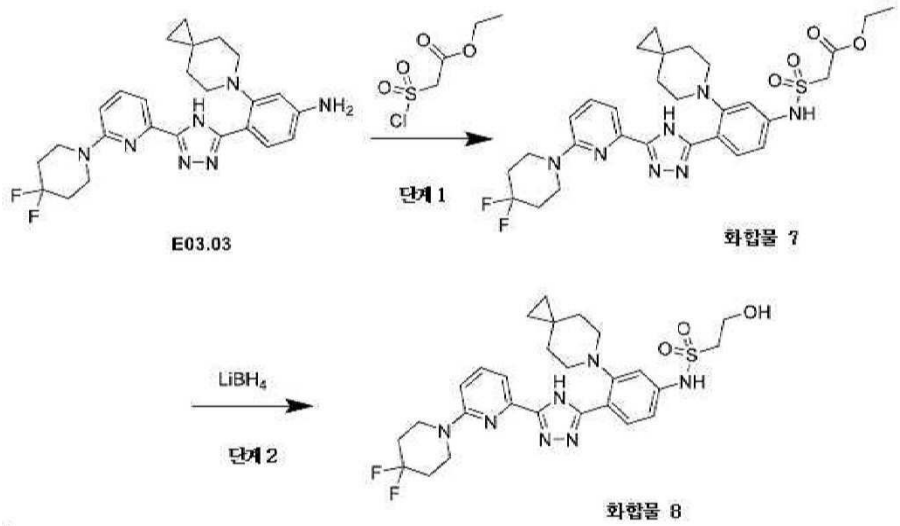
[0824] .

[0825] **단계 1** 내지 **3**을 E03.03(실시예 3)의 합성을 위해 기술된 방식으로 수행하여 E04.03을 얻었다.

[0826] **단계 4**. E04.03(30mg, 67 μmol), CH_2Cl_2(0.2mℓ), Et_3N(28μℓ, 0.20mmol) 및 MsCl(5μℓ, 67 μmol)의 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 94μℓ의 추가적인 MsCl(1.2mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 5mℓ의 포화 수성 $NaHCO_3$에 붓고, 10:1 CH_2Cl_2/MeOH(2×5mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(5mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 40mg의 N-(4-(5-(6-메틸-2-모폴리노피리미딘-4-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-N-(메틸설폰일)메테인설폰아마이드(E04.04)를 얻었다.

[0827] **단계 5**. E04.04(27mg, 44 μmol), THF(0.1mℓ) 및 2M NaOH(44 μmol, 22μℓ)의 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 5mℓ의 H_2O에 붓고, 2M HCl을 사용하여 pH를 7로 조정하였다. 혼합물을 10:1 CH_2Cl_2/MeOH(2×5mℓ)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 HPLC(C18, 1에서 40% H_2O 중 MeCN[0.1% 폼산])로 정제하여 3.7mg의 N-(4-(5-(6-메틸-2-모폴리노피리미딘-4-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 6**)를 얻었다.

[0828] **실시예 5: 에틸 2-(N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)설파모일)아세테이트(화합물 7) 및 N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(화합물 8)의 합성**

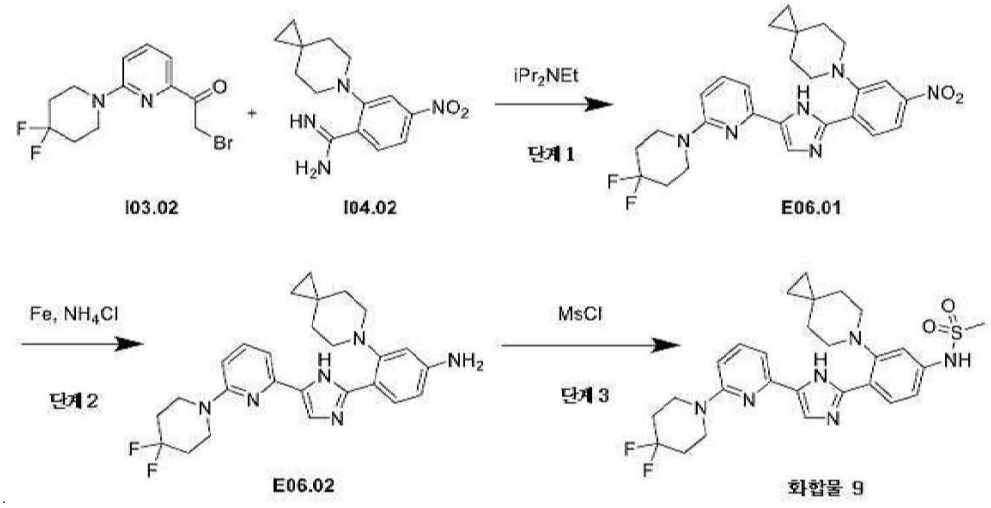


[0829]

[0830] **단계 1**. E03.03(0.10g, 0.22mmol), 에틸 2-클로로설폰일아세테이트(48㎍, 0.26mmol), CH_2Cl_2(2㎖), 피리딘(68mg, 0.86mmol)의 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 80mg의 에틸 2-(N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)설파모일)아세테이트(**화합물 7**)를 얻었다.

[0831] **단계 2. 화합물 7**(70mg, 0.11mmol) 및 THF(2㎖)의 0℃ 혼합물에 $LiBH_4$(7mg, 0.34mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃로 가온시키고, 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 NH_4Cl(20㎖)에 붓고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 HPLC(C18, 30에서 60% H_2O 중 EtOAc[0.1% 폼산])로 정제하여 14mg의 N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(**화합물 8**)를 얻었다.

[0832] **실시예 6: N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 9)의 합성**



[0833]

[0834] **단계 1**. 각각 I04.02(0.19g, 0.69mmol), DMF(8.5㎖), K_2CO_3(0.22g, 1.6mmol) 및 I03.02(0.17g, 0.53mmol)의 세 가지 별도의 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20㎖)에 붓고, EtOAc(2×15㎖)로 추출하고, 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 0.11g의 합한 6-(2-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-5-나이트로페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(E06.01)을 얻었다.

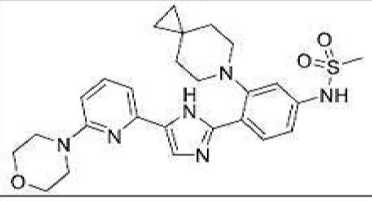
[0835] **단계 2**. E06.01(0.11mg, 0.22mmol), EtOH(5mℓ), H_2O(1mℓ), Fe 분말(0.12g, 2.2mmol) 및 NH_4Cl(59mg, 1.1mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액 농축시켜 86mg의 4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아닐린(E06.02)을 얻었다.

[0836] **단계 3**. E06.02(0.10g, 0.22mmol) 및 CH_2Cl_2(3mℓ)의 0℃ 혼합물에 MsCl(74mg, 0.65mmol) 및 Et_3N(0.13mg, 1.3mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, H_2O(10mℓ)에 붓고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔사를 MeOH(1.5mℓ) 및 K_2CO_3(0.12g, 0.88mmol)와 합하고, 1시간 동안 교반하고, H_2O(10mℓ)에 붓고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 HPLC(C18, 30에서 53% H_2O 중 MeCN[0.1% 폼산])로 정제하여 8.5mg의 N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 9**)를 얻었다.

[0837] 표 6의 화합물은 **화합물 9**와 동일한 방식으로 적절한 아미딘 및 α-브로모케톤으로부터 제조하였다

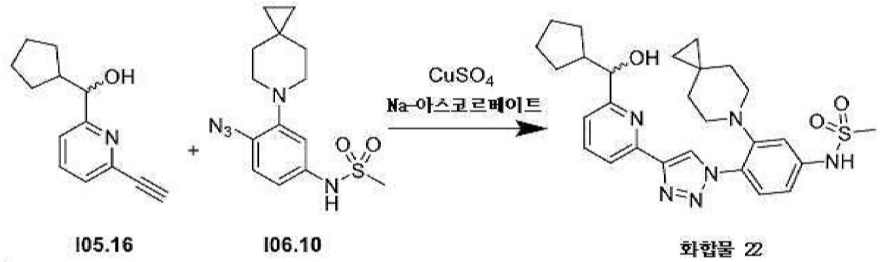
표 6

[0838]

명칭	구조	아미딘	α-브로모케톤
화합물 10		I04.02	I03.03

[0839] **실시예 6A: N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 22)의 합성**

[0840]

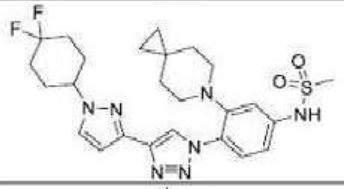
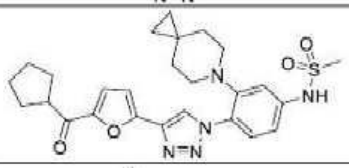
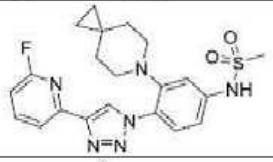
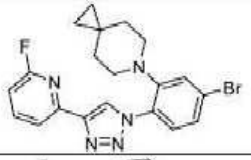
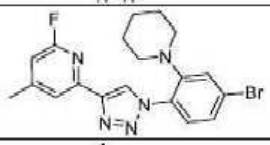
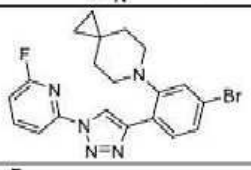
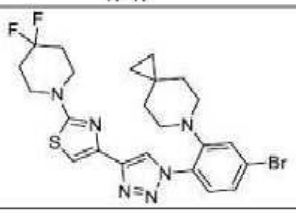


I05.16 I06.10 화합물 22

[0841] **I06.10**(0.10g, 0.31mmol). **I05.16**(70mg, 0.35mmol), CH_2Cl_2(4mℓ) 및 H_2O(4mℓ), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(11mg, 45μmol) 및 소듐 아스코르베이트(80mg, 0.40mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20mℓ) 및 H_2O(10mℓ)와 합하고, 여과하고, 유기상을 분리하여 H_2O(10mℓ×3) 및 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 40에서 75% H_2O 중 MeCN(NH_4HCO_3))로 정제하여 *N*-(4-(4-(6-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 22, 53mg)를 얻었다.

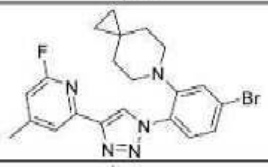
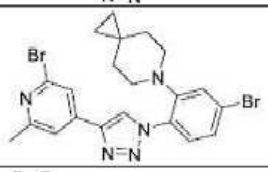
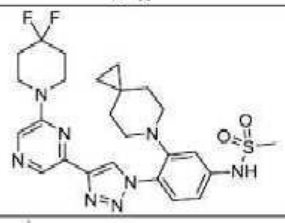
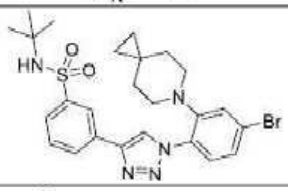
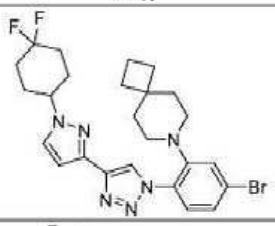
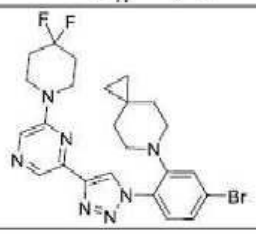
[0842] 표 6X의 화합물을 **화합물 22**와 동일한 방식으로 적절한 알카인 및 아자이드로부터 제조하였다.

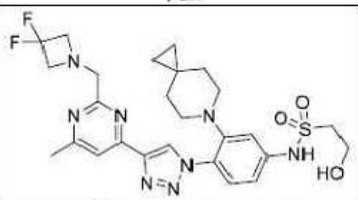
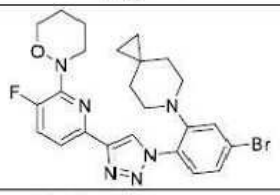
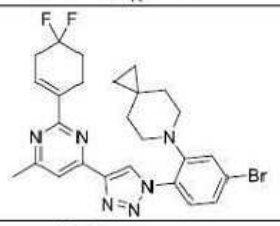
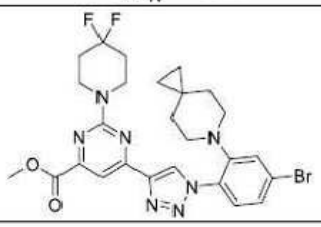
[표 6X]

명칭	구조	알카인	아자이드
화합물 41		I05.24	I06.10
T6X.01		I05.19	I06.10
T6X.02		2-에틴일-6-플루오로피리딘	I06.10
T6X.03		2-에틴일-6-플루오로피리딘	I06.06
T6X.04		I05.22	I06.11
E14.01		I05.20	2-아지도-6-플로로피리딘
T6X.06		R-038	I06.06

[0843]

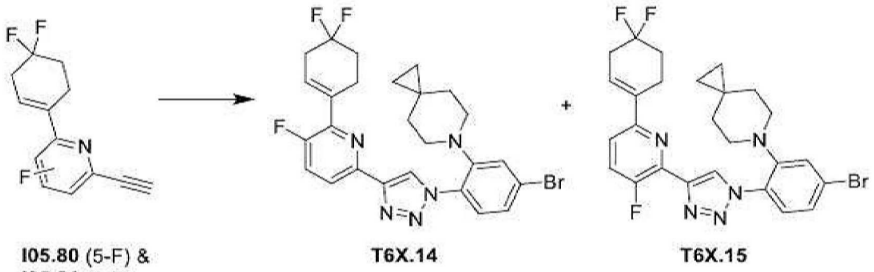
[0844]

명칭	구조	알카인	아자이드
T6X.07		I05.22	I06.06
T6X.08		I05.20	I09.08
화합물 63		I05.21	I06.10
T6X.09		I05.13	I06.06
T6X.10		I05.24	I06.30
T6X.11		I05.21	I06.06

명칭	구조	알카인	아자이드
화합물 152		I05.71	I06.34
T6X.12		I05.75	I06.06
T6X.13		I05.77	I06.06
T6X.16		I05.82	I06.06

[0845]

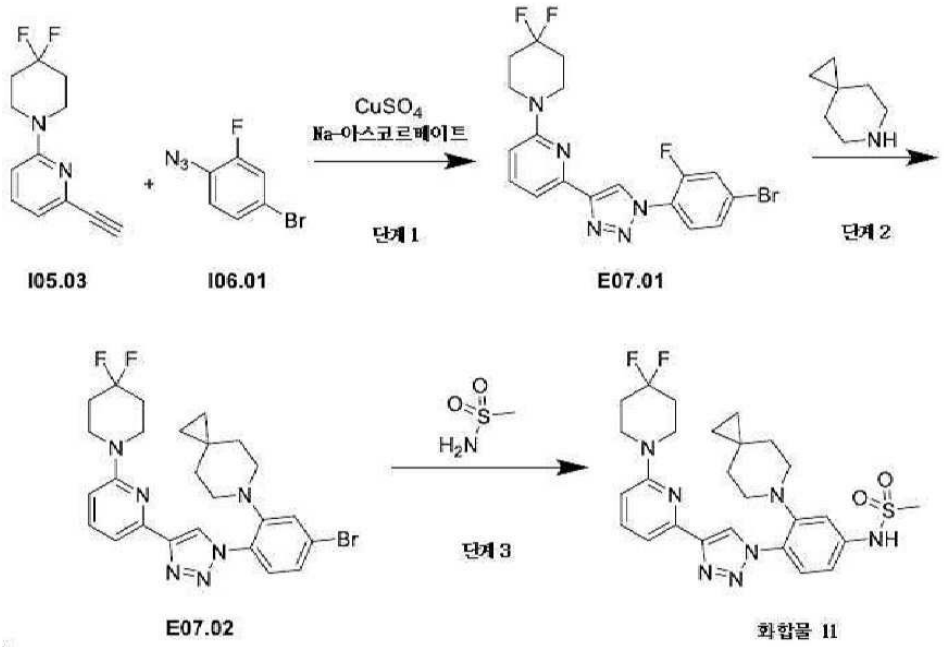
[0846] **6-(5-브로모-2-(4-(6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(T6X.14)과 6-(5-브로모-2-(4-(6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(T6X.15)의 혼합물의 합성**



[0847]

[0848] 화합물 **22**와 동일한 방식으로 알카인 **I05.80** 및 **I05.81**(70mg, 0.30mmol)과 아자이드 **I06.06**의 반응은 6-(5-브로모-2-(4-(6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-5-플루오로피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(**T6X.14**)과 6-(5-브로모-2-(4-(6-(4,4-다이플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(**T6X.15**)의 혼합물을 제공하였다. 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 생성물을 분리하여 27mg의 **T6X.14** 및 70mg의 **T6X.15**를 얻었다.

[0849] **실시예 7: N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 11)의 합성**



[0850]

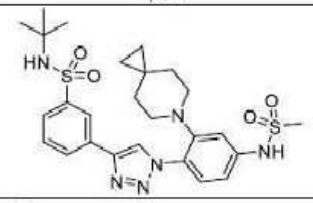
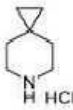
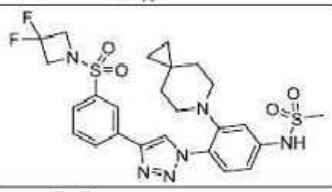
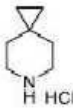
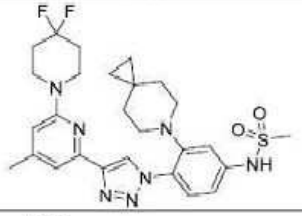
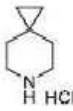
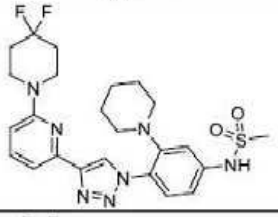
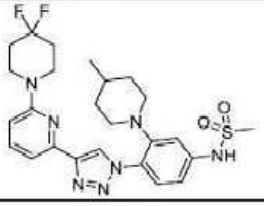
[0851] **단계 1**. I06.01(0.18g, 0.83mmol), I05.03(0.37g, 0.83mmol), CH_2Cl_2(2㎖), H_2O(2㎖), $CuSO_4$ 5수화물(21mg, 83μmol) 및 소듐 아스코르베이트(0.17g, 0.83mmol)의 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 0.10g의 2-(1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘(E07.01)을 얻었다.

[0852] **단계 2**. E07.01(0.10g, 0.23mmol), 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(67mg, 0.46mmol), DMF(3㎖) 및 K_2CO_3(95mg, 0.65mmol)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서30% PE 중 EtOAc)로 정제하여 100mg의 6-(5-브로모-2-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(E07.02)을 얻었다.

[0853] **단계 3**. E07.02(90mg, 0.17mmol), 메테인설폰아마이드(40mg, 0.42mmol), CuI(1.6mg, 9μmol), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(2.4mg, 17μmol), K_3PO_4(0.11mg, 0.51mmol) 및 DMF(2㎖)의 탈기된 혼합물을 N_2하에 140℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10㎖)와 합하고, EtOAc(3×10㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 역상 HPLC(C18, 55에서 80% H_2O 중 MeCN[HCl])로 정제하여 N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 11**)를 얻었다.

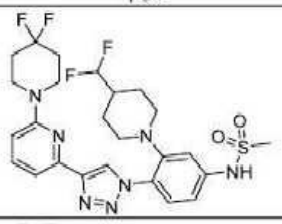
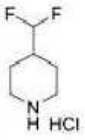
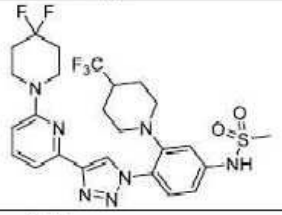
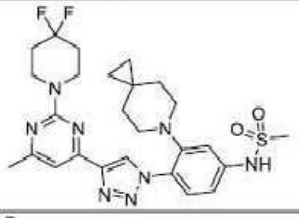
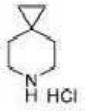
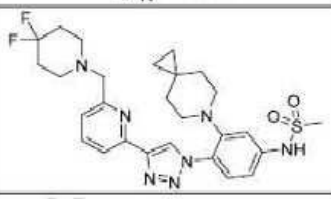
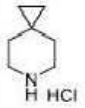
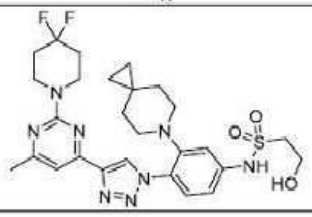
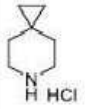
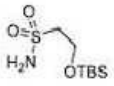
[0854] 표 6A의 화합물은 단계 1에서 적절한 알카인 및 아자이드, 단계 2에서 아민 및 단계 3에서 설폰아마이드로부터 **화합물 11**과 동일한 방식으로 제조하였다.

[표 6A]

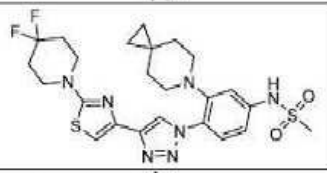
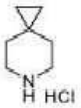
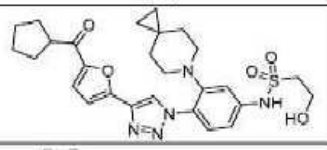
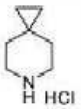
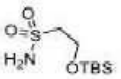
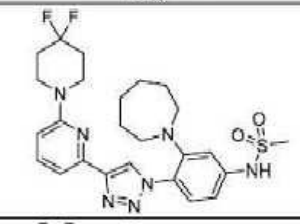
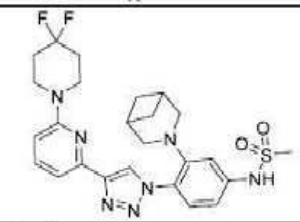
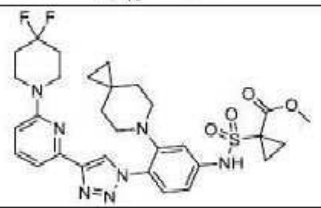
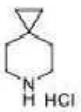
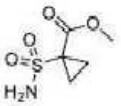
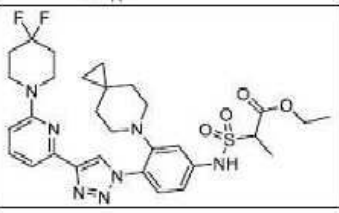
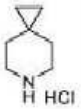
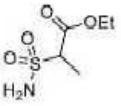
명칭	구조	알카인	아자이드	아민	설폰아마이드
화합물 12		I05.13	I06.01		
화합물 13		I05.05	I06.01		
화합물 14		I05.08	I06.01		
화합물 15		I05.03	I06.01	피페리딘	
화합물 18		I05.03	I06.01	4-메틸 피페리딘	

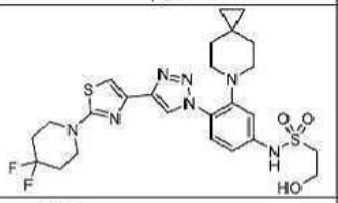
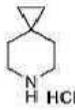
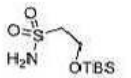
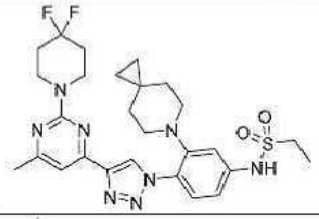
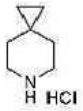
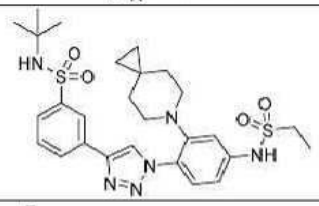
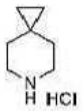
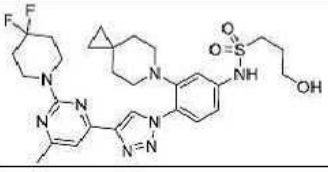
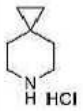
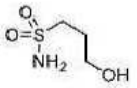
[0855]

[0856]

명칭	구조	알카인	아자이드	아민	설폰아마이드
화합물 19		I05.03	I06.01		
화합물 20		I05.03	I06.01		
화합물 21		I05.11	I06.01		
화합물 23		I05.15	I06.01		
화합물 47		I05.11	I06.01		

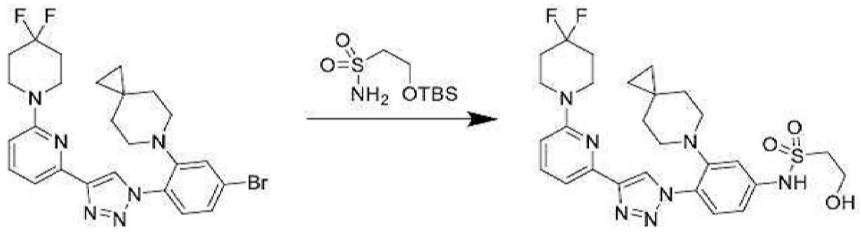
[0857]

명칭	구조	알카인	아자이드	아민	설폰아마이드
화합물 50		R-038	I06.01		
화합물 92		I05.19	I06.01		
화합물 52		I05.03	I06.01		
화합물 53		I05.03	I06.01		
T6A.03		I05.03	I06.01		
T6A.04		I05.03	I06.01		

명칭	구조	알카인	아자이드	아민	설폰아마이드
화합물 69		R-038	I06.01		
화합물 106		I05.11	I06.01		
화합물 116		I05.13	I06.01		
화합물 151		I05.11	I06.01		

[0858]

[0859] **실시예 7A: N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(화합물 45)의 합성**

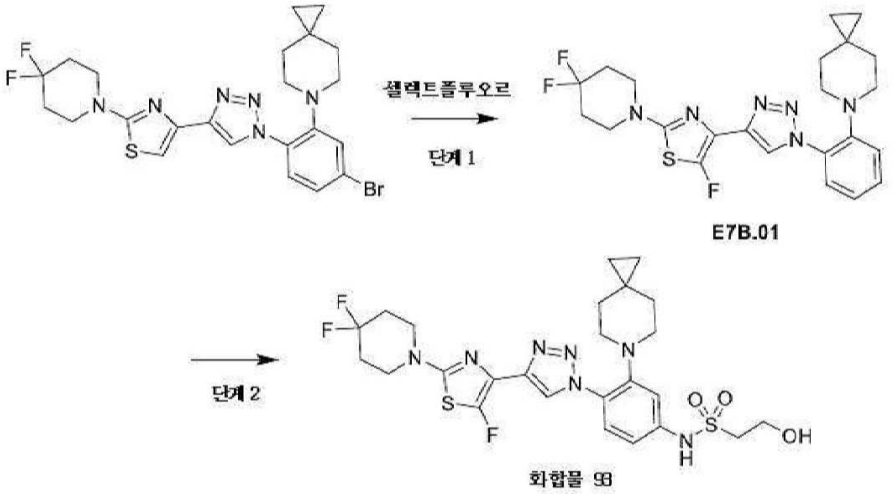


E07.02 화합물 45

[0860]

[0861] E07.02(0.20g, 0.38mmol), 2-[tert-뷰틸(다이메틸)실릴]옥시에테인 설폰아마이드(0.27g, 1.1mmol), CuI(80mg, 0.42mmol), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(60mg, 0.42mmol), K_3PO_4(0.24g, 1.1mmol) 및 DMF(4㎖)의 탈기된 혼합물을 N_2하에 140℃에서 4시간 동안 교반하였다. 동일한 방식으로 20mg의 E07.02로부터 별도의 혼합물을 제조하였다. 두 혼합물을 합하고, 여과하고, 여과액을 EtOAc(40㎖)로 희석하였다. 혼합물을 물(20㎖×3) 및 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18: 40에서 70% H_2O 중 MeCN[10mM NH_4HCO_3])로 정제하여 N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(**화합물 45**, 50mg)를 얻었다.

[0862] **실시예 7B: N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(화합물 93)의 합성**

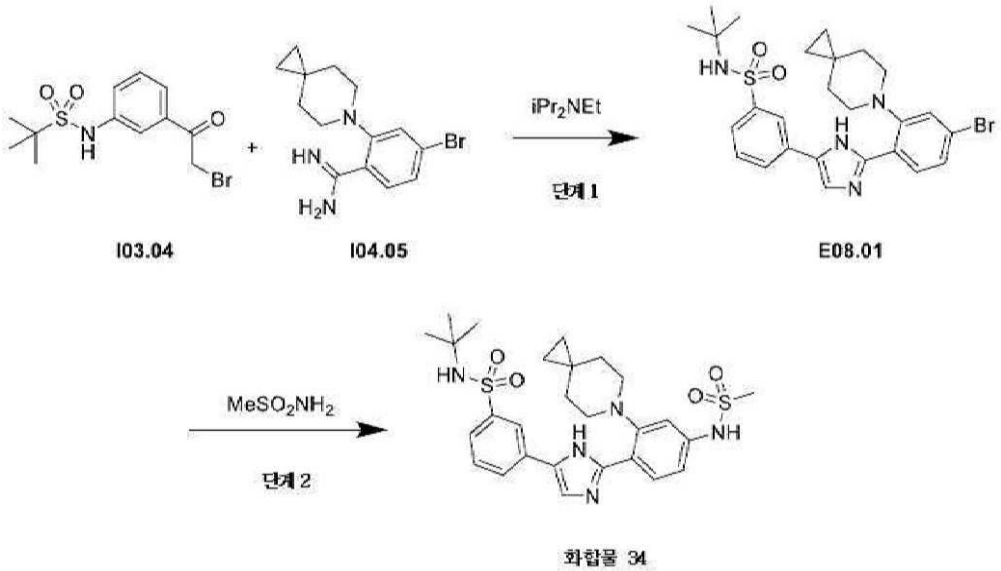


[0863]

[0864] **단계 1.** **T6X.06**(0.90g, 2mmol) 및 DMF(15㎖)의 혼합물에 1-(클로로메틸)-4-플루오로-1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥테인-1,4-다이이움 다이테트라플루오로보레이트(0.60g, 2mmol) 및 2,6-다이메틸피리딘(0.39㎖, 3mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, H_2O(60㎖)에 붓고, EtOAc(2×35㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(5에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4-[1-[2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-브로모-페닐]트라이아졸-4-일]-2-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-5-플루오로-티아졸(**E7B.01**, 0.56g)을 얻었다.

[0865] **단계 2.** **E7B.01**(0.46g, 0.83mmol) 및 2-하이드록시에테인설폰아마이드(0.21g, 2mmol), DMF(10㎖), CuI(0.11g, 0.58mmol), N^1,N_2-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(83mg, 0.58mmol), 및 K_3PO_4(0.53g, 2mmol)의 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 교반하고, 40㎖의 H_2O에 붓고, EtOAc(2×15㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 45에서 65% H_2O 중 MeCN[NH_4HCO_3])로 정제하여 **N-(4-(4-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-플루오로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(화합물 93,** 0.18g)를 얻었다.

[0866] **실시예 8: N-(tert-뷰틸)-3-(2-(4-(메틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-이미다졸-5-일)벤젠설폰아마이드(화합물 34)의 합성**



[0867]

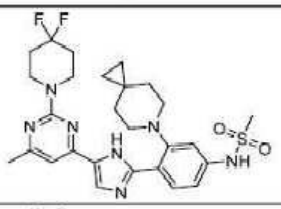
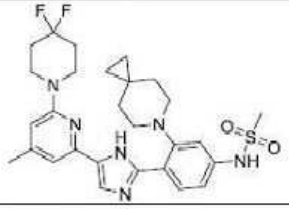
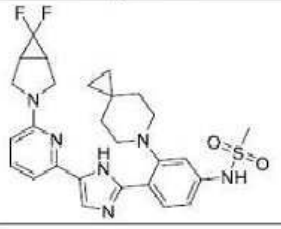
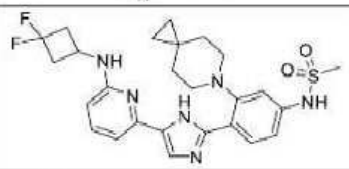
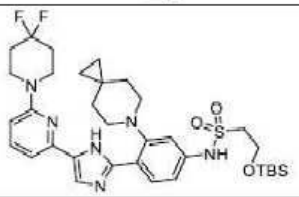
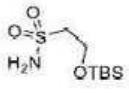
[0868] **단계 1.** I03.04(0.20g, 0.60mmol), THF(8㎖) 및 iPr_2NEt(0.45㎖, 2.6mmol)의 혼합물을 80℃에서 15분 동안 교반하고, I04.05(0.19g, 0.60mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 19mg의 I03.04 및 19mg의 I04.05로부터 별도의 혼합물을 제조하였다. 두 반응 혼합물을 합하고, EtOAc(20㎖)로 희석하고, 염수(10

㎖×2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, prep-TLC(33% PE 중 EtOAc)로 정제하여 3-[2-[2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-브로모-페닐]-1H-이미다졸-5-일]-N-tert-뷰틸-벤젠설폰아마이드(E07.01, 85mg, 65% 순도)를 얻었다.

[0869] **단계 2.** E07.01(65mg, 0.12mmol), 메테인설폰아마이드(58mg, 0.61mmol), CuI(26mg, 0.14mmol), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(20mg, 0.14mmol), K_3PO_4(78mg, 0.37mmol) 및 DMF(2㎖)의 혼합물을 N_2하에 120℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 동일한 방식으로 10mg의 E07.01로부터 별도의 혼합물을 제조하였다. 두 혼합물을 합하고, 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 분취 HPLC(C18, 40에서 70% H_2O 중 MeCN[10mM NH_4HCO_3])로 정제하여 N-(tert-뷰틸)-3-(2-(4-(메틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-이미다졸-5-일)벤젠설폰아마이드(**화합물 34**, 20mg)를 얻었다.

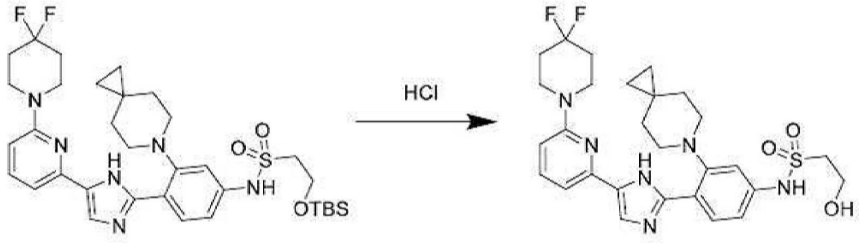
[0870] 표 6B의 화합물은 **화합물 34**와 동일한 방식으로 적절한 아미딘, α-브로모케톤 및 설폰아마이드로부터 제조하였다.

[표 6B]

명칭	구조	아미딘	α-브로모-케톤	설폰아마이드
화합물 26		I04.05	I03.16	
화합물 28		I04.05	I03.13	
화합물 30		I04.05	I03.10	
화합물 32		I04.05	I03.09	
E08.02		I04.05	I03.02	

[0871]

[0872] **실시예 9. N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(화합물 35)의 합성**

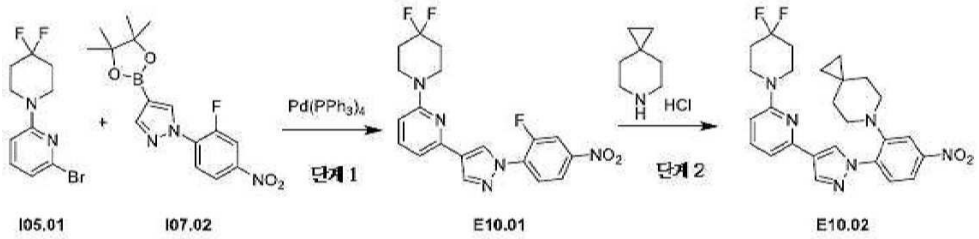


E08.02 화합물 35

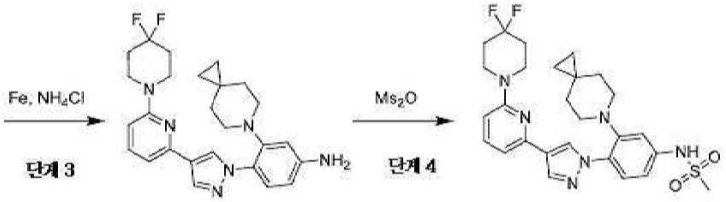
[0873]

[0874] E08.02(50mg, 73μmol), EtOAc(0.5mℓ), EtOAc 중 6M HCl(12㎕, 73μmol)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 동일한 방식으로 10mg의 E08.02로부터 별도의 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 합하고, 농축시키고, 물(30mℓ)과 합하고, EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 1에서 50% H_2O 중 MeCN[0.1% 폼산])로 정제하여 N-(4-(5-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-이미다졸-2-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(**화합물 35**, 3.8mg)를 얻었다.

[0875] **실시예 10. N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 17)의 합성**



I05.01 I07.02 E10.01 E10.02



E10.03 화합물 17

[0876]

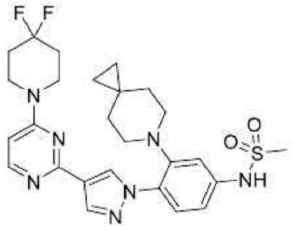
[0877] **단계 1**. I07.02(0.55g, 1.7mmol), I05.01(0.55g, 2.0mmol), Na_2CO_3(0.53mg, 5.0mmol), H_2O(5mℓ), 다이옥세인(15mℓ) 및 $Pd(PPh_3)_4$(0.19g, 0.17mmol)의 혼합물을 N_2하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H_2O(20mℓ)에 붓고, EtOAc(10mℓ×3)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(20mℓ×2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서40% PE 중 EtOAc)로 정제하여 2-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-6-[1-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)피라졸-4-일]피리딘(E10.01, 0.47g)을 얻었다.

[0878] **단계 2**. 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(0.59g, 4.0mmol) 및 DMF(7mℓ)의 혼합물에 K_2CO_3(0.74g, 5.4mmol), E10.01(0.54g, 1.3mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하고, H_2O(10mℓ) 및 EtOAc(10mℓ)에 부었다. 생성된 침전물을 여과하고, 건조시켜 6-[2-[4-[6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-2-피리딜]피라졸-1-일]-5-나이트로-페닐]-6-아자스피로[2.5]옥테인(E10.02, 0.40g)을 얻었다.

[0879] **단계 3**. E10.02(0.4g, 0.81mmol), NH_4Cl(0.22g, 4.0mmol), EtOH(15mℓ) 및 H_2O(7.5mℓ)의 혼합물에 Fe(0.45g, 8.1mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과액을 농축시키고, EtOAc(10mℓ)에 용해시키고, H_2O(10mℓ×2), 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 70% PE 중 EtOAc)로 정제하여 3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-[4-[6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-2-피리딜]피라졸-1-일]아닐린(E10.03, 0.36g)을 얻었다.

[0880] E10.03(0.05g, 0.11mmol), Et_3N(45㎍, 0.32mmol), CH_2Cl_2(1mℓ)의 혼합물에 CH_2Cl_2(1mℓ) 중 메틸설폰일 메테인설포네이트(23mg, 0.13mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 추가적인 메틸설폰일 메테인설포네이트(23mg, 0.13mmol) 및 Et_3N(45㎍, 0.32mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 40℃로 17시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H_2O(10mℓ)에 붓고, EtOAc(10mℓ×2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ×3)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 40에서 70% H_2O 중 MeCN[HCl])로 정제하여 N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 17, 5.8mg)를 얻었다.

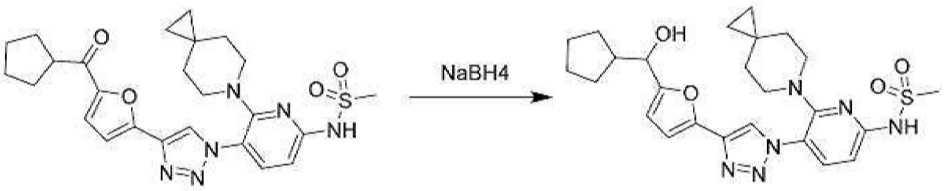
[0881] N-(4-(4-(4-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 66**)는 화합물 **17**과 동일한 방식으로 **I07.02** 및 2-클로로-4-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리미딘으로부터 제조하였다



화합물 66

[0882]

[0883] **실시예 11. *N*-(5-(4-(5-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)퓨란-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)-6-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)메테인설폰아마이드(화합물 49)의 합성**



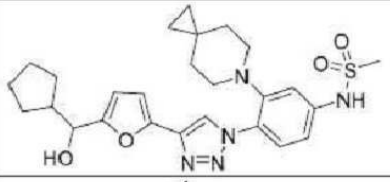
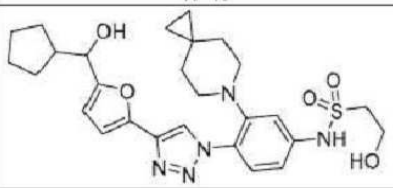
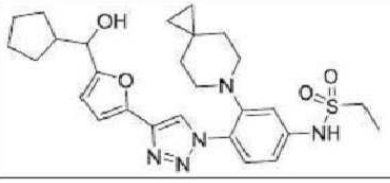
T6A.01 **화합물 49**

[0884]

[0885] 0℃의 **T6A.01**(60mg, 0.12mmol), MeOH(0.5mℓ) 및 $NaBH_4$(9mg, 0.24mmol)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10mℓ)에 붓고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 40에서 70% H_2O 중 MeCN[NH_4HCO_3])로 정제하여 *N*-(5-(4-(5-(사이클로펜틸(하이드록시)메틸)퓨란-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)-6-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)메테인설폰아마이드(**화합물 49**, 12mg)를 얻었다.

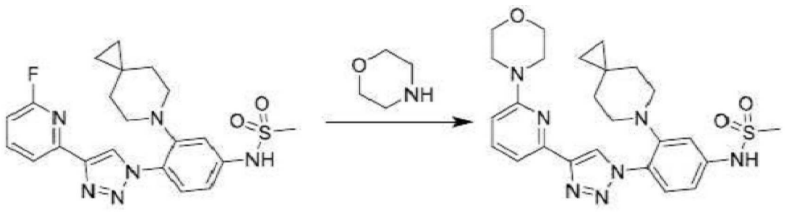
[0886] 표 6C의 화합물은 **화합물 49**와 동일한 방식으로 케톤으로부터 제조하였다.

[표 6C]

명칭	구조	케톤
화합물 25		T6X.01
화합물 51		화합물 92
화합물 123		T6A.06

[0887]

[0888] **실시예 12. N-(4-(4-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 54)의 합성**



T6X.02 화합물 54

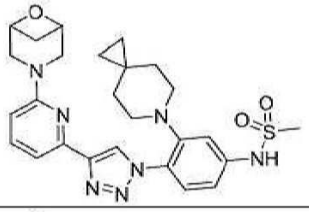
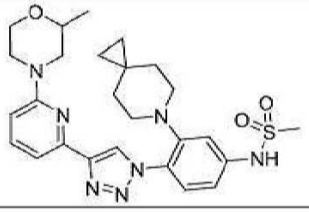
[0889]

[0890] **T6X.02**(90mg, 0.20mmol), 모폴린(0.14㎖, 1.6mmol), DMF(5㎖) 및 K_2CO_3(84mg, 0.61mmol)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 45에서 60% 물 중 MeCN[폼산])로 정제하여 N-(4-(4-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 54**; 14mg)를 얻었다.

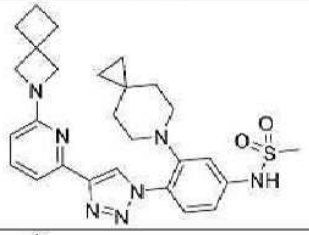
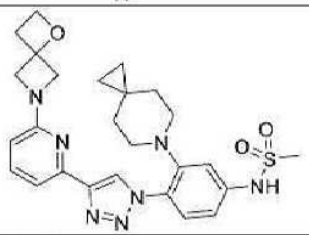
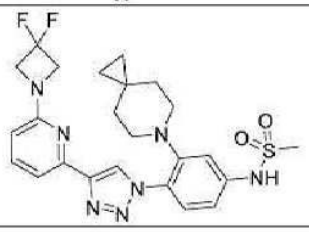
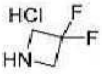
[0891] 표 6D의 화합물은 **화합물 54**와 동일한 방식으로 표시된 아릴 플루오라이드 및 표시된 친핵체로부터 제조하였다.

[표 6D]

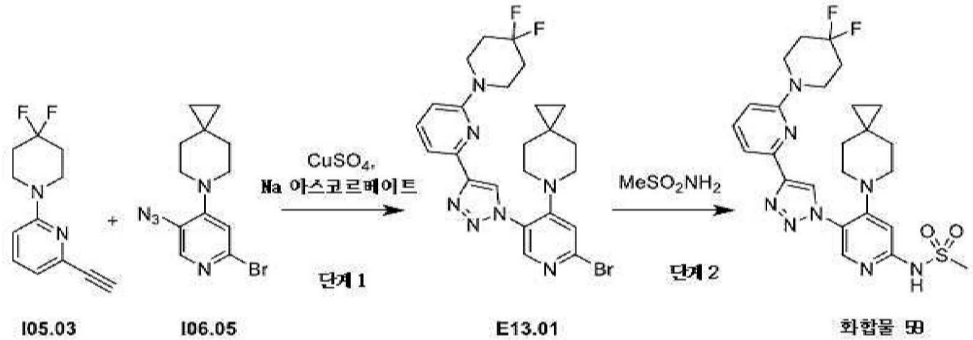
[0892]

명칭	구조	플루오라이드	친핵체
화합물 55		T6X.02	
화합물 56		T6X.02	

[0893]

명칭	구조	플루오라이드	친핵체
화합물 57		T6X.02	
화합물 58		T6X.02	
화합물 60		T6X.02	

[0894] **실시예 13 N-(5-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)메테인설폰아마이드(화합물 59)의 합성**



[0895]

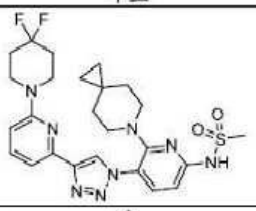
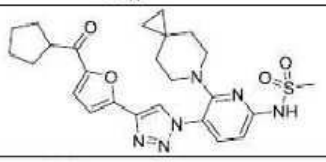
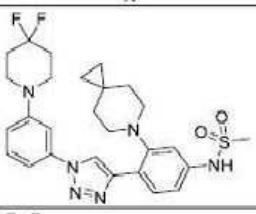
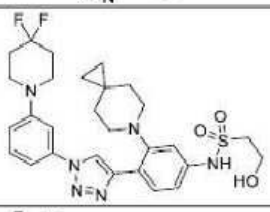
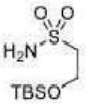
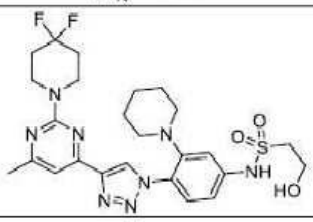
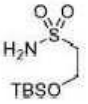
[0896] **단계 1.** **I05.03**(0.12g, 0.54mmol 및 0.05g, 0.23mmol), **I06.05**(0.20g, 0.65mmol 및 0.08g, 0.27mmol), CH_2Cl_2(2mℓ

및 0.85㎖), H_2O(2㎖ 및 0.85㎖), 소듐 아스코르베이트(0.11g, 0.54mmol 및 0.045g, 0.23mmol) 및 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$(14 mg, 54 μmol 및 5.8mg, 23 μmol)의 두 혼합물을 20℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 합하고, H_2O(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-[2-브로모-5-[4-[6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-2-피리딜]트라이아졸-1-일]-4-피리딜]-6-아자스피로[2.5]옥테인(**E13.01**, 0.20 g)을 얻었다.

[0897] **단계 2**. 메테인설폰아마이드(38mg, 0.40mmol 및), **E13.01**(70mg, 0.13mmol 및 20mg, 0.04mmol), (1R,2R)-N1,N2-다이메틸사이클로헥세인1,2-다이아민(11mg, 79 μmol 및 3.1mg, 23 μmol), DMF(0.5㎖ 및 0.15㎖), CuI(15mg, 79 μmol 및 4.3mg, 23 μmol) 및 K_3PO_4(84mg, 0.40mmol 및 24mg, 0.11mmol)의 두 혼합물을 140℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 합하고, H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 35에서 65% H_2O 중 MeCN[폼산])로 정제하여 *N*-(5-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)-4-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)피리딘-2-일)메테인설폰아마이드(화합물 **59**; 25mg)를 얻었다.

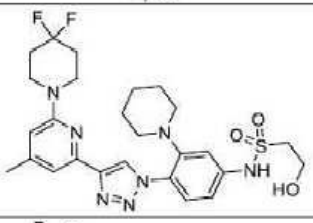
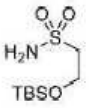
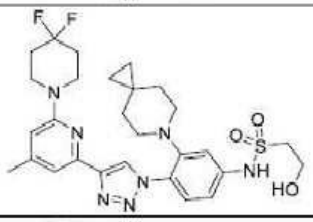
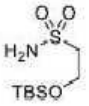
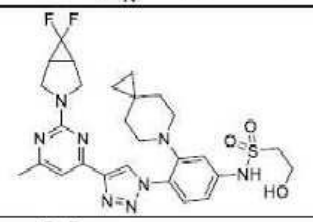
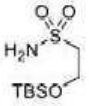
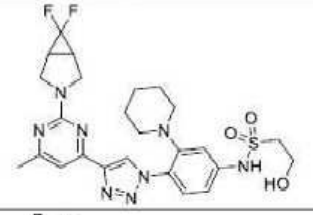
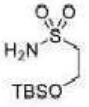
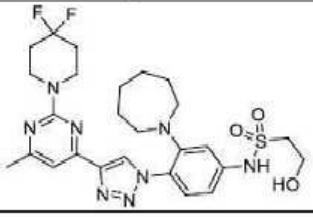
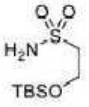
[0898] 표 6E의 화합물은 화합물 **59**와 동일한 방식으로 표시된 아자이드, 알카인, 설폰아마이드로부터 제조하였다.

[표 6E]

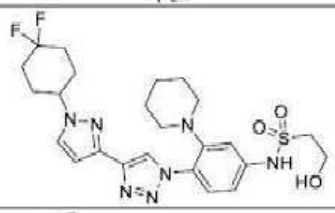
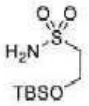
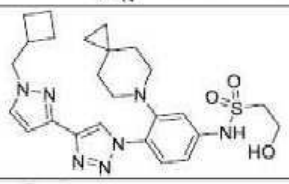
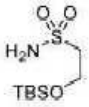
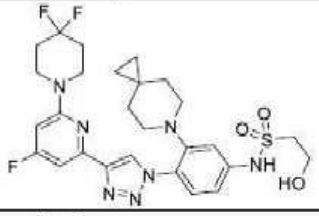
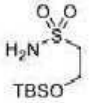
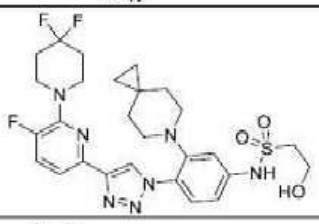
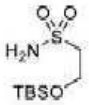
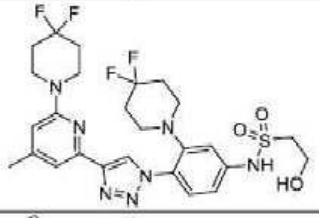
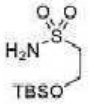
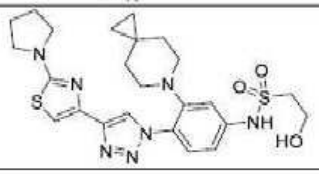
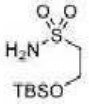
명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 46		I06.04	I05.03	
T6A.01		I06.04	I05.19	
화합물 64		I09.03	I05.20	
화합물 65		I09.03	I05.20	
화합물 67		I06.11	I05.11	

[0899]

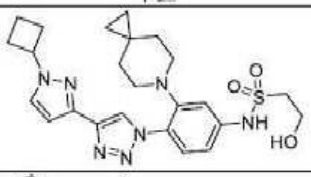
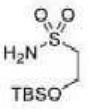
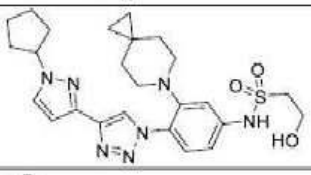
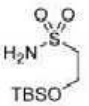
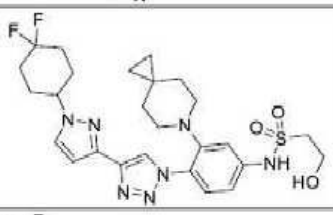
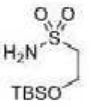
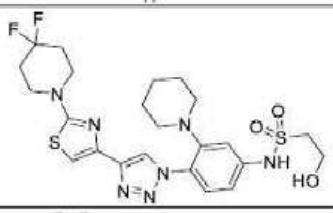
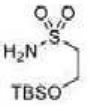
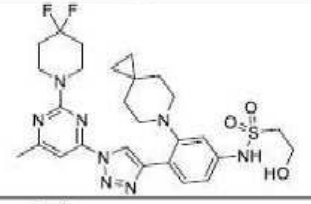
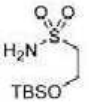
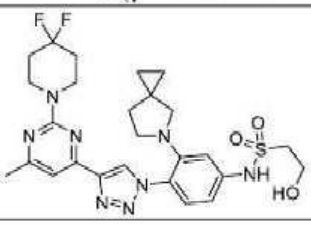
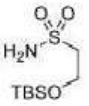
[0900]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 68		I06.11	I05.08	
화합물 72		I06.06	I05.08	
화합물 73		I06.06	I05.23	
화합물 74		I06.11	I05.23	
화합물 75		I06.12	I05.11	

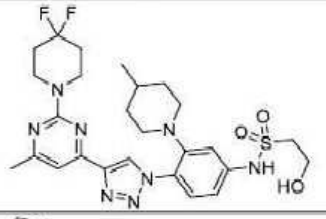
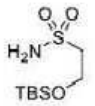
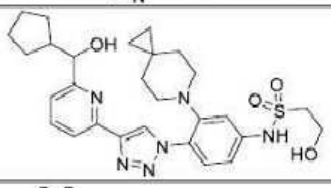
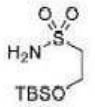
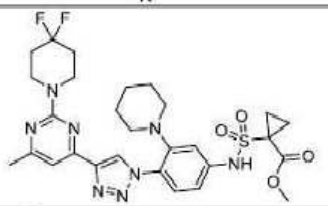
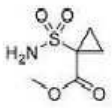
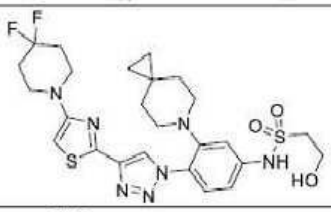
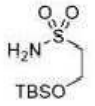
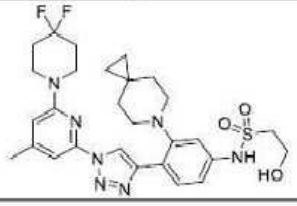
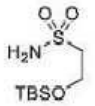
[0901]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 76		I06.11	I05.24	
화합물 77		I06.06	I05.25	
화합물 78		I06.06	I05.26	
화합물 79		I06.06	I05.27	
화합물 80		I06.13	I05.08	
화합물 81		I06.06	I05.28	

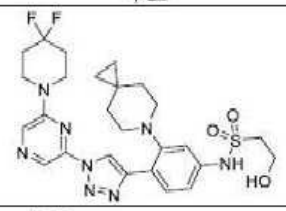
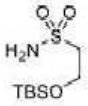
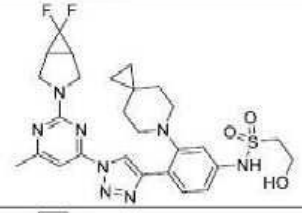
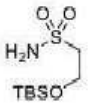
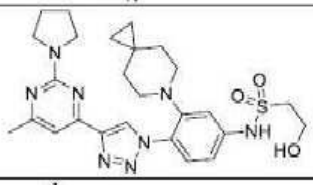
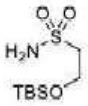
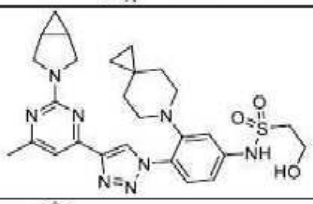
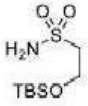
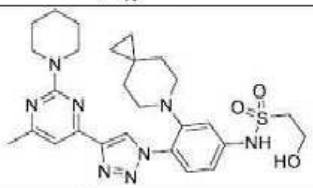
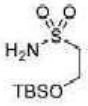
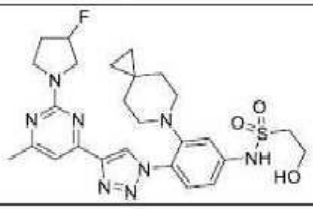
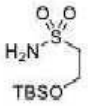
[0902]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 82		I06.06	I05.29	
화합물 83		I06.06	I05.30	
화합물 84		I06.06	I05.24	
화합물 86		I06.01	R-038	
화합물 87		I06.16	I05.20	
화합물 88		I06.18	I05.11	

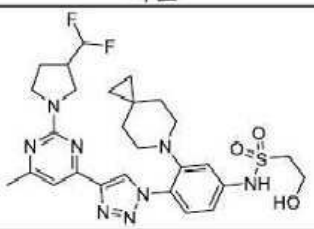
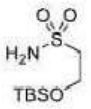
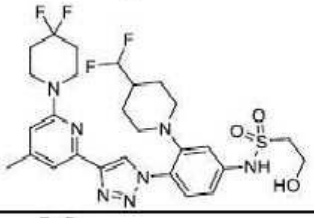
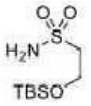
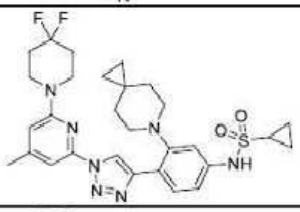
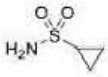
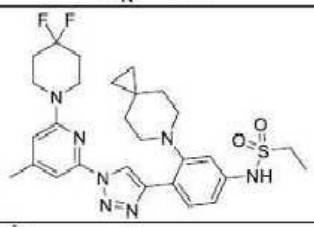
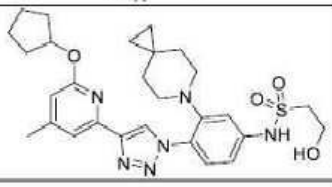
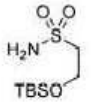
[0903]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 89		I06.17	I05.11	
화합물 90		I06.06	I05.16	
T6A.05		I06.11	I05.11	
화합물 94		I06.06	I05.31	
화합물 95		I06.22	105.20	

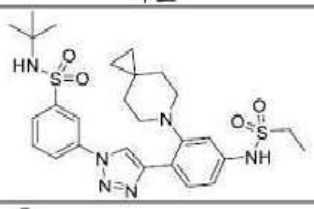
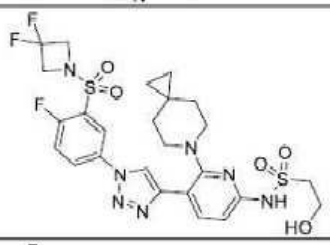
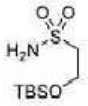
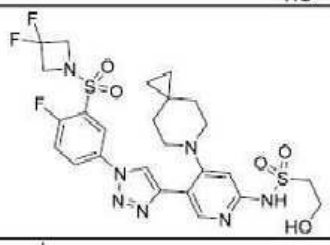
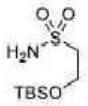
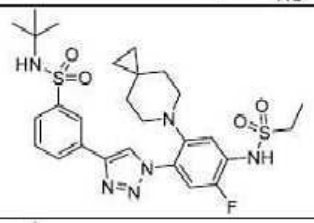
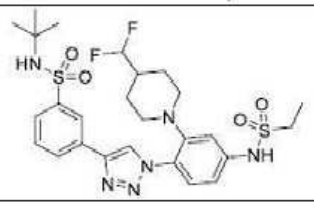
[0904]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 96		I06.24	I05.20	
화합물 97		I06.25	I05.20	
화합물 98		I06.06	I05.33	
화합물 99		I06.06	I05.33	
화합물 101		I06.06	I05.34	
화합물 102		I06.06	I05.35	

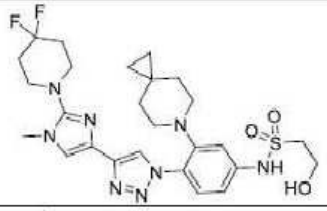
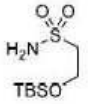
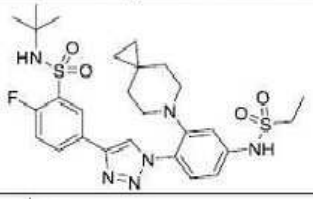
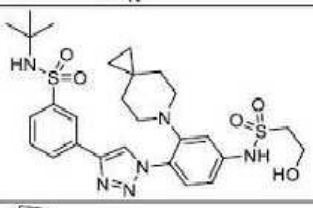
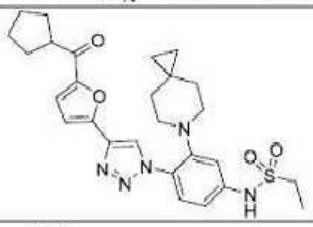
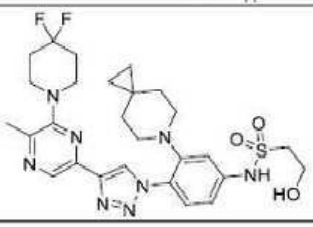
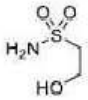
[0905]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 103		I06.06	I05.36	
화합물 104		I06.26	I05.08	
화합물 105		I06.22	I05.20	
화합물 108		I06.22	I05.20	
화합물 109		I06.06	I05.37	

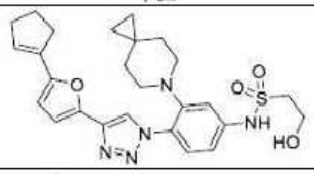
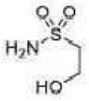
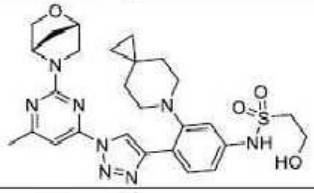
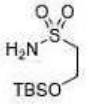
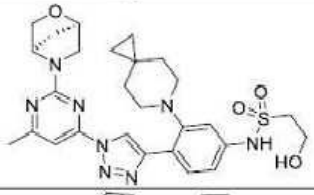
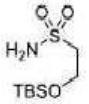
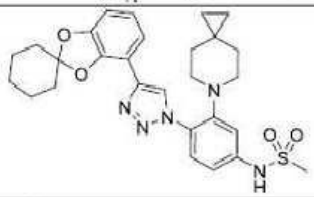
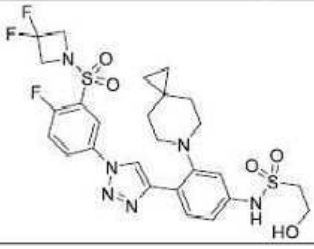
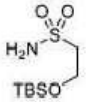
[0906]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 110		I09.04	I05.20	
화합물 111		I09.07	I05.42	
화합물 112		I09.07	I05.43	
화합물 117		I06.27	I05.13	
화합물 118		I06.26	I05.13	

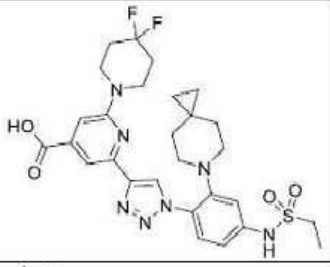
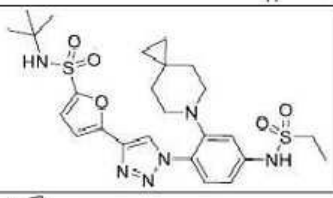
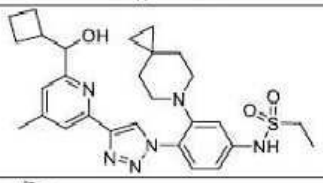
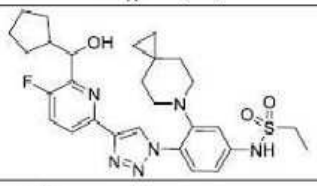
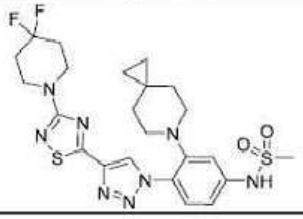
[0907]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 119		I06.06	I05.46	
화합물 120		I06.06	I05.47	
화합물 121		I06.06	I05.13	
T6A.06		I06.06	I05.19	
화합물 124		I06.06	I05.50	

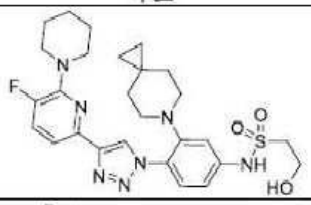
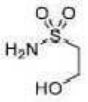
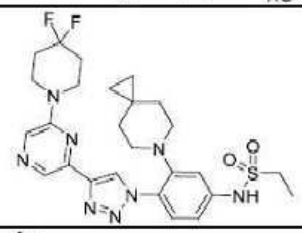
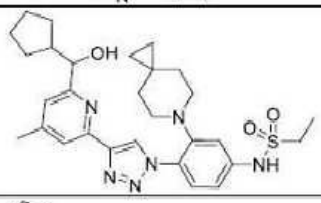
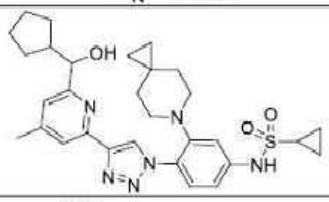
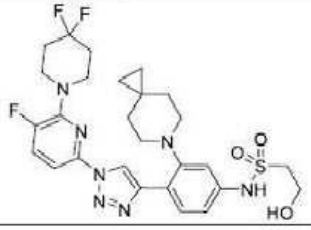
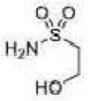
[0908]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 125		I06.06	I05.52	
화합물 127A		I06.28	I05.20	
화합물 127B		I06.29	I05.20	
화합물 128		I06.06	I05.53	
화합물 129		I09.07	I05.20	

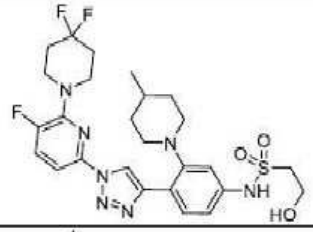
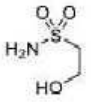
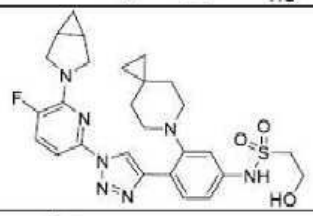
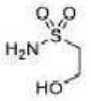
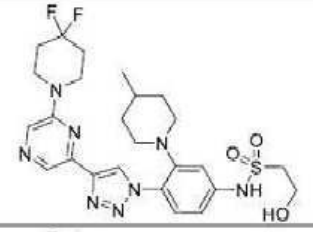
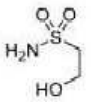
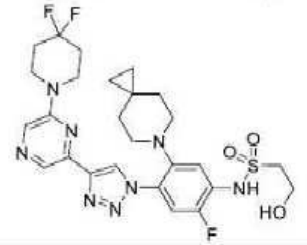
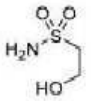
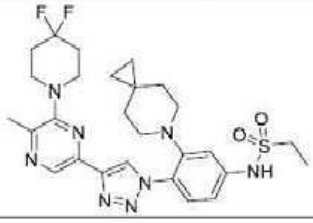
[0909]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
T6A.07		I06.06	I05.54	
화합물 132		I06.06	I05.57	
화합물 133		I06.06	I05.58	
화합물 134		I06.06	I05.59	
화합물 135		I06.06	I05.60	

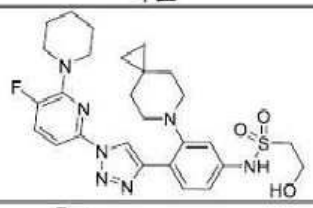
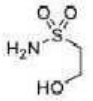
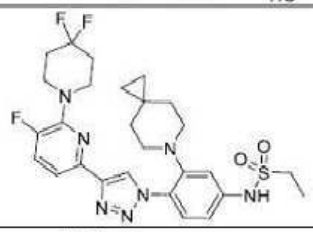
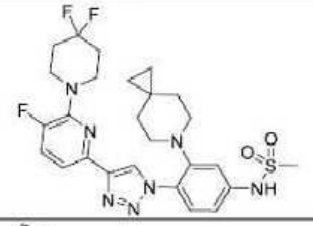
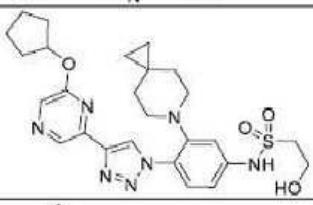
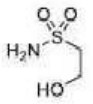
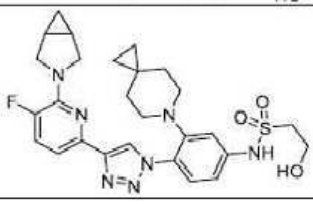
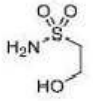
[0910]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 136		I06.06	I05.61	
화합물 137		I06.06	I05.21	
화합물 138		I06.06	I05.62	
화합물 139		I06.06	I05.62	
화합물 140		I06.31	I05.20	

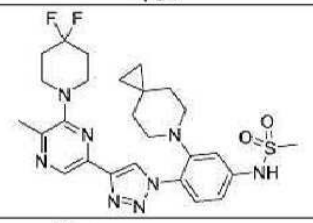
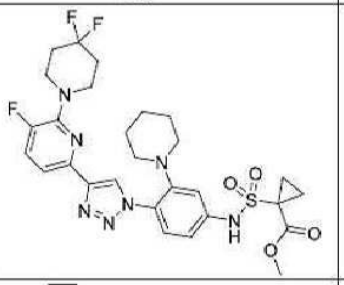
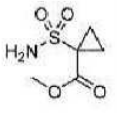
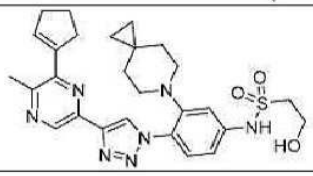
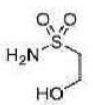
[0911]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 141		I06.31	I05.63	
화합물 142		I06.32	I05.20	
화합물 143		I06.17	I05.21	
화합물 144		I06.27	I05.21	
화합물 145		I06.06	I05.50	

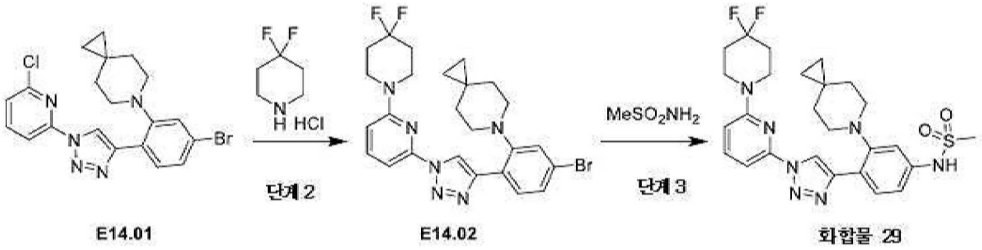
[0912]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 147		I06.32	I05.20	
화합물 148		I06.06	I05.27	
화합물 149		I06.06	I05.27	
화합물 150		I06.06	I05.66	
화합물 153		I06.06	I05.74	

[0913]

명칭	구조	아자이드	알카인	설폰아마이드
화합물 156		I06.06	I05.50	
T6A.08		I06.11	I05.27	
화합물 161		I06.06	I05.83	

[0914] 실시예 14 N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 29)의 합성



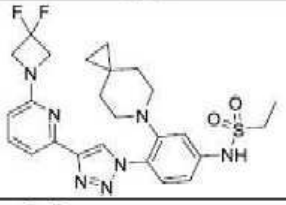
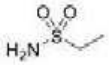
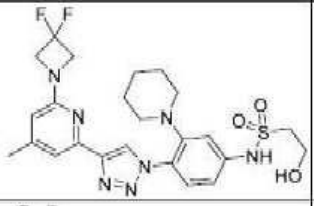
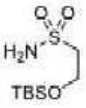
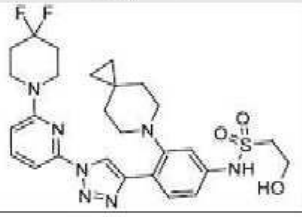
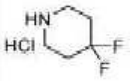
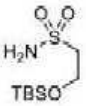
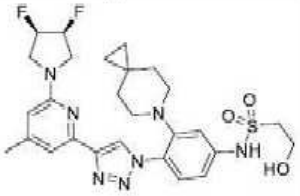
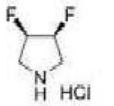
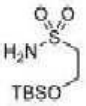
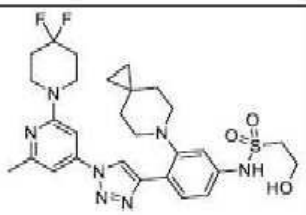
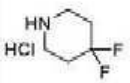
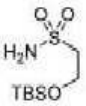
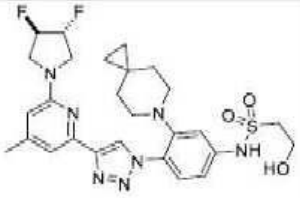
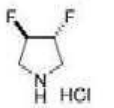
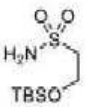
[0915]

[0916] **단계 2. E14.01**(0.28g, 0.63mmol), 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드(0.20g, 1.3mmol), DMSO(5㎖) 및 CsF(0.29mg, 1.9mmol)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 40% PE 중 EtOAc)로 정제하여 화합물 6-(5-브로모-2-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)페닐)-6-아자스피로[2.5]옥테인(E14.02, 0.17g)을 얻었다.

[0917] **단계 3. N-(4-(1-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 29)**는 실시예 13, 단계 2에 기술된 방식으로 **E14.02** 및 메탄설폰아마이드로부터 제조하였다.

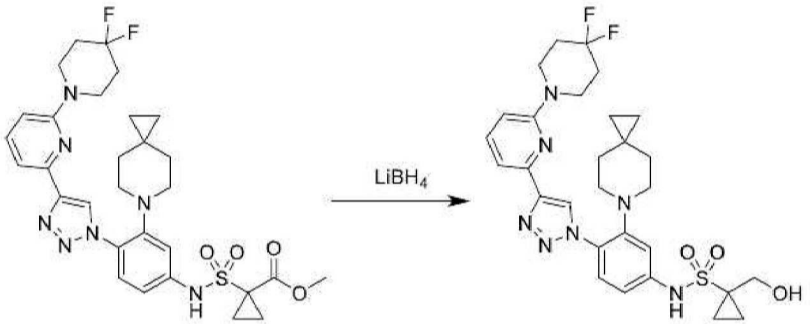
[0918] 표 6F의 화합물은 **화합물 29**와 동일한 방식으로 표시된 중간, 아민 및 설폰아마이드로부터 제조하였다.

[표 6F]

명칭	구조	중간체	아민	설폰아마이드
화합물 61		T6X.03		
화합물 70		T6X.04		
화합물 71		E14.01		
화합물 107		T6X.07		
화합물 114		T6X.08		
화합물 115		T6X.07		

[0919]

[0920] 실시예 15: N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인-1-설폰아마이드(화합물 62)의 합성

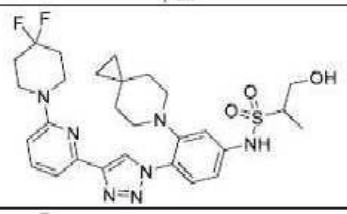
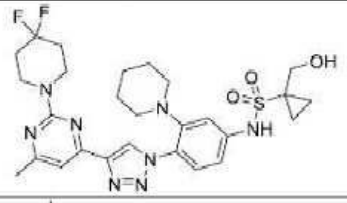
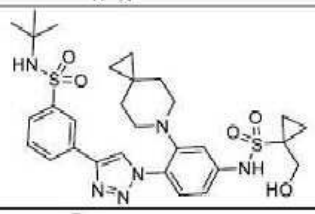
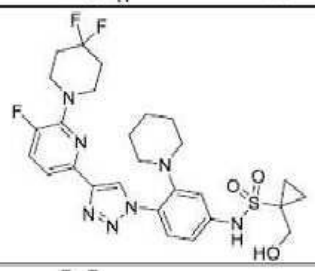
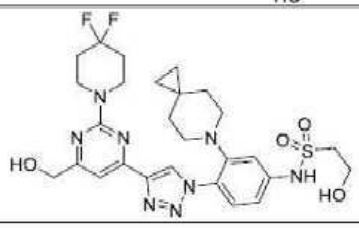


[0921]

[0922] **T6A.03**(50mg, 80μmol 및 20mg, 32μmol) 및 THF(1mℓ 및 0.4mℓ)의 혼합물에 $LiBH_4$(10mg, 0.48mmol 및 4mg, 0.19mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간에 걸쳐 25℃로 천천히 가온시켰다. 혼합물을 합하고, 포화 수성 NH_4Cl(20mℓ)에 붓고, EtOAc(2×10mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na2SO4로 건조시키고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 45에서 75% H_2O 중 MeCN[폼산])로 정제하여 N-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1-(하이드록시메틸)사이클로프로페인-1-설폰아마이드(**화합물 62**; 8mg)를 얻었다.

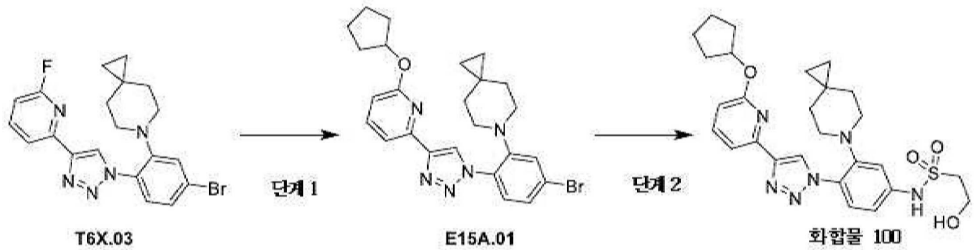
[0923] **표 6H**의 화합물은 **화합물 62**와 동일한 방식으로 표시된 에스터로부터 제조하였다.

[표 6H]

명칭	구조	에스터
화합물 80		T6A.04
화합물 91		T6A.05
화합물 122		E15.01
화합물 157		T6A.08
화합물 160		E15.02

[0924]

[0925] **실시예 15A: N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(화합물 100)의 합성**



T6X.03 E15A.01 화합물 100

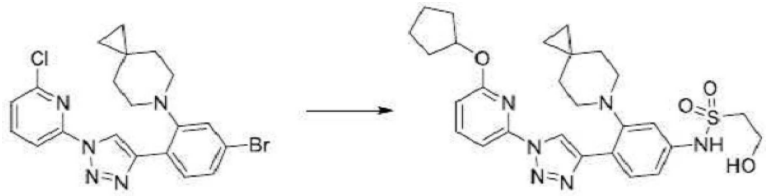
[0926]

[0927] **단계 1.** **T6X.03**(0.50g, 1.2mmol, 1.00당량), 사이클로펜탄올(0.15g, 1.8mmol) 및 THF(10㎖)의 혼합물에 KOtBu(0.46g, 4.1mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하고, H_2O(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(30㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-[5-브로모-2-[4-[6-(사이클로펜톡시)-2-피리딜]트라이아졸-1-일]페닐]-6-아자스피로[2.5]옥테인(**E15A.01**, 0.40g)을 얻었다.

[0928] **단계 2.** **E15A.01**(0.20g, 0.40mmol), 2-[tert-뷰틸(다이메틸)실릴]옥시에테인설폰아마이드(0.12g, 0.49mmol),

$Pd(dba)_2$(5mg, 8μmol), t-Bu Xphos(7mg, 16μmol), K_2CO_3(0.11g, 0.81mmol) 및 2-MeTHF(5mℓ)의 탈기된 혼합물을 N_2 분위기하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(30mℓ)에 붓고, EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔사를 5mℓ의 EtOAc 및 5mℓ의 2M HCl에서 2시간 동안 교반하였다. H2O(30mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(2×30mℓ)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 50에서 85% H_2O 중 MeCN[0.1% 폼산])로 정제하여 N-(4-(4-(6-(사이클로펜틸옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(**화합물 100**. 36mg)를 얻었다.

[0929] **N-(4-(1-(6-(사이클로펜틸옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(화합물 113)의 합성**

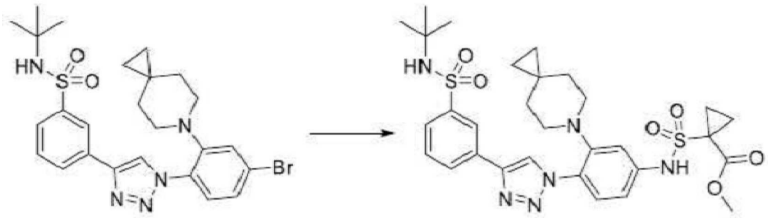


E14.01 화합물 113

[0930]

[0931] **화합물 113**은 **화합물 100**에 대해 기술된 방식으로 **E14.01**로부터 2 단계로 제조하였다.

[0932] **메틸 1-(N-(4-(4-(3-(N-(tert-뷰틸)설파모일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)설파모일)사이클로프로페인-1-카복실레이트(E15.01)의 합성**

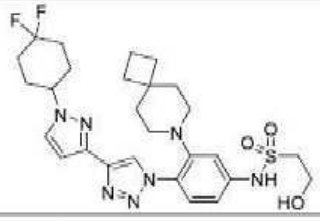
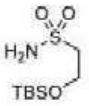
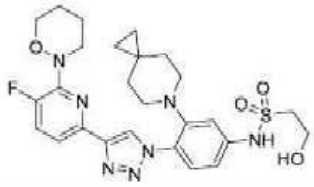
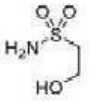
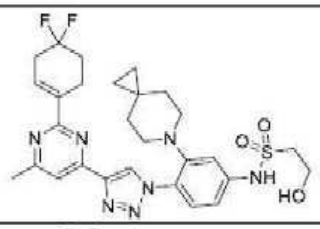
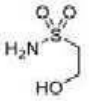
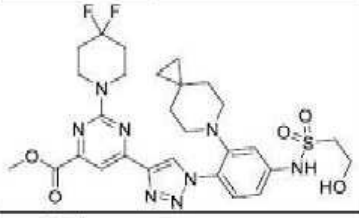
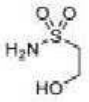
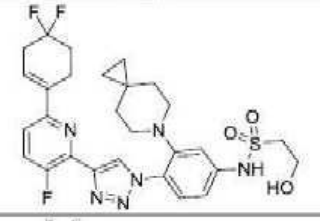
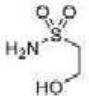
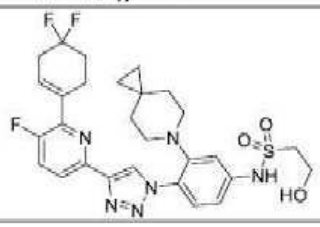
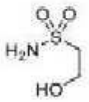


T6X.09 E15.01

[0933]

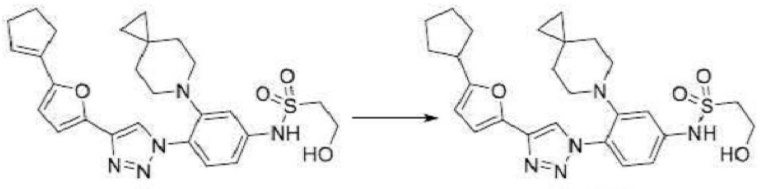
[0934] **T6X.09**(0.20g, 0.37mmol), 메틸 1-설파모일사이클로프로페인-1-카복실레이트(80mg, 0.45mmol), $Pd_2(dba)_3$(17mg, 19μmol), t-Bu Xphos(13mg, 30μmol) 및 K_2CO_3(0.10g, 0.74mmol) 및 2-MeTHF(4mℓ)의 탈기된 혼합물을 N_2 분위기하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(30mℓ)와 합하고, EtOAc(2×30mℓ)로 추출하고, 합한 추출물을 염수(10mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 45% PE 중 EtOAc)로 정제하여 메틸 1-(N-(4-(4-(3-(N-(*tert*-뷰틸)설파모일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)설파모일)사이클로프로페인-1-카복실레이트(**E15.01**, 0.25g)를 얻었다.

[0935] 다음 표의 화합물은 E15.01의 합성에 대해 기술된 절차를 통해 표시된 아릴 할라이드로부터 제조하였다.

화합물	구조	할라이드	설폰-아마이드
화합물 130		T6X.10	
화합물 154		T6X.12	
화합물 155		T6X.13	
E15.02		T6X.16	
화합물 159		T6X.15	
화합물 162		T6X.14	

[0936]

[0937] **실시예 15B. *N*-(4-(4-(5-사이클로펜틸퓨란-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-하이드록시에테인-1-설폰아마이드(화합물 126)의 합성**



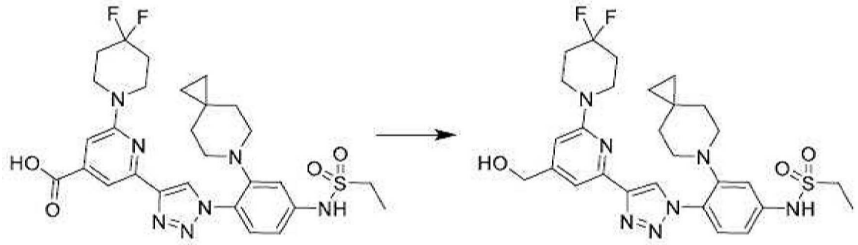
화합물 125 화합물 126

[0938]

[0939] 화합물 125(20㎎, 39㎛ol), MeOH(2㎖), 10% Pd/C(3㎎)의 N_2 퍼징된 혼합물을 H_2(15Psi)하에 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18; 55에서 85% H2O 중 MeCN[HCl 변형제])로 정제하여 *N*-(4-(4-(5-사이클로펜틸퓨란-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-2-

하이드록시에테인-1-설폰아마이드(**화합물 126**, 11㎎)를 얻었다.

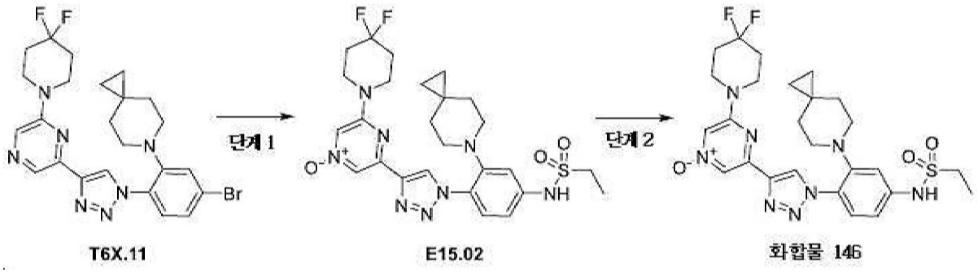
[0940] **실시예 15C. *N*-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드(화합물 131)의 합성**



[0941]

[0942] **T6A.07**(34㎎, 57 μmol) 및 THF(2㎖)의 혼합물에 BH_3-Me_2S(10M, 0.28㎖, 35mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 2N HCl(1㎖)을 5 내지 10℃에서 천천히 첨가하였다. 그런 다음, H_2O(10㎖)를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(20㎖×2)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(40에서 70% H_2O 중 MeCN[HCl 변형제])로 정제하여 *N*-(4-(4-(6-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-4-(하이드록시메틸)피리딘-2-일)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-1-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)에테인설폰아마이드(**화합물 131**, 6㎎)를 얻었다.

[0943] **실시예 15D. 3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-(1-(4-(에틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-일)피라진 1-산화물(화합물 146)의 합성**

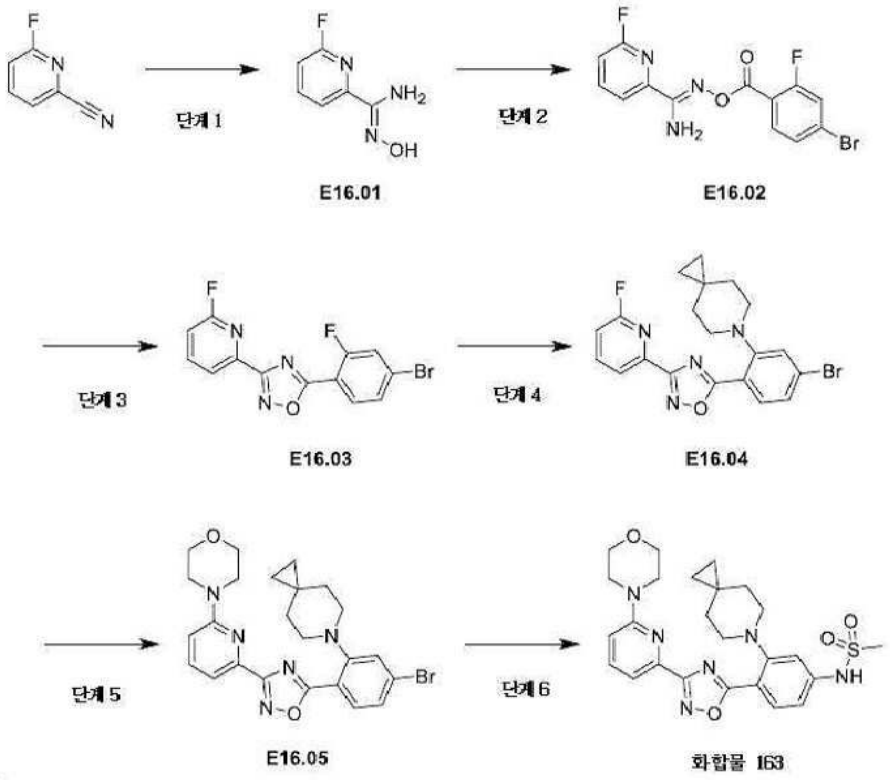


[0944]

[0945] **단계 1.** **T6X.11**(0.20g, 0.38mmol) 및 $CHCl_3$(30㎖)의 0℃ 혼합물에 m-CPBA(0.11g, 0.57mmol, 85% 순도)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하고, 1M Na_2SO_3(10㎖)에 붓고, 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(2×10㎖)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 50% PE 중 EtOAc)로 정제하여 6-[5-브로모-2-[4-[6-(4,4-다이플루오로-1-피페리딜)-4-옥시도-피라진-4-이움-2-일]트라이아졸-1-일]페닐]-6-아자스피로[2.5]옥테인(**E15.02**, 0.17g)을 얻었다.

[0946] **단계 2.** 3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-5-(1-(4-(에틸설폰아미도)-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1*H*-1,2,3-트라이아졸-4-일)피라진 1-산화물(**화합물 146**)은 실시예 13, 단계 2에 기술된 방식으로 **E15.02** 및 에테인설폰아마이드로부터 제조하였다.

[0947] **실시예 16: N-(4-(3-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 163)의 합성**



[0948] .

[0949] **단계 1**. 6-플루오로피리딘-2-카보나이트릴(5.0g, 41mmol) 및 EtOH(4㎖)의 혼합물에 iPr_2NEt(21㎖, 123mmol) 및 NH_2OH 하이드로클로라이드(5.7g, 82mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, H_2O(0.5ℓ)와 합하였다. 혼합물을 EtOAc(0.4ℓ×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(0.4ℓ)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-플루오로-N'-하이드록시-피리딘-2-카복스아미딘(**E16.01**, 9.8g)을 얻었다.

[0950] **단계 2**. 0℃에서 **E16.01**(1.0g, 6.5mmol), CH_2Cl_2(30㎖), iPr_2NEt(2.3㎖, 13mmol)의 혼합물에 4-브로모-2-플루오로-벤조일 클로라이드(1.8g, 7.7mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 [(E)-[아미노-(6-플루오로-2-피리딜)메틸렌]아미노] 4-브로모-2-플루오로-벤조에이트(**E16.02**, 5.8g, 미정제)를 얻었다.

[0951] **단계 3**. **E16.02**(5.80g, 16mmol), 톨루엔(50㎖) 및 K_2CO_3(6.8g, 49mmol)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, CH_2Cl_2(100㎖×2)와 합하였다. 합한 추출물을 포화 $NaHCO_3$(200㎖)로 세척하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 5-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3-(6-플루오로-2-피리딜)-1,2,4-옥사다이아졸(**E16.03**, 1.4g)을 얻었다.

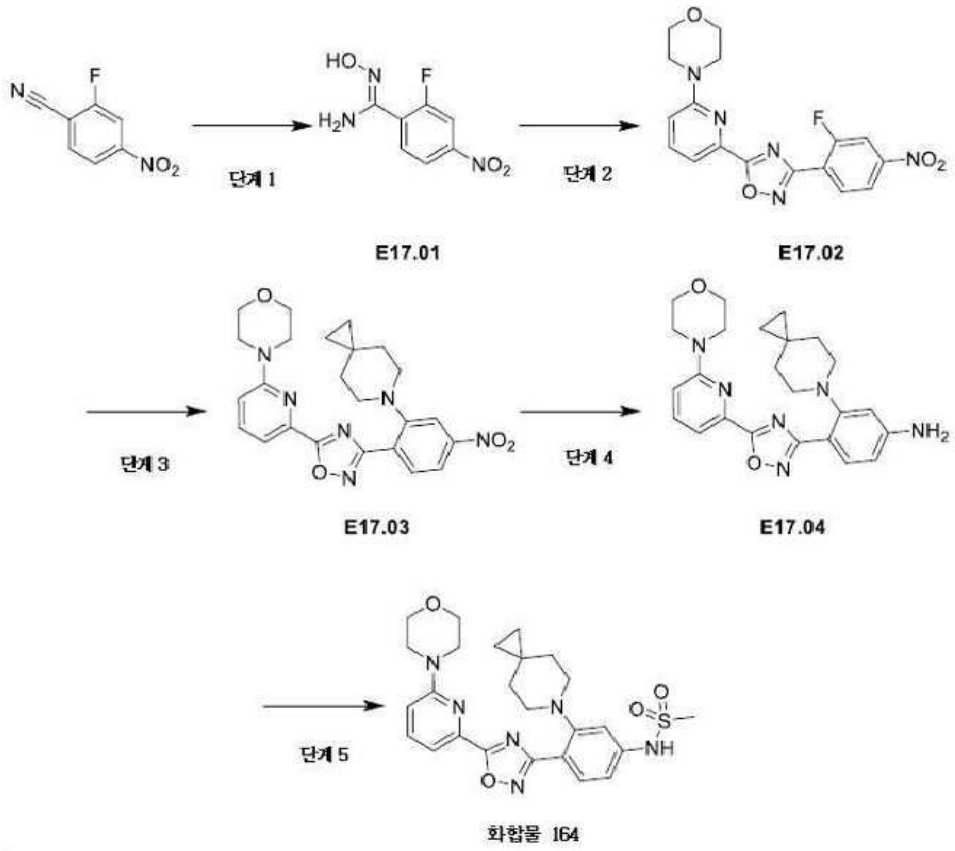
[0952] **단계 4**. **E16.03**(1.1g, 3.3mmol), DMF(25㎖), K_2CO_3(1.4g, 9.8mmol) 및 6-아자스피로[2.5]옥테인(0.54g, 4.9mmol)의 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 5-[2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-브로모-페닐]-3-(6-플루오로-2-피리딜)-1,2,4-옥사다이아졸(**E16.04**, 0.35mg)을 얻었다.

[0953] **단계 5**. **E16.04**(0.27g, 0.63mmol), DMF(13㎖), K_2CO_3(0.26g, 1.9mmol), 모폴린(82mg, 0.94mmol)의 혼합물. 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 100% PE 중 EtOAc)로 정제하여 4-[6-[5-[2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-4-브로모-페닐]-1,2,4-옥사다이아졸-3-일]-2-피리딜]모폴린(**E16.05**, 0.24g)을 얻었다.

[0954] **단계 6**. **E16.04**(0.24g, 0.49mmol), 메테인설폰아마이드(0.14g, 1.5mmol), N^1,N^2-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(70mg, 0.49mmol), DMA(20㎖), 비스[(테트라뷰틸암모늄 아이오다이드)구리(I) 아이오다이드](0.55g, 0.49mmol) 및 Cs_2CO_3(0.40g, 1.2mmol)의 탈기된 혼합물을 N_2 분위기하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물

을 10㎖의 H_2O로 희석하고, EtOAc(10㎖×3)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수(30㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 분취 HPLC(C18, 40에서 70% H_2O 중 MeCN[0.1% 폼산])로 정제하여 N-(4-(3-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 163**, 46㎎)를 얻었다.

[0955] **실시예 17. N-(4-(5-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(화합물 164)의 합성**



[0956]

[0957] **단계 1**. 1.5㎖의 H_2O 중 2-플루오로-4-나이트로-벤조나이트릴(2.0g, 12㎜ol) 및 NH_2OH 하이드로클로라이드(2.6g, 37㎜ol), EtOH(18㎖) 및 $NaHCO_3$(3.2g, 38㎜ol)의 혼합물. 혼합물을 85℃에서 6시간 동안 교반하고, 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 잔사를 EtOAc(30㎖)로 용해시키고, 용액을 물(15㎖)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, iPrOH(10㎖)로 0℃에서 20분 동안 분쇄시켰다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 차가운 iPrOH(1㎖×3)로 세척하고, 감압하에 건조시켜 2-플루오로-N'-하이드록시-4-나이트로벤즈이미드아마이드(**E17.01**, 1.9g)를 얻었다.

[0958] **단계 2**. **E17.01**(1.3g, 6.5㎜ol), THF(60㎖) 및 NaOEt(2.0g, 29㎜ol)의 혼합물을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 6-모폴리노피콜리노일 클로라이드 하이드로클로라이드(2.0g, 7.6㎜ol)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하고, THF(80㎖) 및 EtOAc(50㎖)로 희석하고, pH가 중성이 될 때까지 2M HCl을 첨가하였다. 유기상을 염수(50㎖×2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 80% PE 중 [1:1 EtOAc/THF])로 정제하여 4-[6-[3-(2-플루오로-4-나이트로-페닐)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일]-2-피리딜]모폴린(**E17.02**, 1g)을 얻었다.

[0959] **단계 3**. **E17.02**(0.60g, 1.6㎜ol) 및 6-아자스피로[2.5]옥테인 하이드로클로라이드(0.60g, 4.1㎜ol) 및 NMP(12㎖) 및 K_2CO_3(1.1g, 8.1㎜ol)의 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. H_2O(36㎖)를 적가하고, 생성된 혼합물을 여과하고, 물(5㎖×3)로 세척하였다. 필터 케이크를 EtOAc(40㎖)에 용해시키고, 염수(10㎖)로 세척하고, 농축시키고, MTBE(5㎖)로 20℃에서 15분 동안 분쇄시켰다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 MTBE(3㎖×2)로 세척하고, 건조시켜 4-(6-(3-(4-나이트로-2-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)-1,2,4-옥사다이아졸-5-일)피리딘-2-일)모폴린(**E17.**

03, 0.31g)을 얻었다.

[0960] **단계 4. E17.03**(0.30g, 0.65mmol), $SnCl_2$ 2수화물(1.7g, 7.5mmol), THF(7mℓ) 및 EtOH(20mℓ)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(60mℓ)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 50mℓ의 EtOAc(50mℓ)로 추출하고, 추출물을 농축시키고, 실리카 크로마토그래피(0에서 40% CH_2Cl_2 중 MeOH)로 정제하여 4-(5-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)아닐린(**E17.04**, 80mg)을 얻었다.

[0961] **단계 5. E17.04**(60mg, 0.14mmol), CH_2Cl_2(3mℓ) 및 Et_3N(42mg, 0.42mol)의 혼합물에 MsCl(50mg, 0.44mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O(5mℓ)를 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2(10mℓ)로 추출하였다. 추출물을 염수(5mℓ)로 세척하고, 여과하고, 농축시키고, 분취 TLC(SiO_2, 8:1 CH_2Cl_2/MeOH)로 정제하여 N-(4-(5-(6-모폴리노피리딘-2-일)-1,2,4-옥사다이아졸-3-일)-3-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)페닐)메테인설폰아마이드(**화합물 164**, 2.1mg)를 얻었다.

[0962] 표 6G는 특정 실시예에 따른 이성질체의 크로마토그래피 분리를 설명한다.

[표 6G]

[0963]

화합물	조건	1 차	순도 %	2 차	순도 %
51	Chiralcel OX (250mm x 30mm, 10μm) 초임계 CO_2에서 50% [iPrOH]	51a	100% (er)	51b	100% (er)
90	Chiralpak IG (250mm x 30mm, 10μm) 초임계 CO_2 에서 20 에서 45% [EtOH (0.1% NH_3)]	90a	100% (er)	90b	99.1% (er)

표 7

분광 데이터

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 1	497.0, 495.1 (M+H)	(DMSO-d^6) δ 7.77-7.64 (m, 2H), 7.42 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.92 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 4H), 0.28 (s, 4H)
화합물 2	510.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.89 (br s, 1H), 7.79-7.61 (br s, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.07-6.83 (m, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.04 (br s, 3H), 2.87 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.36-0.23 (m, 4H)
화합물 3	480.3 $(M+H)^+$	(80 °C, DMSO-d^6) δ 13.4 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 8.10-7.79 (m, 1H), 7.68 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24-6.89 (m, 4H), 4.49-4.29 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 5H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 1H), 0.40-0.23 (m, 4H)
화합물 4	418.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.25 (br d, J = 3.2 Hz, 1H) 7.94 (br d, J = 6.0 Hz, 1H) 7.77-7.66 (m, 1H) 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 6.99-6.87 (m, 2H) 3.82-3.68 (m, 4H) 3.64-3.54 (m, 4H) 3.16 (m, 4H) 1.37 (m, 4H) 0.27 (br s, 4H)
화합물 5	542.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 14.10 (br s, 1 H) 9.64 (br s, 1 H) 7.61 - 7.92 (m, 2 H) 7.34 - 7.59 (m, 1 H) 6.84 - 7.29 (m, 3 H) 3.67 - 4.00 (m, 2 H) 3.01 (br s, 3 H) 2.82 - 2.99 (m, 4 H) 1.89 - 2.25 (m, 4 H) 1.29 - 1.69 (m, 4 H) 0.31 (br s, 4 H)
화합물 6	525.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 7.75-7.62 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.69 (br d, J = 3.9 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.58-1.37 (m, 4H), 0.29 (s, 4H)
화합물 7	616.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 7.63 - 7.78 (m, 2 H) 7.38 - 7.57 (m, 1 H) 6.91 - 7.24 (m, 3 H) 4.07 - 4.26 (m, 4 H) 3.85 (br s, 4 H) 2.91 (br s, 4 H) 1.95 - 2.16 (m, 4 H) 1.39 - 1.62 (m, 4 H) 1.15 - 1.29 (m, 3 H) 0.23 - 0.43 (m, 4 H)
화합물 8	574.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.82 (br s, 1 H) 7.71 - 7.67 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.05 - 6.91 (m, 3 H) 4.90(br s, 1 H) 3.85 - 3.74 (m, 6 H) 3.29 - 3.28 (m, 2 H) 2.89 - 2.83 (m, 4 H) 2.03 - 2.01 (m, 4 H) 1.44 - 1.23 (m, 4 H) 0.31 - 0.24 (m, 4 H)
화합물 9	543.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.22 - 11.86 (m, 1 H), 8.13 - 7.83 (m, 1 H), 7.74 - 7.53 (m, 2 H), 7.37 - 7.10 (m, 2 H), 7.09 - 7.00 (m, 1 H), 6.85 - 6.67 (m, 1 H), 3.86 - 3.73 (m, 4 H), 3.03 (s, 3 H), 2.93 (br s4 H), 2.08 (s, 4 H), 1.59 (s, 4 H), 0.38 (s, 4 H
화합물 10	509.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.15 - 11.97 (m, 1 H) 9.866 (s, 1 H) 8.08 - 7.81 (m, 1 H) 7.70 - 7.65 (m, 1 H) 7.62 - 7.54 (m, 1 H) 7.31 - 7.07 (m, 2 H) 7.06 - 6.96 (m, 1 H) 6.72 - 6.63 (m, 1 H) 3.80 - 3.70 (m, 4 H) 3.62 - 3.46 (m, 4 H) 3.04 (s, 3 H) 2.93 - 2.79 (m, 4 H) 1.72 - 1.45 (m, 4 H) 0.39 - 0.31 (m, 4 H)

[0964]

[0965]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 11	544.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.08 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 7.71 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1 H) 7.58-7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.36-7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1 H) 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J = 8.8, 2.20 Hz, 1 H) 6.96-6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) 3.78 - 3.81 (m, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 2.67 - 2.69 (m, 4 H) 1.93 - 2.09 (m, 4 H) 1.32 (m, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
화합물 13	579.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.23 - 9.95 (m, 1H), 9.36 - 9.24 (m, 1H), 8.44 - 8.42 (m, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 4H), 1.26 (br d, J = 3.9 Hz, 4H), 0.18 (br s, 4H)
화합물 14	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.11 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=8.60, 2.20 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 3.79 (br t, J=5.33 Hz, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.68 (br t, J=4.96 Hz, 4 H) 2.33 (s, 3 H) 2.09 - 1.89 (m, 4 H) 1.31 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 15	518.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.99 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 7.69 (t, J=8.22 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.33 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=1.97 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J=8.66, 1.86 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 3.79 (br d, J=5.92 Hz, 4 H), 3.07 (s, 3 H), 2.64 - 2.59 (m, 4 H), 2.02 - 1.92 (m, 4 H), 1.46 (br s, 6 H)
화합물 17	543.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.72 (br s, 4H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.38 (br s, 4H), 0.26 (s, 4H)
화합물 18	532.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.74 (m, J = 2.0 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
화합물 19	568.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (m, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 7.69 (m, 1 H) 7.55 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=7.20 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 6.94 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 6.06 - 5.68 (m, H) 3.76 (br t, J=5.50 Hz, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.86 (br d, J=11.51 Hz, 2 H) 2.58 (br t, J=11.10 Hz, 2 H) 1.79 - 2.07 (m, 5 H) 1.64 (br d, J=11.38 Hz, 2 H) 1.29 (m, 2 H)
화합물 20	586.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.93 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.75 (br t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.05 1.90 (m, 4H), 1.76 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H)

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 21	559.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.06 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, J=2.25 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 3.98 (br t, J=5.50 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.68 (br t, J=4.88 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.28 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
화합물 22	523.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.06 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 5.34 (d, J=5.26 Hz, 1 H), 4.47 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 4 H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.66-1.38 (m, 8 H), 1.35-1.20 (m, 4H), 0.22 (s, 4H)
화합물 23	558.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.10 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (br d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.57 - 2.62 (m, 4H), 1.93 - 2.02 (m, 4H), 1.25 (br s, 4H), 0.22 (s, 4H)
화합물 25	512.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.16-9.88 (m, 1H), 8.80-8.57 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 1H), 7.18-6.59 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44-4.25 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.67 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.40-2.21 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 1H), 1.62-1.14 (m, 10H), 0.24 (s, 4H)
화합물 26	558.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.12 - 12.50 (m, 1H), 9.69 - 10.14 (m, 1H), 8.03 - 8.11 (m, 1H), 7.76 - 7.92 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.92 - 7.12 (m, 2H), 3.90 - 4.07 (m, 4H), 3.01 - 3.10 (m, 3H), 2.77 - 2.92 (m, 4H), 2.27 - 2.33 (m, 3H), 1.92 - 2.12 (m, 4H), 1.08 - 1.71 (m, 4H), 0.27 - 0.42 (m, 4H)
화합물 28	557.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ δ ppm 11.96 - 12.19 (m, 1 H) 9.83 - 9.96 (m, 1 H) 7.79 - 8.08 (m, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 1 H) 6.95 - 7.23 (m, 3 H) 6.60 - 6.70 (m, 1 H) 3.68 - 3.87 (m, 4 H) 3.01 - 3.10 (m, 3 H) 2.78 - 2.96 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 1.92 - 2.13 (m, 4 H) 1.43 - 1.73 (m, 4 H) 0.26 - 0.43 (m, 4 H)
화합물 29	554.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.88 (br s, 1 H) 9.35 - 9.43 (m, 1 H) 8.02 - 8.17 (m, 1 H) 7.79 - 7.90 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 3.04 (s, 3 H) 2.78 - 2.91 (m, 4 H) 1.98 - 2.15 (m, 4 H) 1.54 (br s, 4 H) 0.35 (s, 4 H)
화합물 30	541.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.22 (s, 1 H) 9.94 (br d, J=5.75 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.58 - 7.48 (m, 1 H) 7.28 - 7.17 (m, 1 H) 7.14 - 7.00 (m, 2 H) 6.37 - 6.27 (m, 1 H) 3.95 (br d, J=10.88 Hz, 2 H) 3.87 - 3.67 (m, 2 H) 3.11 - 3.00 (m, 3 H) 2.98 - 2.79 (m, 4 H) 2.76 - 2.63 (m, 2 H) 1.82 - 1.51 (m, 4 H) 0.48 - 0.25 (m, 4 H)
화합물 32	529.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.02-11.74 (m, 1H), 9.88-9.52 (m, 1H), 7.88-7.63 (m, 1H), 7.59-7.41 (m, 1H), 7.37- 7.19 (m, 1H), 7.06-6.67 (m, 4H), 6.31-6.10 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.11-3.89 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 5H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.59-1.24 (m, 4H), 0.32-0.04 (m, 4H)

[0966]

[0967]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 34	558.3 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 12.31-12.04 (br s, 1 H), 8.44-8.29 (m, 2 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.53 (br t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.48 (br s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.03 (br d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.59 (br s, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 3.01 (br s, 4 H), 1.83 - 1.61 (m, 4 H), 1.28 (s, 9 H), 0.45 (s, 4 H)
화합물 35	573.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 12.21 - 11.99 (m, 1 H), 8.32 - 7.99 (m, 1 H), 7.89 - 7.66 (m, 2 H), 7.15 - 7.33 (m, 2 H), 7.09 - 6.94 (m, 1 H), 6.87 - 6.74 (m, 1 H), 3.89 - 3.68 (m, 6 H), 3.21 - 3.21 (m, 2 H), 2.96 - 2.79 (m, 4 H), 2.16 - 1.93 (m, 5 H), 1.71 - 1.48 (m, 4 H), 0.44 - 0.28 (m, 4 H)
화합물 45	574.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.36-9.58 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.40 Hz, 1H), 5.22-4.66 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 6H), 3.40- 3.34 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 4H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
화합물 46	545.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.85 - 10.69 (m, 1 H), 8.97 - 8.89 (m, 1 H), 7.82 - 7.74 (m, 1 H), 7.72 - 7.65 (m, 1 H), 7.40 - 7.32 (m, 1 H), 7.00 - 6.91(m, 1 H), 6.54 - 6.47 (m, 1 H), 3.85 - 3.74 (m, 4 H), 3.44 - 3.39 (m, 3 H), 3.01 - 2.89 (m, 4 H), 2.08 - 1.89 (m, 4 H), 1.35 - 1.25 (m, 4 H), 0.31 - 0.17 (m, 4 H)
화합물 47	589.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.31-9.70 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.21-4.73 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 4H), 3.78 (t, J=6.50 Hz, 2H), 2.68 (br s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 4H), 0.31-0.18 (m, 4H)
화합물 49	513.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.77-8.58 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H), 6.56-6.29 (m, 2H), 5.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.08-2.90 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 6H), 1.34-1.16 (m, 6H), 0.37-0.17 (m, 4H)
화합물 50	550.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.02 - 10.13 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 1H), 3.65 (br dd, J = 5.3, 5.9 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.62 - 2.76 (m, 4H), 2.06 - 2.21 (m, 4H), 1.19 - 1.35 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
화합물 51	542.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.62 (s, 1 H) 7.37 - 7.54 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H) 6.95 - 7.08 (m, 1 H) 6.65 - 6.80 (m, 1 H) 6.23 - 6.42 (m, 1 H) 4.95 - 5.13 (m, 1 H) 4.27 - 4.48 (m, 1 H) 3.72 - 3.92 (m, 2 H) 3.22 - 3.42 (m, 2 H) 2.66 - 2.77 (m, 4 H) 2.24 - 2.39 (m, 1 H) 1.68 - 1.83 (m, 1 H) 1.45 - 1.67 (m, 6 H) 1.21 - 1.43 (m, 5 H) 0.27 (m, 4 H)
화합물 52	532.0 (M+H)	(DMSO-d^6) δ 10.03 - 9.87 (m, 1 H), 8.82 - 8.76 (m, 1 H), 7.72 - 7.63 (m, 1 H), 7.41 - 7.34 (m, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 7.10 - 7.01 (m, 1 H), 6.96 - 6.89 (m, 1 H), 6.88 - 6.79 (m, 1 H), 3.79 - 3.73 (m, 4 H), 3.11 - 3.03 (m, 3 H), 2.96 - 2.87 (m, 4 H), 2.05 - 1.93 (m, 4 H), 1.45 (br s, 8 H)

[0968]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 53	530.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.96 (br d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 7.67 (dd, J=8.34, 7.47 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=2.12 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 6.80 (m, 1 H) 3.76 (br t, J=5.52 Hz, 4 H) 3.08 (s, 3 H) 3.03 (s, 4 H) 2.30 (br t, J=5.52 Hz, 2 H) 1.89 - 2.05 (m, 6 H) 1.30 - 1.38 (m, 2 H)
화합물 54	510.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.03 (m, 1 H) 7.65 - 7.72 (m, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 7.34 - 7.38 (m, 1 H) 7.08 - 7.12 (m, 1 H) 6.99 - 7.04 (m, 1 H) 6.80 - 6.85 (m, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 4 H) 3.50 - 3.61 (m, 4 H) 3.07 (m, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 1.18 - 1.40 (m, 4 H) 0.17 - 0.32 (m, 4 H)
화합물 55	522.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.02 - 9.06 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.60 - 6.68 (m, 1 H) 4.69 - 4.78 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 2 H) 3.59 - 3.67 (m, 2 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 1.89 - 1.95 (m, 1 H) 1.35 (s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 56	524.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.58 - 7.75 (m, 2H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 4.30- 4.33 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.92-3.95(m, 1H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.93 (m, 1H), 2.84-2.86 (m, 5H), 1.34 (s, 4H), 1.22 - 1.12 (m, 3H), 0.26 (s, 4H)
화합물 57	520.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.33 - 6.38 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.64 - 2.75 (m, 4H), 2.13 - 2.23 (m, 4H), 1.78 - 1.88 (m, 2H), 1.32 - 1.43 (m, 4H), 0.28 (s, 4H)
화합물 58	522.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.82 - 10.32 (m, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 2 H) 7.35 (d, J=7.13 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=8.57, 2.31 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 4.46 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 4.24 (d, J=10.51 Hz, 2 H) 4.01 - 4.12 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 2.87 (t, J=7.44 Hz, 2 H) 2.70 (br t, J=5.13 Hz, 4 H) 1.36 (br s, 4 H) 0.28 (s, 4 H)
화합물 59	545.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.90 (s, 1 H) 8.11 - 8.27 (m, 1 H) 7.57 - 7.82 (m, 1 H) 7.27 - 7.45 (m, 1 H) 6.83 - 7.07 (m, 1 H) 6.54 - 6.70 (m, 1 H) 4.06 - 4.13 (m, 1 H) 3.69 - 3.96 (m, 4 H) 3.13 - 3.21 (m, 3 H) 2.70 - 2.86 (m, 4 H) 1.86 - 2.14 (m, 4 H) 1.14 - 1.39 (m, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 60	516.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.04 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.75 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=7.40 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 6.55 - 6.68 (m, 1 H) 4.36 - 4.53 (m, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.69 (br t, J=5.02 Hz, 4 H) 1.33 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
화합물 61	530.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.10 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.69 - 7.79 (m, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.55 - 6.63 (m, 1 H) 4.33 - 4.53 (m, 4 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 2.62 - 2.75 (m, 4 H) 1.33 (br s, 4 H) 1.21-1.33 (m, 3 H) 0.25 (s, 4 H)

[0969]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 62	600.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.07 (s, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.85 (m, 6H), 2.66 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.92 - 2.06 (m, 4H), 1.32 (br s, 4H), 1.09 - 1.16 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 0.25 (s, 4H)
화합물 63	545.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.85-10.22 (m, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.57, 2.31 Hz, 1 H) 3.87 (br t, J=5.57 Hz, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 2.62 - 2.73 (m, 4 H) 1.96 - 2.15 (m, 4 H) 1.30 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
화합물 64	543.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.78 - 9.91 (m, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 7.84 - 7.90 (m, 1 H) 7.43 - 7.50 (m, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 6.98 - 7.04 (m, 1 H) 3.45 - 3.54 (m, 4 H) 3.04 (s, 3 H) 2.83 (br t, J=5.07 Hz, 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 1.39 - 1.54 (m, 4 H) 0.31 (s, 4 H)
화합물 65	573.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.65 - 10.03 (m, 1 H) 9.01 - 9.11 (m, 1 H) 7.86 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.40 - 7.53 (m, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.08 - 7.19 (m, 2 H) 7.01 (dd, J=8.44, 2.08 Hz, 1 H) 4.82 - 5.07 (m, 1 H) 3.69 - 3.80 (m, 2 H) 3.45 - 3.56 (m, 4 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 2.82 (br t, J=5.01 Hz, 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 1.37 - 1.56 (m, 4 H) 0.35 (s, 4 H)
화합물 66	544.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.89 - 9.92 (m, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 8.26 (d, J=6.13 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.51 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=8.57, 2.19 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=6.25 Hz, 1 H) 3.78 - 3.93 (m, 4 H) 3.05 (s, 3 H) 2.65 - 2.75 (m, 4 H) 1.96 - 2.11 (m, 4 H) 1.28 - 1.44 (m, 4 H) 0.26 (s, 4 H)
화합물 67	563.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.14 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 - 7.03 (m, 1H), 3.98 (br t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.61 (br s, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.92 - 2.06 (m, 4H), 1.42 (br s, 6H)
화합물 68	562.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.94 - 10.07 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 7.09 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.71 - 3.82 (m, 6H), 3.29 - 3.32 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.89 - 2.03 (m, 4H), 1.35 - 1.50 (m, 6H),
화합물 69	580.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (br t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.66 (br t, J = 4.9 Hz, 6H), 1.98 - 2.20 (m, 4H), 1.27 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
화합물 70	534.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.85 (s, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.05 - 7.09 (m, 1 H) 6.97 - 7.03 (m, 1 H) 6.40 - 6.45 (m, 1 H) 4.32 - 4.48 (m, 4 H) 3.74 - 3.81 (m, 2 H) 2.57 - 2.72 (m, 6 H) 2.34 (s, 3 H) 1.37 - 1.51 (m, 6 H)

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 71	575.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.39 (s, 1 H) 8.04 - 8.09 (m, 1 H) 7.82 - 7.89 (m, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.13 - 7.1(m, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 2 H) 3.84 (br t, J=5.52 Hz, 4 H) 3.75 (t, J=6.65 Hz, 2 H) 3.27 - 3.30 (m, 2 H) 2.78 - 2.90 (m, 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 1.42 - 1.67 (m, 4 H) 0.36 (s, 4 H)
화합물 72	588.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.96 - 10.09 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 4.89 - 5.02 (m, 1H), 3.71 - 3.83 (m, 6H), 3.32 - 3.35 (m, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 2.06 (m, 4H), 1.23 - 1.35 (m, 4H), 0.19 - 0.27 (m, 4H)
화합물 73	587.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.15 (s, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 3.93 - 4.11 (m, 2 H) 3.72 - 3.85 (m, 4 H) 3.33 (br d, J=1.13 Hz, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 1.31 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
화합물 74	561.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.86 - 10.26 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 1H), 7.06 - 7.11 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 4.76 - 5.17 (m, 1H), 3.93 - 4.05 (m, 2H), 3.77 (br t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.32 - 3.35 (m, 2H), 2.57 - 2.72 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (br s, 6H)
화합물 75	577.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.61 - 10.32 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.16 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.1, 6.4 Hz, 1H), 4.69 - 5.31 (m, 1H), 3.88-4.09 (m, 4H), 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.80 - 3.02 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.89 - 2.10 (m, 4H), 1.32-1.60 (m, 8H
화합물 76	536.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 - 10.37 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.22 - 4.78 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.61 (br s, 4H), 1.97 - 2.24 (m, 8H), 1.41 (br s, 6H) ($CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7.44 - 7.61 (m, 2H), 7.08 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.36 (br t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.28 - 3.45 (m, 2H), 2.99 - 3.26 (m, 1H), 2.72 (br s, 4H), 2.11 - 2.38 (m, 6H), 1.90 - 2.06 (m, 2H), 1.38 - 1.57 (m, 6H
화합물 77	512.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.51 (s, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 6.80 - 6.87 (m, 1H), 6.46 - 6.51 (m, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 2H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.10 - 3.20 (m, 5H), 2.56 - 2.69 (m, 1H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 2H), 1.51 - 1.72 (m, 4H), 1.10 (s, 4H), 0.08 (s, 4H)
화합물 78	592.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.11 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 3.68 - 3.91 (m, 6 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 2.59 - 2.74 (m, 4 H) 1.89 - 2.10 (m, 4 H) 1.30 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
화합물 79	592.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.11 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 3.68 - 3.91 (m, 6 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 2.59 - 2.74 (m, 4 H) 1.89 - 2.10 (m, 4 H) 1.30 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)

[0970]

[0971]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 80	598.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.07 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 3.74 - 3.77 (m, 4H), 3.30 - 3.37 (m, 4H), 2.77 (br t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (m, 8H)
화합물 81	530.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.02 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 6.96 - 7.05 (m, 1H), 4.93 - 5.02 (m, 1H), 3.72 - 3.84 (m, 2H), 3.43 (br t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.36 (m, 2H) 2.67 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.96 - 2.05 (m, 4H), 1.28 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)
화합물 82	498.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.23 - 9.81 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.53 (br s, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.26 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
화합물 83	512.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.64 - 8.72 (m, 1 H) 7.81 - 7.90 (m, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 1 H) 7.06 - 7.13 (m, 1 H) 6.95 - 7.03 (m, 1 H) 6.59 - 6.67 (m, 1 H) 4.69 - 4.81 (m, 1 H) 3.72 - 3.85 (m, 2 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 2.61 - 2.73 (m, 4 H) 2.04 - 2.18 (m, 2 H) 1.90 - 2.03 (m, 2 H) 1.76 - 1.89 (m, 2 H) 1.59 - 1.73 (m, 2 H) 1.18 - 1.35 (m, 4 H) 0.17 - 0.31 (m, 4 H
화합물 84	562.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.60 - 10.43 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 - 5.23 (m, 1H), 4.40-4.59 (m, 1H), 3.78 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31-3.49 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 1.92-2.26 (m, 8H), 1.26 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
화합물 85	588.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.01 - 9.10 (s, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 3.73 - 3.94 (m, 5H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 2.65 - 2.72 (m, 4H), 1.90- 2.12 (m, 4H), 1.30 (br d, J = 6.8 Hz, 7H), 0.25 (s, 4H)
화합물 86	554.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.03 (br s, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 7.46 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.07 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 1 H) 4.98 (br s, 1 H) 3.72 - 3.84 (m, 2 H) 3.59 - 3.69 (m, 4 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 2.56 - 2.65 (m, 4 H) 2.04 - 2.21 (m, 4 H) 1.43 (br s, 6 H)
화합물 87	589.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 4H), 3.68 - 3.81 (m, 2H), 3.23 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.89 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.99 - 2.13 (m, 4H), 1.45 - 1.63 (m, 4H), 0.36 (s, 4H)
화합물 88	575.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.99 (s, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 6.72 - 6.76 (m, 1H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 3.93 - 4.00 (m, 4H), 3.73 - 3.80 (m, 2H), 3.29 - 3.31 (m, 2H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 2.69 - 2.74 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.93 - 2.06 (m, 4H), 1.65 - 1.71 (m, 2H), 0.43 - 0.51 (m, 4H)

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 89	577.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.11 (s, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 4H), 3.78 - 3.83 (m, 2H), 3.33 - 3.36 (m, 2H), 2.71 - 2.79 (m, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.96 - 2.10 (m, 4H), 1.52 - 1.61 (m, 2H), 1.34 - 1.46 (m, 1H), 1.00 - 1.13 (m, 2H), 0.81 - 0.89 (m, 3H)
화합물 90	553.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.96 - 10.11 (m, 1H), 8.96 - 9.07 (m, 1H), 7.84 - 7.97 (m, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 5.26 - 5.39 (m, 1H), 4.89 - 5.03 (m, 1H), 4.39 - 4.53 (m, 1H), 3.69 - 3.87 (m, 2H), 3.34 - 3.37 (m, 2H), 2.57 - 2.77 (m, 4H), 2.26 - 2.38 (m, 1H), 1.40 - 1.69 (m, 8H), 1.17 - 1.36 (m, 4H), 0.12 - 0.30 (m, 4H)
화합물 91	589.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.06 - 9.88 (m, 1H), 9.17 - 9.14 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 5.11 - 4.89 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 4H), 2.41 - 2.39 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 2H)
화합물 92	540.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.06 (1 H, s) 7.62 (1 H, d, J=3.75 Hz) 7.51 (1 H, d, J=8.51 Hz) 7.09 - 7.16 (2 H, m) 7.02 (1 H, m) 4.90 - 5.08 (1 H, m) 3.78 (2 H, t, J=6.57 Hz) 3.56 - 3.69 (1 H, m) 3.36 (1 H, br s) 3.30 (1 H, br d, J=1.50 Hz) 2.68 (4 H, br t, J=5.07 Hz) 1.87 - 2.00 (2 H, m) 1.71 - 1.83 (2 H, m) 1.58 - 1.70 (4 H, m) 1.23 - 1.33 (4 H, m) 0.25 (4 H, s)
화합물 93	598.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.15 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 4.95 (s, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 4 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 2.69 - 2.69 (m, 1 H) 2.64 - 2.69 (m, 3 H) 2.06 - 2.18 (m, 4 H) 1.22 - 1.32 (m, 4 H) 0.28 (s, 4 H)
화합물 94	580.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.96 (s, 1 H) 7.49 (d, J = 8.50 Hz, 1 H) 7.11 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J = 8.57, 2.19 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 3.78 (t, J = 6.57 Hz, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 5 H) 3.31 - 3.32 (m, 2 H) 2.67 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H) 2.00 - 2.16 (m, 4 H) 1.25 (br d, J = 4.88 Hz, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 95	588.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.8-10.0 (m, 1H), 9.4-9.4 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 4.8-5.1 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 4H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.3-3.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 4H), 2.4-2.4 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1.4-1.7 (m, 4H), 0.3-0.4 (m, 4H)
화합물 96	575.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.38 (s, 1 H) 8.58 (d, J=2.80 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 1 H) 3.85 - 3.97 (m, 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 2 H) 3.24 - 3.29 (m, 2 H) 2.78 - 2.90 (m, 4 H) 2.04 - 2.19 (m, 4 H) 1.54 (br s, 4 H) 0.35 (s, 4 H)
화합물 97	587.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.5-9.5 (m, 1H), 8.1-8.1 (m, 1H), 7.3-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 1H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.3-3.3 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 4H), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 3H), 1.5-1.7 (m, 4H), 0.3-0.4 (m, 4H)

[0972]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 98	539.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.92 - 10.15 (m, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 7.59 (d, J = 8.51 Hz, 1 H) 7.08 - 7.16 (m, 2 H) 7.03 (dd, J = 8.51, 2.13 Hz, 1 H) 4.88 - 5.10 (m, 1 H) 3.78 (t, J = 6.50 Hz, 2 H) 3.54 (br s, 4 H) 3.34 - 3.38 (m, 4 H) 2.67 (br t, J = 4.94 Hz, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 4 H) 1.31 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
화합물 99	551.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.12 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.63 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 2 H) 7.03 (dd, J = 8.57, 2.31 Hz, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 2 H) 3.78 (t, J = 6.50 Hz, 2 H) 3.48 (br d, J = 11.13 Hz, 2 H) 3.35 (br s, 2 H) 2.68 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H) 2.35 (s, 3 H) 1.61 - 1.70 (m, 2 H) 1.32 (br s, 4 H) 0.74 (br d, J = 4.25 Hz, 1 H) 0.26 (s, 4 H) 0.16 (d, J = 4.13 Hz, 1 H)
화합물 100	539.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.04 - 9.12 (m, 1 H) 7.73 - 7.85 (m, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.73 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 5.40 - 5.51 (m, 1 H) 3.73 - 3.83 (m, 2 H) 3.30 - 3.33 (m, 2 H) 2.61 - 2.75 (m, 4 H) 1.99 - 2.15 (m, 2 H) 1.52 - 1.84 (m, 6 H) 1.34 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 101	533.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.16 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.02 (dd, J=8.63, 2.25 Hz, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 6 H) 3.36 (s, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 1 H) 3.28 - 3.29 (m, 1 H) 2.67 (br t, J=5.00 Hz, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 1.59 - 1.68 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 4 H) 1.30 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 102	557.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.14 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.66 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.13 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J=8.60, 2.20 Hz, 1 H), 5.39-5.52 (d, J=52 Hz, 1 H), 3.74 - 3.94 (m, 4 H), 3.50 -3.66 (m, 1 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 2.68 (br t, J=5.21 Hz, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 1.27 - 1.38 (m, 4 H), 1.24 (s, 2 H), 0.25 (s, 4 H)
화합물 103	589.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.13 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.03 (dd, 1H, J=2.2, 8.6 Hz), 6.0-6.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2- 3.3 (m, 1H), 2.85 (dt, 1H, J=6.9, 13.8 Hz), 2.67 (br t, 4H, J=4.9 Hz), 2.54 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.30 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)
화합물 104	612.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.83 - 10.22 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.53 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.10 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.67 - 6.05 (m, 1 H), 4.80 - 5.13 (m, 1 H), 3.67 - 3.83 (m, 6 H), 3.34 (br s, 2 H), 2.84 (br d, J=11.63 Hz, 2 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.77 - 2.07 (m, 5 H), 1.56 - 1.70 (m, 2 H), 1.20 - 1.37 (m, 2 H)
화합물 105	584.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.69 - 9.98 (m, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.07 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.24 - 7.37 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 1 H), 3.72 - 3.92 (m, 4 H), 2.84 (br s, 4 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 4 H), 1.39 - 1.68 (m, 4 H), 0.90 - 1.05 (m, 4 H), 0.24 - 0.50 (m, 4 H)

[0973]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 106	573.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.94 - 10.35 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=6.4, 2.19 Hz, 1 H) 3.98 (br t, J=5.6 Hz, 4 H) 3.19 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 2.67 (br t, J=5.2 Hz, 4 H) 2.40 (s, 3 H) 1.93 - 2.06 (m, 4 H) 1.28 (br s, 4 H) 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 0.20 - 0.30 (m, 4 H)
화합물 107	574.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.98 - 9.03 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.10 - 7.14 (m, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 6.35 - 6.40 (m, 1 H), 5.47 - 5.56 (m, 1 H), 5.34 - 5.43 (m, 1 H), 3.82 - 3.95 (m, 2 H), 3.74 - 3.81 (m, 2 H), 3.59 - 3.72 (m, 2 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 2.64 - 2.75 (m, 4 H), 2.27 - 2.38 (m, 3 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 0.19 - 0.31 (m, 4 H)
화합물 108	584.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.81 - 10.03 (m, 1 H), 9.34 - 9.45 (m, 1 H), 8.06 (d, J=8.51 Hz, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 4 H), 3.07 - 3.19 (m, 3 H), 2.78 - 2.90 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 1.98 - 2.12 (m, 4 H), 1.40 - 1.66 (m, 4 H), 1.14 - 1.27 (m, 4 H), 0.35 (s, 4 H)
화합물 109	553.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.75 - 10.38 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.57 (d, J=8.63 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=8.57, 2.19 Hz, 1 H) 5.39 - 5.46 (m, 1 H) 4.74 - 5.19 (m, 1 H) 3.78 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 2.67 (br t, J=5.07 Hz, 4 H) 2.47 (s, 3 H) 1.95 - 2.08 (m, 2 H) 1.68 - 1.82 (m, 4 H) 1.54 - 1.67 (m, 2 H) 1.29 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 110	573.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.08 - 9.74 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.98 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.47 (br s, 4H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 0.31 (s, 4H)
화합물 111	627.2 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.74 - 8.75 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.31 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J=5.57, 2.69 Hz, 1 H), 8.09 (dt, J=8.57, 3.53 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=8.94 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 4.41 - 4.48 (m, 4 H), 4.15 (br s, 2 H), 3.63 - 3.70 (m, 2 H), 3.14 - 3.21 (m, 4 H), 2.73 - 2.89 (m, 1 H), 1.45 - 1.49 (m, 4 H), 0.37 (s, 4 H).
화합물 112	627.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.18 (s, 1 H), 8.34 - 8.45 (m, 2 H), 8.04 - 8.27 (m, 1 H), 7.90 (t, J=9.32 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.77 - 4.98 (m, 1 H), 4.50 (t, J=12.57 Hz, 4 H), 3.78 (br t, J=6.63 Hz, 2 H), 3.39 - 3.69 (m, 2 H), 3.01 (br s, 4 H), 1.41 (br s, 4 H), 0.31 (s, 4 H)
화합물 113	539.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.97 - 9.81 (1 H, m) 9.37 (1 H, s) 8.10 (1 H, d, J = 8.53 Hz) 7.99 (1 H, t, J = 7.97 Hz) 7.71 (1 H, d, J = 7.40 Hz) 7.18 (1 H, d, J = 2.01 Hz) 7.07 (1 H, m) 6.91 (1 H, d, J = 8.28 Hz) 5.45 - 5.55 (1 H, m) 4.88 - 5.00 (1 H, m) 3.76 (2 H, t, J = 6.46 Hz) 3.28 - 3.31 (2 H, m) 2.81 - 2.93 (4 H, m) 2.04 - 2.16 (2 H, m) 1.46 - 1.92 (10 H, m) 0.35 (4 H, s)

[0974]

[0975]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 114	588.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.18 (s, 1 H) 7.81 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.17 (br s, 1 H) 7.11 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 6 H) 3.25 - 3.28 (m, 2 H) 2.75 - 2.88 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H) 1.89 - 2.13 (m, 4 H) 1.35 - 1.53 (m, 4 H) 0.29 (s, 4 H)
화합물 115	575.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.89 - 10.13 (m, 1 H), 8.97 - 9.06 (m, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 6.38 - 6.45 (m, 1 H), 5.51 - 5.61 (m, 1 H), 5.37 - 5.48 (m, 1 H), 4.89 - 5.06 (m, 1 H), 3.68 - 3.98 (m, 6 H), 3.35 (s, 2 H), 2.69 (s, 4 H), 2.31 - 2.35 (m, 3 H), 1.30 - 1.42 (m, 4 H), 0.17 - 0.37 (m, 4 H)
화합물 116	573.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.90 - 8.96 (m, 1 H), 8.41 - 8.46 (m, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 4 H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H), 1.31 - 1.39 (m, 7 H), 1.20 - 1.26 (m, 9 H), 0.22 - 0.32 (m, 4 H)
화합물 117	591.2 $(M+H)^+$	(MeOH-d^4) δ 8.98 - 9.10 (m, 1 H) 8.35 - 8.48 (m, 1 H) 8.07 - 8.19 (m, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 1 H) 7.62 - 7.74 (m, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 2.70 - 2.85 (m, 4 H) 1.34 - 1.44 (m, 7 H) 1.12 - 1.25 (m, 9 H) 0.18 - 0.33 (m, 4 H)
화합물 118	597.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 - 10.20 (m, 1 H), 9.05 - 9.11 (m, 1 H), 8.41 - 8.47 (m, 1 H), 8.04 - 8.11 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H), 7.60 - 7.73 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 6.99 (br d, J=4.88 Hz, 1 H), 5.98 (d, J=3.75 Hz, 1 H), 5.79 - 5.88 (m, 1 H), 5.67 - 5.73 (m, 1 H), 3.17 - 3.24 (m, 2 H), 2.79 - 2.87 (m, 2 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.20 - 1.29 (m, 5 H), 1.09 - 1.15 (m, 9 H)
화합물 119	577.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.92 - 10.08 (1 H, m) 8.44 (1 H, s) 7.44 (1 H, d, J = 8.50 Hz) 7.36 (1 H, s) 7.09 (1 H, d, J = 2.25 Hz) 6.98 (1 H, m) 4.87 - 5.04 (1 H, m) 3.72 - 3.83 (2 H, m) 3.50 - 3.57 (3 H, m) 3.34 (2 H, br d, J = 1.00 Hz) 3.14 - 3.21 (4 H, m) 2.63 - 2.71 (4 H, m) 2.06 - 2.22 (4 H, m) 1.26 (4 H, br d, J = 4.63 Hz) 0.17 - 0.28 (4 H, m)
화합물 120	591.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (br s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.49 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 2.67 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H), 1.20 - 1.30 (m, 7 H), 1.16 (s, 9 H), 0.23 (s, 4 H)
화합물 121	589.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.93 - 10.16 (m, 1 H) 9.11 - 9.15 (m, 1 H) 8.43 - 8.46 (m, 1 H) 8.11 - 8.16 (m, 1 H) 7.79 - 7.84 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 7.61 - 7.65 (m, 1 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 1 H) 4.90 - 5.05 (m, 1 H) 3.74 - 3.82 (m, 2 H) 3.34 - 3.37 (m, 2 H) 2.65 - 2.70 (m, 4 H) 1.22 - 1.30 (m, 4 H) 1.13 (s, 9 H) 0.19 - 0.25 (m, 4 H)

[0976]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 122	615.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (br t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.26 (br s, 4H), 1.12 (s, 11H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.22 (s, 4H)
화합물 123	526.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 - 10.11 (m, 1 H) 8.71 - 8.75 (m, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.10 - 7.13 (m, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 1 H) 6.76 - 6.79 (m, 1 H) 6.36 - 6.39 (m, 1 H) 5.33 - 5.36 (m, 1 H) 4.33 - 4.37 (m, 1 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 2.64 - 2.69 (m, 4 H) 1.41 - 1.83 (m, 9 H) 1.20 - 1.28 (m, 7 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 124	589.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.68 - 10.35 (m, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.66 - 5.26 (m, 1 H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.45-3.58 (m, 4 H), 3.32 - 3.37 (m, 2 H), 2.65-2.80 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 2.07 - 2.22 (m, 4 H), 1.32 (br s, 4 H), 0.24 (s, 4 H)
화합물 125	510.4 $(M+H)^+$	($CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 1 H) 6.92 - 7.11 (m, 2 H) 6.90 (d, J=3.4 Hz, 1 H) 6.31 (d, J=3.4 Hz, 1 H) 6.19 (br d, J=2.0 Hz, 1 H) 4.13 - 4.20 (m, 2 H) 3.29 - 3.40 (m, 2 H) 2.74 - 2.90 (m, 4 H) 2.62 - 2.69 (m, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 2 H) 1.24 - 1.48 (m, 5 H) 0.30 (s, 4 H)
화합물 126	512.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 0.18 - 0.33 (m, 4 H) 1.20 - 1.36 (m, 4 H) 1.56 - 1.80 (m, 6 H) 1.92 - 2.09 (m, 2 H) 2.67 (t, J=5.0 Hz, 4 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.32 (br s, 2 H), 3.78 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 6.19 - 6.32 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.09 - 7.14 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.68 - 8.76 (m, 1 H) 9.97 - 10.11 (m, 1 H)
화합물 127A	566.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.41 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 8.51 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 1.88 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.03 (dd, J = 8.38, 2.00 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 3.75 (t, J = 6.50 Hz, 3 H), 3.83 (d, J = 7.00 Hz, 1 H), 3.56 (br d, J=9.76 Hz, 1 H), 3.21 - 3.30 (m, 4 H), 2.84 (br t, J = 4.63 Hz, 4 H), 2.33 - 2.39 (m, 3 H), 1.99 (br d, J = 9.76 Hz, 1 H), 1.91 (br d, J = 10.01 Hz, 1 H), 1.43 - 1.70 (m, 4 H), 0.35 (s, 4 H).
화합물 127B	566.6 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.73-10.05 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.83-5.13 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 3H), 3.56 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 3H), 2.84 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.87-2.04 (m, 2H), 1.47-1.68 (m, 3H), 0.35 (s, 4H)
화합물 128	536.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.93 - 10.15 (m, 1 H) 8.80 - 8.94 (m, 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 2 H) 7.09 -7.16 (m, 1 H) 7.00 - 7.06 (m, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 1 H) 2.99 - 3.16 (m, 3 H) 2.61 - 2.83 (m, 4 H)1.90 - 2.03 (m, 4 H) 1.64 - 1.85 (m, 4 H) 1.44 - 1.61 (m, 2 H) 1.27 - 1.41 (m, 4 H) 0.18 - 0.38 (m, 4 H)

[0977]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 129	527.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.85 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.14 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J =8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.71-5.20 (m, 1H), 4.51 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 2.93-2.72 (m, 4H), 1.48 (br s, 4H), 0.32 (s, 4H)
화합물 130	576/4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.98 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 7.90 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 8.50 Hz, 1 H) 7.05 (d, J = 1.88 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J = 8.50, 1.88 Hz, 1 H) 6.67 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 4.99 (br s, 1 H) 4.41 - 4.53 (m, 1 H) 3.77 (t, J = 6.57 Hz, 2 H) 3.34 (br s, 2 H) 2.53 (br d, J = 4.25 Hz, 4 H) 1.98 - 2.22 (m, 8 H) 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 1.63 - 1.71 (m, 4 H) 1.42 - 1.52 (m, 4 H)
화합물 131	584.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.07 - 10.10 (m, 1 H), 9.01 - 9.05 (m, 1 H) 7.59 (d, J=8.63 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.11 - 7.15 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=8.50, 2.25 Hz, 1 H), 6.85 - 6.89 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.75 - 3.83 (m, 5 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 2.65 - 2.69 (m, 4 H), 1.93 - 2.07 (m, 4 H), 1.31 (br s, 4H), 1.21 (s, 1 H), 1.19 - 1.26 (m, 1 H), 0.24 (s, 4 H)
화합물 132	563.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.90 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.56 - 7.58 (m, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 2 H) 6.99 - 7.07 (m, 2 H) 3.15 - 3.23 (m, 2 H) 2.65 (br t, J = 5.07 Hz, 4 H)1.25 (s, 4 H) 1.23 (s, 3 H) 1.19 (s, 9 H) 0.23 (s, 4 H)
화합물 133	537.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05-10.13 (br s, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.12 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 7.02-7.04 (m, 1 H) 5.31 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 4.48 - 4.51 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 2.63 - 2.69 (m, 5 H) 2.40 (s, 3 H) 1.91 - 2.13 (m, 2 H) 1.76 - 1.79 (m, 4 H) 1.20 - 1.28 (m, 7 H) 0.22 (s, 4 H)
화합물 134	555.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 7.99-8.03 (d, J=4.00 Hz, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 1 H), 7.54 - 7.56 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 5.26 - 5.27 (m, 1 H), 4.61 - 4.66 (m, 1 H), 3.18 - 3.20 (m, 2 H), 2.62- 2.71 (m, 5 H), 1.54 - 1.66 (m, 7 H), 1.20 - 1.28 (m, 6 H), 0.21 - 0.24 (s, 4 H)
화합물 135	551.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.94 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.66 (br t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.32 (td, J = 1.8, 3.5 Hz, 4H), 1.84 - 1.97 (m, 4H), 1.05 (br s, 4H), 0.06 (s, 4H)
화합물 136	555.9 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 8.98 (s, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 2 H), 7.11 - 7.13 (m, 1 H), 7.02 - 7.04 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 3.76 - 3.79 (m, 2 H), 3.55 - 3.56 (m, 4 H), 3.35 (br s, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 2.65 - 2.68 (m, 4 H), 1.59 (m, 6 H), 1.32 (m, 4 H), 0.25 (s, 4 H)
화합물 137	558.9 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (br s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.02 - 7.05 (m, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 4 H), 3.19 - 3.32 (m, 2 H), 2.68 - 2.68 (m, 4 H), 2.01 - 2.07 (m, 4 H), 120 - 1.29 (m, 7 H), 0.24 (s, 4 H)

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 138	551.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.11 (br s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.77 (br s, 1 H) 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (br s, 1 H) 7.13 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=2.0 Hz, 2.4 Hz 1 H) 5.28 (d, J=5.2 Hz, 1 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 2.58 - 2.73 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 1.40 - 1.60 (m, 8 H) 1.18 - 1.33 (m, 7 H) 0.21 (br s, 4 H)
화합물 139	563.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.03 (br s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.15 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J=2.0 Hz, 2.0Hz 1 H) 5.29 (d, J=4.8 Hz, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 1 H) 2.59 - 2.79 (m, 5 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 - 2.36 (m, 1 H) 1.39 - 1.60 (m, 8 H) 1.20 - 1.35 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.4 Hz, 4 H) 0.23 (s, 4 H)
화합물 140	592.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.64 - 9.98 (m, 1H) 9.30 - 9.35 (m, 1H) 8.02 - 8.09 (m, 1H) 7.80 - 7.89 (m, 1H) 7.54 - 7.61 (m, 1H) 7.13 - 7.18 (m, 1H) 7.02 - 7.08 (m, 1H) 4.80 - 5.04 (m, 1H) 3.71 - 3.79 (m, 6H) 3.25 - 3.30 (m, 2H) 2.80 - 2.88 (m, 4H) 2.10 - 2.22 (m, 4H) 1.33 - 1.73 (m, 4H) 0.33 - 0.40 (m, 4H)
화합물 141	580.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.70 - 9.97 (m, 1 H) 9.07 - 9.11 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 4.78 - 5.06 (m, 1 H) 3.67 - 3.78 (m, 6 H) 3.26 - 3.28 (m, 2 H) 2.97 - 3.05 (m, 2 H) 2.57 - 2.62 (m, 2 H) 2.09 - 2.20 (m, 4 H) 1.71 - 1.79 (m, 2 H) 1.45 - 1.59 (m, 1 H) 1.23 - 1.37 (m, 2 H) 0.97 - 0.97 (m, 2 H) 0.93 - 1.01 (m, 3 H)
화합물 142	554.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.87 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.05 - 8.09 (m, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.17 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 1 H), 3.92-3.95 (dd, J=10.45, 3.36 Hz, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.69 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 2.85 (m, 4 H), 1.68 - 1.74 (m, 2 H), 1.46 - 1.68 (m, 4 H), 0.74 - 0.81 (m, 1 H), 0.39 (s, 4 H), 0.28 - 0.31 (m, 1 H)
화합물 143	563.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.02 - 9.09 (m, 1 H), 8.50 - 8.57 (m, 1 H), 8.41 - 8.46 (m, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 1 H), 4.76 - 5.17 (m, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 4 H), 3.74 - 3.80 (m, 2 H), 3.33 - 3.36 (m, 1 H), 3.29 - 3.31 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 1.98 - 2.12 (m, 4 H), 1.50 - 1.60 (m, 2 H), 1.31 - 1.45 (m, 1 H), 0.97 - 1.14 (m, 2 H), 0.78 - 0.87 (m, 3 H)
화합물 144	593.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.88 (1 H, br d, J = 2.00 Hz) 9.27 (1 H, s) 8.52 (1 H, s) 8.45 (1 H, s) 7.68 (1 H, d, J = 10.38 Hz) 7.35 (1 H, d, J = 7.75 Hz) 5.02 (1 H, br d, J = 2.88 Hz) 3.84 - 3.89 (4 H, m) 3.79 - 3.84 (2 H, m) 3.36 (2 H, br s) 2.68 (2 H, br s) 1.96 - 2.12 (4 H, m) 1.31 (4 H, br s) 0.25 (4 H, s)
화합물 145	573.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (br s, 1 H) 9.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) 7.58 (d, J=8.00 Hz, 1H) 7.13 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 1 H) 3.45 - 3.49 (m, 4 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 2.66 - 2.69 (m, 4 H) 2.54 (br s, 3 H) 2.09 - 2.21 (m, 4 H) 1.29 - 1.38 (m, 4 H) 1.20 - 1.26 (m, 3 H) 0.20 - 0.28 (m, 4 H)

[0978]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 146	575.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.76 - 10.29 (m, 1 H) 9.14 - 9.28 (m, 1 H) 8.16 - 8.23 (m, 1 H) 8.05 - 8.13 (m, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 3.73 - 3.91 (m, 4 H) 3.13 -3.23 (m, 2 H) 2.63 - 2.68 (m, 4 H) 1.96 - 2.10 (m, 4 H) 1.25 - 1.44 (m, 4 H) 1.01 - 1.23 (m, 3 H) 0.12 - 0.37 (m, 4 H)
화합물 147	555.2 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.85 (br s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.08 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=12.92, 8.28 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.04-7.06 (dd, J=8.28, 1.63 Hz, 1 H) 4.93 (m, 1 H), 3.73-3.76 (br t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.59 (m, 4 H), 3.27 (br s, 2 H), 2.84 (m, 4 H), 1.37 - 1.79 (m, 10 H), 0.35 (s, 4 H).
화합물 148	576.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.1, 13.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.8, 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.74 (m, 4H), 3.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.02 - 2.16 (m, 4H), 1.32 (br s, 4H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.24 (s, 4H)
화합물 149	562.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.64-7.67 (dd, J = 8.1, 13.3 Hz, 1H), 7.58-7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.7, 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02-7.04 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.70 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.67 - 2.70 (m, 4H), 2.08 - 2.11 (m, 4H), 1.33 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)
화합물 150	540.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.86 - 10.05 (m, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 7.60 - 7.62 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.03 - 7.05 (m, 1 H), 5.43 - 5.46 (m, 1 H), 4.76 - 5.16 (m, 1 H), 3.76 - 3.96 (m, 2 H), 3.34 - 3.37 (m, 2 H), 2.66 - 2.69 (m, 4 H), 2.06 - 2.09 (m, 2 H), 1.59 - 1.79 (m, 6 H), 1.32 (m, 4 H), 0.23 (s, 4 H)
화합물 151	603.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.12 (br s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.02 - 7.04 (m, 1 H) 4.66 (br s, 1 H) 3.96 - 3.99 (m, 4 H) 3.426 (m, 2 H) 3.19 - 3.21 (m, 2 H) 2.65 - 2.67 (m, 4 H) 2.40 (s, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 1.99 - 2.07 (m, 4 H) 1.83 (m, 2 H) 1.28 (m, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 152	575.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.02 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.02 - 7.04 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.81 - 3.90 (m, 4H), 3.76 - 3.81 (m, 2H), 3.35 (m, 3H), 2.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.23 - 1.30 (m, 4H), 0.23 (s, 4H)
화합물 153	554.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.01-10.04 (br s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 1 H) 7.26 (dd, J=2.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.01-7.04 (m, 1 H) 4.96-5.01 (br s, 1 H) 3.90-3.93 (dd, J=10.48, 3.20 Hz, 1 H) 3.75-3.77 (m, 2 H) 3.60 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 2.67 - 2.70 (m, 4 H) 1.65 - 1.67 (m, 2 H) 1.23 - 1.35 (m, 4 H) 0.69 - 0.72 (m, 1 H) 0.27 (s, 5 H)

[0979]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 154	558.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.87 - 10.19 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.70 - 7.74 (m, 2H), 7.58-7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.66-2.69 (br t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
화합물 155	586.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.10 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.76-3.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.83 - 2.91 (m, 4H), 2.66-2.69 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.19-2.21 (td, J = 7.0, 13.6 Hz, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
화합물 156	559.5 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.13 (s, 1H) 8.70 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.40 Hz, 1H) 7.02-7.12 (m, 2 H) 3.44 - 3.47 (m, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.67 - 2.70 (m, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.14 - 2.15 (m, 4 H) 1.31 (m, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 157	592.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.96 (br s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.64 - 7.67 (m, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.13 (d, J = 1.75 Hz, 1 H) 7.02 - 7.04 (m, 1 H) 4.99 (m, 1 H) 3.78 (s, 2 H) 3.68 (br t, J = 5.50 Hz, 4 H) 2.59 (br d, J = 5.38 Hz, 4 H) 2.07 - 2.12 (m, 4 H) 1.42 - 1.47 (m, 6 H) 1.10 - 1.12 (m, 2 H) 0.98 - 1.00 (m, 2 H)
화합물 158	619.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.30 (s, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.14 (d, J = 1.63 Hz, 1 H) 7.03 - 7.06 (m, 1 H) 4.99 (br s, 1 H) 4.03 (br s, 4H) 3.77 - 3.80 (m, 2 H) 3.35 - 3.37 (m, 2 H) 2.68 - 2.71 (m, 4 H) 1.95 - 2.09 (m, 4 H) 1.24 - 1.34 (m, 4 H) 0.21 - 0.28 (m, 4 H)
화합물 159	589.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.90 - 10.20 (m, 1 H), 9.11 - 9.14 (m, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 7.70 - 7.74 (m, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 1 H), 7.14 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 4.78 - 5.12 (m, 1 H), 3.75 - 3.81 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 2.76 - 2.90 (m, 4 H), 2.69 (br t, J=4.82 Hz, 4 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 1.34 (br s, 4 H), 0.22 - 0.30 (m, 4 H)
화합물 160	605.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.04 (br s, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.40 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.02 (d, J = 1.60 Hz, 1 H) 5.55 - 5.58 (m, 1 H) 4.97 (br s, 1 H) 4.46 (d, J = 6.00 Hz, 1 H) 3.97 (s, 4 H) 3.76 - 3.79 (m, 2 H) 3.35 - 3.37 (m, 2 H,) 2.66 - 2.67 (m, 4 H) 1.96 - 2.03 (m, 4 H) 1.34 (s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
화합물 161	536.4 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 9.93 - 10.15 (m, 1 H) 9.13 - 9.17 (m, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 1 H) 7.11 - 7.14 (m, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 6.50 - 6.53 (m, 1 H) 4.91 - 5.07 (m, 1 H) 3.75 - 3.80 (m, 2 H) 2.91 - 2.97 (m, 2 H) 2.62 - 2.72 (m, 11 H) 1.91 - 1.99 (m, 2 H) 1.28 - 1.36 (m, 4 H) 0.24 - 0.25 (m, 4 H)
화합물 162	589.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.16 (s, 1 H), 9.11 - 9.13 (m, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 7.86 (dd, J=11.55, 8.50 Hz, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.11 - 7.14 (m, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 6.51 - 6.57 (m, 1 H), 4.88 - 5.06 (m, 1 H), 4.88 - 5.06 (m, 1 H), 3.75 - 3.81 (m, 2 H), 3.35 - 3.37 (m, 2 H), 2.80 - 2.94 (m, 4 H), 2.64 - 2.73 (m, 4 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 1.29 - 1.37 (m, 4 H), 0.23 - 0.27 (m, 4 H)

[0980]

화합물	ESI MS (m/z)	NMR 요약 (400 MHz) ppm
화합물 163	519.3 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.30 (s, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 4H), 1.61 - 1.46 (m, 4H), 0.36 - 0.29 (m, 4H)
화합물 164	511.1 $(M+H)^+$	(DMSO-d^6) δ 10.55 (br s, 1H), 7.85- 7.93 (m, 2H), 7.77 (br d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.66-7.73 (m, 1H), 7.34 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 3.86-3.99 (m, 4H), 3.59-3.67 (m, 4H), 3.23 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H) 2.94-3.05 (m, 2H), 1.18-1.23 (m, 2H), 0.60-0.75 (m, 4 H)

[0981]

[0982] **생물학적 검정**

[0983] ***KIF18A 미세소관 의존적 ATPase 활성의 저해***

[0984] 테스트 화합물을 384-웰 플레이트에 3x 희석 방식으로 도말하였다. 검정 완충액: 80mM PIPES(pH 6.9), 1mM $MgCl_2$, 75mM KCl, 1mM EGTA, 1mM DTT, 0.01% BSA, 0.005% Tween-20, 1μM H2O. 50nL의 DMSO 중 화합물에 2.5㎕의 효소 믹스[검정 완충액 중 4nM hKIF18A(1-374)]를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 후, 2.5㎕의 미세소관 믹스[0.2 mg/㎖, 미리 형성된 미세소관, 검정 완충액 중 2.0mM ATP]를 첨가하고, 플레이트를 30초 동안 원심분리한 다음, 28℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 5㎕의 Promega® ADP-Glo 최대 R1을 첨가하고,

플레이트를 30초 동안 원심분리하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 10㎕의 Promega® ADP-Glo 최대 R2를 첨가하고, 플레이트를 30초 동안 원심분리하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 플레이트 판독기로 발광을 측정하고, 저해%를 각 웰에 대해 다음과 같이 계산하였다: ([최대 - 최소] - [테스트 - 최소])/[최대 - 최소]. IC50 값은 4-매개변수 변수 경사 모델을 통해 농도 대 저해% 데이터로부터 계산하였다. 생물학적 검정으로부터의 결과는 표 8에 요약되어 있다.

[0985] 표 8은 본 명세서에 제공된 화합물이 KIF18A의 강력한 저해제임을 나타낸다. 비교를 위해, AMG650(2-{6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일}-N-[2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일]-4-(2-하이드록시에테인설폰아미도)벤즈아마이드)의 데이터는 17nM이다.

[0986] ***KIF18a-미세소관 복합체에 대한 결합 동역학***

[0987] 화합물 결합 동역학 매개변수(k_{on} 및 k_{off})를 전역 진행 곡선 분석(global progress curve analysis: GPCA) 방법을 통해 결정하였다. KIF18A(0.25nM)를 80mM PIPES(pH 6.9), 1mM ATP, 0.1 mg/mℓ 돼지 뇌(Cytoskeleton)로부터 미리 형성된 미세소관, 1mM $MgCl_2$, 1μM Taxol, 75mM KCl, 1mM EGTA, 1mM DTT, 0.01% BSA 및 0.005% Tween-20을 포함하는 검정 완충액에서 연속 희석된 화합물과 함께 최대 24시간 동안 인큐베이션하였다. ADP 생성물 수준은 Promega® ADP-Glo 검정을 통해 결정하였다. 그런 다음, 온 속도(on-rate) k_{on} 및 오프 속도(off-rate) k_{off} 값을 둘 다 도출하기 위해 1 단계 느린 결합 저해를 사용하여 Michaelis-Menten 동역학 모델에 시간/용량 의존적 진행 곡선을 전역으로 피팅하였다(Zhang, R., Wong, K. (2017): "High performance enzyme kinetics of turnover, activation and inhibition for translational drug discovery", *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2017 Jan; 12(1):17-37. doi: 10.1080/17460441.2017.1245721).

[0988] 결합 동역학 검정으로부터의 결과는 표 9에 요약되어 있다. 표 9의 데이터는 본 명세서에 제공된 화합물이 낮은 오프 속도 또는 매우 긴 해리 반감기($\ln(2)/k_{off}$)로 나노몰 미만의 효능을 달성할 수 있음을 나타낸다. 비교를 위해, AMG650(2-{6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일}-N-[2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일]-4-(2-하이드록시에테인설폰아미도)벤즈아마이드)에 대한 데이터는 다음과 같다: k_{on} = 0.059nM^{-1}h^{-1}; k_{off} = 0.21 h^{-1}, 해리 $t_{1/2}$ = 4.1h; K_I = 3.4nM.

[0989] ***KIF18a 민감성 세포주의 세포 생존력***

[0990] 세포주를 화합물을 처리하기 24시간 전에 다음과 같이 접종하였다: HCC15(Korean Cell Line Bank) 600개 세포/웰, 100 유닛/mℓ 페니실린, 100 유닛/mℓ 스트렙토마이신 및 10% FBS가 보충된 95㎕의 RPMI-1640 배지; NIH:OVCAR-3(ATCC), 1000개 세포/웰, 100 유닛/mℓ 페니실린, 100 유닛/mℓ 스트렙토마이신, 0.01 mg/mℓ 소 인슐린 및 20% FBS가 보충된 95㎕의 RPMI-1640 배지; JIMT-1(Addexbio) 1000개 세포/웰, 100 유닛/mℓ 페니실린, 100 유닛/mℓ 스트렙토마이신 및 10% FBS가 보충된 95㎕의 DMEM 배지.

[0991] 5㎕의 연속 희석된 화합물을 플레이트에 첨가하여 20x 희석 방식으로 테스트 화합물을 세포에 첨가하고, 처리된 세포를 37℃, 5% CO_2 인큐베이터에서 추가로 7일 동안 인큐베이션하였다. DMSO를 음성 대조군(0% 효과)으로 사용하였고, 세포가 없는 웰을 양성 대조군(100% 효과)으로 사용하였다. 세포를 7일 동안 인큐베이션하고, Promega 세포 Titre-Glo® 검정 키트를 통해 세포 생존력을 결정하였다. 발광 단위를 ATP 표준 곡선(10 포인트, 5μM에서 2배 희석)을 통해 ATP 농도로 변환하였다. 각 웰에 대해 다음과 같이 저해%를 계산하였다:([최대 - 최소] - [테스트 - 최소])/[최대 - 최소]. 4-매개변수 변수 경사 모델을 통해 농도 대 저해% 데이터로부터 IC_{50} 값을 계산하였다. 생물학적 검정으로부터의 결과는 표 10에 요약되어 있다.

[0992] 표 10은 본 명세서에 제공된 화합물이 KIF18a 민감성 암 세포주에 대한 세포 성장을 강력하게 저해하거나 이의 세포 사멸을 유도함을 나타낸다. 비교를 위해, AMG650(2-{6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일}-N-[2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)-6-메틸피리미딘-4-일]-4-(2-하이드록시에테인설폰아미도)벤즈아마이드)에 대한 데이터는 다음과 같다: HCC-15, 0.066μM; JIMT-1 0.13μM; NIH: OVCAR3 0.10μM.

표 8

생화학적 검정 데이터의 요약

화합물	IC_{50} (nM)
화합물 1	1, 200
화합물 2	14
화합물 3	280
화합물 4	5, 600
화합물 5	6.6
화합물 6	25
화합물 7	83
화합물 8	5.1
화합물 9	21
화합물 10	9.2
화합물 11	23
화합물 12	9.1
화합물 13	7.2
화합물 14	39
화합물 15	6.6
화합물 16	1100
화합물 17	29
화합물 18	8.7
화합물 19	14
화합물 20	23
화합물 21	32
화합물 22	11
화합물 23	11
화합물 25	4.7
화합물 26	44
화합물 27	> 3.00E+03
화합물 28	45
화합물 29	18
화합물 30	21
화합물 32	140
화합물 33	36
화합물 34	74
화합물 35	27
화합물 41	16
화합물 45	6.6

화합물	IC_{50} (nM)
화합물 46	9.1
화합물 47	19
화합물 48	17
화합물 49	19
화합물 50	7.2
화합물 51	2.8
화합물 51a	2.4
화합물 51b	3.1
화합물 52	18
화합물 53	43
화합물 54	8.3
화합물 55	29
화합물 56	13
화합물 57	37
화합물 58	41
화합물 59	1.6
화합물 60	6.5
화합물 61	8.0
화합물 62	18
화합물 63	3.4
화합물 64	25
화합물 65	8.6
화합물 66	14
화합물 67	22
화합물 68	12
화합물 69	6.0
화합물 70	27
화합물 71	10
화합물 73	11
화합물 74	18
화합물 75	7.1
화합물 76	29
화합물 77	12
화합물 78	17
화합물 79	15

[0993]

[0994]

화합물	IC_{50} (nM)
화합물 80	13
화합물 81	140
화합물 82	60
화합물 83	10
화합물 84	8.2
화합물 85	11
화합물 86	27
화합물 87	27
화합물 88	120
화합물 89	21
화합물 90a	5.2
화합물 90b	5.6
화합물 91	36
화합물 92	9.6
화합물 93	10
화합물 94	12
화합물 95	38
화합물 96	4.4
화합물 97	36
화합물 98	12
화합물 99	8.1
화합물 100	11
화합물 101	17
화합물 102	16
화합물 103	20
화합물 104	15
화합물 105	75
화합물 106	32
화합물 107	16
화합물 108	63
화합물 109	8.8
화합물 110	15
화합물 111	68
화합물 112	77
화합물 113	23
화합물 114	58
화합물 115	44

화합물	IC_{50} (nM)
화합물 116	14
화합물 117	20
화합물 118	15
화합물 119	42
화합물 120	19
화합물 121	14
화합물 122	18
화합물 123	4.6
화합물 124	7.3
화합물 125	9.0
화합물 126	71
화합물 127A	11
화합물 127B	43
화합물 128	98
화합물 129	14
화합물 130	5.0
화합물 131	29
화합물 132	8.5
화합물 133	12
화합물 134	14
화합물 135	150
화합물 136	6.5
화합물 137	6.3
화합물 138	26
화합물 139	40
화합물 140	18
화합물 141	17
화합물 142	26
화합물 143	5.5
화합물 144	2.8
화합물 145	17
화합물 146	4.4
화합물 147	22
화합물 148	31
화합물 149	21
화합물 150	6.0
화합물 151	27

[0995]

화합물	IC_{50} (nM)
화합물 152	14
화합물 153	16
화합물 154	7.1
화합물 157	21
화합물 158	3.8
화합물 159	14
화합물 160	4.4
화합물 161	63
화합물 162	20
화합물 163	3600
화합물 164	>30,000
화합물 165	283
화합물 166	2800

표 9

동역학 검정 데이터의 요약

화합물	k_{on} ($nM^{-1}h^{-1}$)[a]	k_{off} (h^{-1})[b]	disc. $t_{1/2}$ (h)[c]	K_I (nM)[d]
화합물 2	0.014	0.13	5.5	8.9
화합물 5	0.061	0.091	7.6	1.5
화합물 9	0.024	0.21	3.3	8.7
화합물 10	0.017	0.24	2.9	14
화합물 11	0.13	0.016	43	0.13
화합물 15	0.079	0.041	17	0.52
화합물 45	0.11	0.024	28	0.21
화합물 47	0.052	0.010	68	0.20
화합물 67	0.044	0.074	9.4	1.7
화합물 68	0.079	0.065	11	0.82
화합물 69	0.13	0.070	9.9	0.53
화합물 70	0.0090	0.13	5.4	15

a) 결합 동역학 검정으로부터의 온 속도. b) 결합 동역학 검정으로부터의 오프 속도. c) 해리 반감기 $ln(2)/k_{off}$. d) 결합 동역학 검정 k_{off}/k_{on}으로부터 결정된 K_I

[0996]

표 10

세포 데이터의 요약

화합물	HCC15 IC_{50} (μM)	JIMT-1 IC_{50} (μM)	NIH:OVCAR3 IC_{50} (μM)
화합물 2	0.13	0.48	
화합물 9	0.11	0.10	0.20
화합물 10	0.12	0.13	0.21
화합물 11	0.013	0.0091	0.023
화합물 13	0.0030	0.0047	0.0045
화합물 15	0.012	0.012	0.018
화합물 29	0.025	0.023	0.021
화합물 45	0.0039	0.0069	0.0055
화합물 47	0.0092	0.016	0.013
화합물 61	0.015	0.015	0.016
화합물 62	0.013	0.0095	0.013
화합물 64	0.12	0.12	0.12
화합물 67	0.051	0.066	0.047
화합물 68	0.028	0.030	0.021
화합물 69	0.029	0.038	0.032
화합물 71	0.012	0.020	0.013
화합물 72	0.016	0.024	0.025
화합물 73	0.010	0.042	0.014
화합물 79	0.0054	0.0078	0.0083
화합물 87	0.043	0.090	0.049
화합물 89	0.034	0.048	0.051
화합물 90a	0.0074	0.011	0.014
화합물 90b	0.013	0.020	0.021
화합물 91	0.029	0.035	0.040
화합물 95	0.037	0.068	0.051
화합물 96	0.017	0.044	0.028
화합물 97	0.037	0.11	0.072
화합물 100	0.045	0.060	0.080
화합물 101	0.016	0.027	0.027
화합물 106	0.018	0.024	0.025
화합물 110	0.0033	0.0068	0.0044
화합물 116	0.0036	0.0063	0.0039
화합물 117	0.010	0.014	0.013
화합물 130	0.012	0.029	0.019

[0997]

[0998] *생체내 활성의 평가*

[0999] OVCAR-3(ATCC) 종양 세포는 공기 중 5% CO_2의 분위기하에 37℃에서 20% 소태아 혈청, 0.01 ㎎/㎖ 소 인슐린 및 1% 항-항체(Anti-Anti)가 보충된 RPMI-1640 배지에서 시험관내에서 유지하였다. HCC15(DSMZ) 종양 세포는 공기 중 5% CO_2의 분위기하에 37℃에서 10% 소태아 혈청 및 1% 항-항체가 보충된 RPMI 1640 배지에서 시험관내에서 유지하였다.

[1000] 종양 세포를 주 2회 2차 배양하였다. 지수기 성장 단계에서 성장 중인 세포를 수거하고, 종양 접종을 위해 계수하였다.

[1001] Matrigel과 혼합한 0.2㎖의 PBS(50:50) 중 종양 세포(10×106)를 각 마우스의 오른쪽 옆구리에 피하로 접종하였다. 평균 종양 부피가 110 내지 175㎣에 도달하면, 동물을 10마리씩 그룹으로 무작위 배정하고, 치료를 시작하였다. OVCAR-3 세포를 Balb/C 누드 마우스에 이식하고, HCC15 세포를 SCID Beige 마우스에 이식하였다.

[1002] 화합물을 1일 1회 또는 2회(12시간) 경구로 투여하였다. 다음 식: TGI(%) = [1-(TN-T0)/(VN-V0)]×100을 사용하여 종양 성장 저해(TGI)를 계산하였으며; TN은 표시된 시점에서 처리 그룹의 평균 종양 부피이고, T0는 치료일 0일에서의 처리 그룹의 평균 종양 부피이고, VN은 표시된 시점에서의 비히클 대조군 그룹의 평균 종양 부피이고, V0는 치료일 0일에서의 비히클 그룹의 평균 종양 부피이다. GraphPad Prism 9.4.0을 사용하여 일원 ANOVA를 통해 종양 크기를 기준으로 P값을 계산하고, 각각 비히클 그룹과 비교하였다. ****는 p<0.0001을 나타낸다.

[1003] 치료 시작 후 시간의 함수로서 비히클 처리된 마우스 및 화합물 처리된 마우스의 종양 부피 및 HCC15 또는 OVCAR-3이 이식된 SCID Beige 마우스 또는 누드 마우스에 선택된 화합물로 처리한 결과는 도 1 및 도 2에 도시되어 있다. 선택된 화합물을 처리하여 계산된 TGI는 표 11에 나타나 있다.

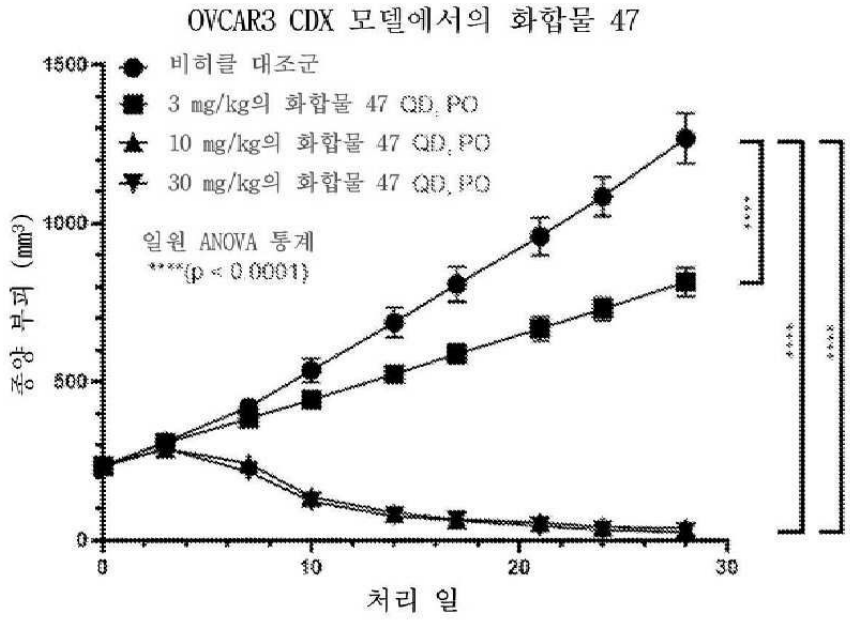
표 11

[1004]

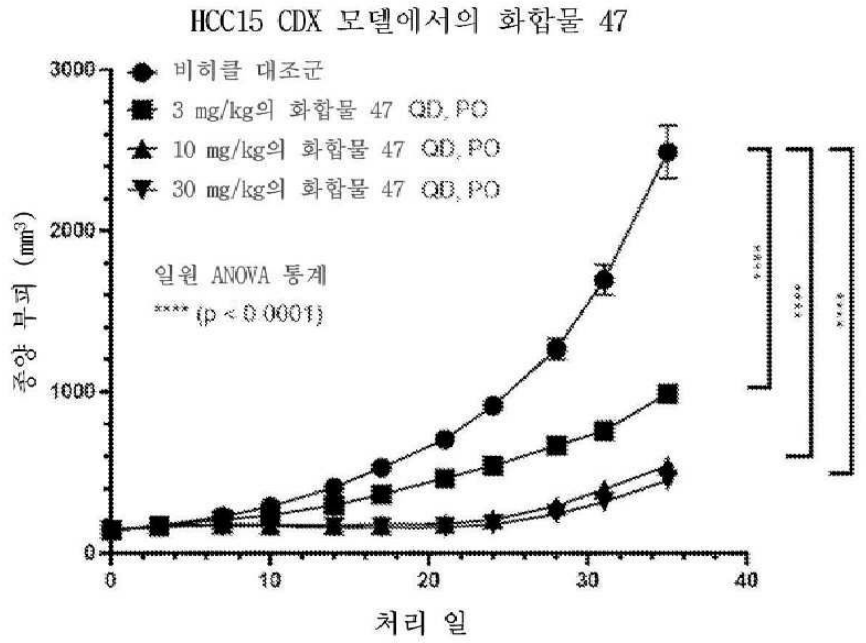
화합물	모델	도면	용량	TGI
화합물 47	OVCAR3	1	3 mg/kg QD PO	44 ± 11%
화합물 47	OVCAR3	1	10 mg/kg QD PO	119 ± 1%
화합물 47	OVCAR3	1	30 mg/kg QD PO	120 ± 1%
화합물 47	HCC15	2	3 mg/kg QD PO	64 ± 7%
화합물 47	HCC15	2	10 mg/kg QD PO	83 ± 4%
화합물 47	HCC15	2	30 mg/kg QD PO	87 ± 4%

도면

도면1


OVCAR3 CDX 모델에서의 화합물 47
비히클 대조군
3 mg/kg의 화합물 47 QD, PO
10 mg/kg의 화합물 47 QD, PO
30 mg/kg의 화합물 47 QD, PO
일원 ANOVA 통계
****(p < 0.0001)
종양 부피 (mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
처리 일

도면2


HCC15 CDX 모델에서의 화합물 47
비히클 대조군
3 mg/kg의 화합물 47 QD, PO
10 mg/kg의 화합물 47 QD, PO
30 mg/kg의 화합물 47 QD, PO
일원 ANOVA 통계
**** (p < 0.0001)
종양 부피 (mm³)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
처리 일