



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년03월26일

(11) 등록번호 10-2232595

(24) 등록일자 2021년03월22일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07D 403/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/437</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 239/48</i> (2006.01) <i>C07D 401/04</i> (2006.01)<br/> <i>C07D 471/04</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07D 403/04</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/437</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7008197</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년11월21일<br/>         심사청구일자 2018년11월16일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년03월28일</p> <p>(65) 공개번호 10-2016-0048920</p> <p>(43) 공개일자 2016년05월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/071216</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/030847<br/>         국제공개일자 2015년03월05일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         61/872,091 2013년08월30일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌<br/>         US20110039873 A1</p> | <p>(73) 특허권자<br/>         피티씨 테라퓨틱스, 인크.<br/>         미국, 뉴저지주 07080, 사우스 플레인필드, 코포<br/>         레이트 코트 100</p> <p>(72) 발명자<br/>         두 우<br/>         미국 08512 뉴저지 크랜버리 월넛 코트 14<br/>         바이아지토브 라밀<br/>         미국 08816 뉴저지 이스트 브런스위크 빅토리 플<br/>         레이스 33<br/>         (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>         유미특허법인</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 치환된 피리미딘 BMI-1 저해제

### (57) 요약

본 발명은, B-세포 특이적인 몰로니 췌과 백혈병 바이러스 (Moloney Murine Leukemia virus) 인테그레이션 사이트 1 (Bmi-1) 단백질의 기능을 저해하고 이의 수준을 낮추는, 아민 치환된 피리미딘 화합물 및 이의 형태와, Bmi-1 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추어 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 이의 사용 방법을 개시한다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/506** (2013.01)

**A61K 45/06** (2013.01)

**C07D 239/48** (2013.01)

**C07D 401/04** (2013.01)

**C07D 471/04** (2013.01)

**A61K 2300/00** (2013.01)

(72) 발명자

**이 창선**

미국 08502 뉴저지주 벨르 메드 케참 로드 118

**문 영춘**

미국 08502 뉴저지 벨르 메드 에지우드 드라이브  
11

**페이젯 스티븐 디.**

미국 08844 뉴저지 힐스브루 캠프 로드 2

**렌 홍유**

미국 08810 뉴저지 데이튼 블로섬 서클 407

**시도렌코 나디아**

미국 08540 뉴저지 프린스턴 시캐모어 플레이스 37

**와일드 리처드 제랄드**

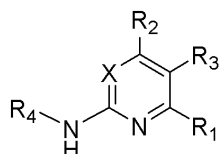
미국 08876 뉴저지주 소머빌 케스케이즈 테라스 13

## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 호변이성질체로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태인 화합물:



(I)

상기 식에서,

X는 N이거나, 또는 산소 원자 치환기로 치환되어 N-옥사이드를 형성하는 N이고;

R<sub>1</sub>은 1H-벤즈이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-c]피리미디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐 및 퀴놀리닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 이환식 헤테로아릴로서, 상기 이환식 헤테로아릴은 탄소 원자 고리 멤버 상에 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>5</sub> 치환기로 치환되거나, 또는 질소 원자 고리 멤버 상에 산소 원자 치환기로 치환되어 N-옥사이드를 형성하고;

R<sub>2</sub>는 시아노, 하이드록실, 아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 또는 P(O)(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-아미노이며;

R<sub>3</sub>는 수소 또는 할로이고;

R<sub>4</sub>는 페닐 또는 피리딜이고, 이들은 각각 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R<sub>6</sub> 치환기로 치환되며;

R<sub>5</sub>는 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, 옥소, C<sub>1-8</sub>알킬, 시아노-C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>2-8</sub>알키닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>2-8</sub>알키닐, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-티오, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-옥시, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-옥시-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-설포닐, C<sub>3-14</sub>사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C<sub>3-14</sub>사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 할로, C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알콕시 또는 카르복시 치환기로 치환되고;

R<sub>6</sub>는 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시, 포르밀, 포르밀-옥시, C<sub>1-8</sub>알킬-티오, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬-티오, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-옥시-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 아미노-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-카르보닐, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 이미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-이미노-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시-이미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 및 C<sub>3-14</sub>사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C<sub>3-14</sub>사이클로알킬은 각각 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 C<sub>1-8</sub>알킬 치환기로 치환되며;

$R_7$ 은 독립적으로 하이드록시 또는  $(C_{1-8}\text{알콕시})_n$ 이고,  $n$ 은 1 - 5의 정수임.

## 청구항 2

삭제

## 청구항 3

삭제

## 청구항 4

제1항에 있어서,  $R_2$ 가 시아노, 하이드록실, 아미노, 하이드록실-아미노, 또는  $P(O)(R_7)_2$ -아미노인, 화합물.

## 청구항 5

하기 화합물, 또는 이의 염, 수화물, 용매화물, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 호변이성질체로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태인 화합물:

$N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-다이아민;

6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

4-클로로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민;

6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

4-클로로-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-아민;

$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

$N^2$ -[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

2-([6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-([4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)피리미딘-4-일]아미노)에탄올;

2-([2-([3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노)에탄올

2-([2-([4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]아미노)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노)에탄올

4-클로로-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민;

4-클로로-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민;

6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

2-([6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-([4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)피리미딘-4-일]

아미노}에탄올;

$N^4$ -하이드록시-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(퀴놀린-4-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

4-클로로-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-아민;

6-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(6-클로로-2-에틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

4-클로로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;

6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민;

4-클로로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민;

6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(6-브로모-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2,6-다이에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-올;

6-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,7-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

- 6-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- 5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 5-플루오로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 5-플루오로-6-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-(2-에틸-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-카르보니트릴;
- 6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-카르보니트릴;
- 6-[2-(다이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- 6-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;
- N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;
- N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[6-플루오로-2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민;
- N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[6-플루오로-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[5-플루오로-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(5-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(6-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(다이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(5-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(6-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(5-클로로-2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(6-클로로-2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-[2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민;  
[6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]포스포르아미드산;  
6-(6-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
6-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-사이클로프로필-5-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-사이클로프로필-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(6-플루오로-2-메틸-4-옥시도-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(5-플루오로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드;

6-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드;

4-클로로-6-(5-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민;

6-(5-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드;

6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드;

3-(6-아미노-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)-2,5,6-트리메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-7(6H)-온;

6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드;

6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드;

6-(5-아미노-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(5-클로로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(5-클로로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-[2-(메틸설파닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(5-클로로-2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(5-클로로-2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;

N<sup>2</sup>-(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

N<sup>2</sup>-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;



$N^2$ -(4-브로모페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(4-니트로페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 4-{[4-아미노-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노}벤조니트릴;  
 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-플루오로페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(3-클로로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -페닐피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 4-{[4-아미노-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노}벤조니트릴;  
 6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(2,2-다이플루오로-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(2-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(6-메톡시피리딘-3-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -페닐피리미딘-2,4-다이아민;

6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(3-플루오로페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(3-클로로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 4-[[4-아미노-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노]벤조니트릴;  
 6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 5-플루오로-N<sup>2</sup>-(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-클로로페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-클로로페닐)-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-메틸페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-클로로페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)-N<sup>2</sup>-(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)-N<sup>2</sup>-(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-클로로페닐)-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 N<sup>2</sup>-(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;

$N^2$ -(3-클로로페닐)-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(4-니트로페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민;  
 5-클로로- $N^2$ -(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민;  
 $N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(3,5-다이에틸이속사졸-4-일)피리미딘-2,4-다이아민; 및  
 6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민  
 3-옥사이드.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 하기 화합물, 또는 이의 수화물, 용매화물, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체 및 호변이성질체로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태인 화합물:

6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 메탄설포네이트;  
 6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 하이드로클로라이드;  
 6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 메탄설포네이트;  
 6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 하이드로클로라이드;  
 6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 하이드로브로마이드;  
 6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 설페이트 (2:1); 및  
 다이소듐 [6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일] 포스포르아미데이트.

#### 청구항 7

제1항에 따른 화합물의 유효량을 포함하는, 치료가 필요한 개체에서 Bmi-1 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시켜 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,

상기 조성물이 상기 개체로부터 유래되는 Bmi-1 수준이 증가된 세포를 소정량의 상기 화합물과 접촉시키는 단계, 및 상기 세포에서 Bmi-1 기능을 저해하는 화합물의 유효량을 결정하는 단계를 통하여 Bmi-1 기능을 저해하는 것으로 결정된 상기 화합물의 유효량을 포함하며,

상기 세포가 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포로부터 선택되는, 약학 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,

접촉된 세포에서 Bmi-1 기능을 저해하는 것으로 결정된 상기 화합물의 유효량이 상기 접촉된 세포에서 Bmi-1 수준을 낮추는, 약학 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

상기 화합물의 유효량이 0.001 mg/Kg/day - 500 mg/Kg/day의 범위인, 약학 조성물.

#### 청구항 11

제9항에 있어서,

상기 화합물의 유효량이 0.1 ng - 3500 mg의 범위인, 약학 조성물.

#### 청구항 12

제7항에 있어서,

상기 화합물을, 항-암제, 항-증식제, 화학치료제, 면역조절제, 항-혈관신생제, 항-염증제, 알킬화제, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항-염증제, 통증 경감제, 루코트리엔 길항제,  $\beta$ 2-작용제, 항-콜린성 제제, 호르몬제, 생물 제제, 튜블린 결합제, 글루코코르티코이드, 코르티코스테로이드 제제, 항세균제, 항히스타민제, 항-말라리아제, 항바이러스제, 항생제 등으로부터 선택되는 하나 이상의 부가적인 물질; 및 선택적으로 방사선치료와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 약학 조성물.

#### 청구항 13

제5항에 따른 화합물의 유효량을 포함하는, 치료가 필요한 개체에서 Bmi-1 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추어 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 조성물이 상기 개체로부터 유래되는 Bmi-1 수준이 증가된 세포를 소정량의 상기 화합물과 접촉시키는 단계, 및 상기 세포에서 Bmi-1 기능을 저해하는 화합물의 유효량을 결정하는 단계를 통하여 Bmi-1 기능을 저해하는 것으로 결정된 상기 화합물의 유효량을 포함하며,

상기 세포가 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포로부터 선택되는, 약학 조성물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서,

접촉된 세포에서 Bmi-1 기능을 저해하는 것으로 결정된 상기 화합물의 유효량이 상기 접촉된 세포에서 Bmi-1 수준을 낮추는, 약학 조성물.

#### 청구항 16

제15항에 있어서,

상기 화합물의 유효량이 0.001 mg/Kg/day - 500 mg/Kg/day의 범위인, 약학 조성물.

#### 청구항 17

제15항에 있어서,

상기 화합물의 유효량이 0.1 ng - 3500 mg의 범위인, 약학 조성물.

#### 청구항 18

제13항에 있어서,

상기 화합물을, 항-암제, 항-증식제, 화학치료제, 면역조절제, 항-혈관신생제, 항-염증제, 알킬화제, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항-염증제, 통증 경감제, 루코트리엔 길항제,  $\beta$ 2-작용제, 항-콜린성 제제, 호르몬제, 생물 제제, 튜블린 결합제, 글루코코르티코이드, 코르티코스테로이드 제제, 항세균제, 항히스타민제, 항-말라리아제, 항바이러스제, 항생제 등으로부터 선택되는 하나 이상의 부가적인 물질; 및 선택적으로 방사선치료와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 약학 조성물.

## 청구항 19

제1항의 화합물의 유효량을 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 포함하는, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

## 청구항 20

제5항의 화합물의 유효량을 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 포함하는, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

## 청구항 21

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] B-세포 특이적인 몰로니 췌과 백혈병 바이러스 (Moloney Murine Leukemia virus) 인테그레이션 사이트 1 (Bmi-1) 단백질의 기능을 저해하고 그 단백질의 수준을 낮추는, 치환된 피리미딘 화합물, 및 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 상기한 화합물의 이용 방법이 개시된다. 보다 상세하게는, Bmi-1 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추는 아민 치환된 피리미딘 화합물은 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는데 유용하다.

### 배경 기술

[0002] Bmi-1은 본래 다양한 백혈병과 림프종에서의 과다-발현에 의해 동정되었다. 이후, Bmi-1은 정상 세포에서는 과-발현시 발암 활성을 가지고 있으며, 암 줄기 세포군을 유지하는 역할을 하는 것으로 확인되었다. Bmi-1은 많은 종양 타입들에서 증가되며, 혈액암과 뇌암을 비롯한 다수의 고형 종양들에서 중요하다. 종양 세포에서 siRNA를 이용해 Bmi-1의 수준을 낮추면, 세포 자살 및/또는 세포 노화가 유발되고, 세포독성 물질에 대한 감수성이 증가한다. Bmi-1은 PRC1 콤플렉스 (polycomb repressive complex-1)의 주 조절 인자로서 이용되지만, 효소학적 활성은 없다. 따라서, 전통적인 약물 개발 방법에 의한 Bmi-1 타겟팅은 문제가 있다.

[0003] 세포내 Bmi-1 수준은 전사 기전과 번역 후 기전들을 통해 정밀하게 조절되기 때문에, 이러한 주요 단백질을 타겟팅하는데 이러한 조절을 활용할 수 있다. 즉, Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위해 Bmi-1 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추는 화합물이 요구되고 있다.

[0004] 하기 간행물들은, 각각의 간행물이 본원에 충분히 기술된 바와 동일한 수준으로 어떤 또는 모든 목적으로 본 출원에 원용에 의해 포함된다.

### 선행기술문헌

#### 비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) 1. M. J. Alkema, J. Wiegant, A. K. Raap, A. Berns, L. M. van, Hum. Mol. Genet. 2, 1597 (1993).
- (비특허문헌 0002) 2. Y. Haupt, M. L. Bath, A. W. Harris, J. M. Adams, Oncogene 8, 3161-3164 (1993).
- (비특허문헌 0003) 3. J. M. Adams, S. Cory, Cancer Surv. 15, 119 (1992).
- (비특허문헌 0004) 4. Y. Haupt, G. Barri, J. M. Adams, Mol. Biol. Rep. 17, 17 (1992).
- (비특허문헌 0005) 5. L. M. van, M. Frasch, E. Wientjens, A. Berns, Nature 353, 353 (1991).
- (비특허문헌 0006) 6. L. M. van et al., Cell 65, 737 (1991).
- (비특허문헌 0007) 7. J. J. Jacobs et al., Genes Dev. 13, 2678 (1999).
- (비특허문헌 0008) 8. B. Scheijen, J. Jonkers, D. Acton, A. Berns, J. Virol. 71, 9 (1997).

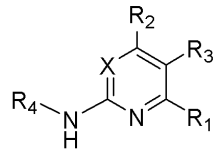
- (비특허문헌 0009) 9. J. J. Jacobs, K. Kieboom, S. Marino, R. A. DePinho, L. M. van, Nature 397, 164 (1999).
- (비특허문헌 0010) 10. P. R. Solomon et al., Indian J. Med. Res. 127, 52 (2008).
- (비특허문헌 0011) 11. B. Quesnel, C. Preudhomme, P. Fenaux, Leuk. Lymphoma 22, 11 (1996).
- (비특허문헌 0012) 12. S. Faderl et al., Cytokines Cell Mol. Ther. 5, 159 (1999).
- (비특허문헌 0013) 13. S. Faderl et al., Clin. Cancer Res. 5, 1855 (1999).
- (비특허문헌 0014) 14. S. W. Bruggeman et al., Cancer Cell 12, 328 (2007).
- (비특허문헌 0015) 15. S. J. Kuerbitz, J. Malandro, N. Compitello, S. B. Baylin, J. R. Graff, Cell Growth Differ. 10, 27 (1999).
- (비특허문헌 0016) 16. S. Liu et al., Cancer Res. 66, 6063 (2006).
- (비특허문헌 0017) 17. J. Wei, L. Zhai, J. Xu, H. Wang, J. Biol. Chem. 281, 22537 (2006).
- (비특허문헌 0018) 18. M. Courel, L. Friesenhahn, J. A. Lees, Dev. Dyn. 237, 1232 (2008).
- (비특허문헌 0019) 21. D. F. Dukers et al., Am. J. Pathol. 164, 873 (2004).
- (비특허문헌 0020) 22. F. M. Raaphorst et al., Am. J. Pathol. 157, 709 (2000).
- (비특허문헌 0021) 23. M. Sanchez-Beato et al., J. Pathol. 204, 528 (2004).
- (비특허문헌 0022) 24. S. Bea et al., Blood 93, 4365 (1999).
- (비특허문헌 0023) 25. M. S. Lindstrom, U. Klangby, K. G. Wiman, Oncogene 20, 2171 (2001).
- (비특허문헌 0024) 26. F. J. van Kemenade et al., Blood 97, 3896 (2001).
- (비특허문헌 0025) 27. F. M. Raaphorst, C. J. Meijer, A. P. Otte, Cancer Res. 62, 618 (2002).
- (비특허문헌 0026) 28. F. M. Raaphorst et al., Am. J. Pathol. 164, 533 (2004).
- (비특허문헌 0027) 29. V. Fernandez, E. Hartmann, G. Ott, E. Campo, A. Rosenwald, J. Clin. Oncol. 23, 6364 (2005).
- (비특허문헌 0028) 30. B. T. Spike, K. F. Macleod, Cell Cycle 4, 42 (2005).
- (비특허문헌 0029) 31. A. Dutton et al., Blood 109, 2597 (2007).
- (비특허문헌 0030) 32. M. Chowdhury et al., Leukemia 21, 1116 (2007).
- (비특허문헌 0031) 33. W. A. Dik et al., Leukemia 19, 1948 (2005).
- (비특허문헌 0032) 34. M. Sawa et al., Int. J. Hematol. 82, 42-47 (2005).
- (비특허문헌 0033) 35. J. Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 104, 10494 (2007).
- (비특허문헌 0034) 36. G. D. van et al., Exp. Hematol. 35, 1538 (2007).
- (비특허문헌 0035) 37. J. C. van Galen et al., J. Clin. Pathol. 60, 167 (2007).
- (비특허문헌 0036) 38. R. Kuppers, U. Klein, M. L. Hansmann, K. Rajewsky, N. Engl. J. Med. 341, 1520 (1999).
- (비특허문헌 0037) 39. A. A. Alizadeh et al., Nature 403, 503 (2000).
- (비특허문헌 0038) 40. C. P. Hans et al., Blood 103, 275 (2004).
- (비특허문헌 0039) 41. W. P. de Boer, J. J. Oudejans, C. J. Meijer, J. Lankelma, Bioinformatics. 19, 2000 (2003).
- (비특허문헌 0040) 42. S. Bea et al., Cancer Res. 61, 2409 (2001).

- (비특허문헌 0041) 43. G. V. Glinsky, O. Berezovska, A. B. Glinskii, J. Clin. Invest 115, 1503-1521 (2005).
- (비특허문헌 0042) 44. K. Mihara et al., Rinsho Ketsueki 48, 659 (2007).
- (비특허문헌 0043) 45. J. B. Arnes, K. Collett, L. A. Akslen, Histopathology 52, 370 (2008).
- (비특허문헌 0044) 46. I. B. Engelsen et al., Br. J. Cancer 98, 1662 (2008).
- (비특허문헌 0045) 47. V. Hayry et al., Acta Neuropathol. (2008).
- (비특허문헌 0046) 48. V. Hayry et al., Neuropathol. Appl. Neurobiol. (2008).
- (비특허문헌 0047) 49. K. H. Huang, J. H. Liu, X. X. Li, L. B. Song, M. S. Zeng, Nan. Fang Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao. 27, 973 (2007).
- (비특허문헌 0048) 50. E. M. Hurt, B. T. Kawasaki, G. J. Klarmann, S. B. Thomas, W. L. Farrar, Br.J. Cancer 98, 756 (2008).
- (비특허문헌 0049) 51. J. H. Liu et al., J. Surg. Oncol. 97, 267 (2008).
- (비특허문헌 0050) 52. K. Mihara et al., Blood 107, 305 (2006).
- (비특허문헌 0051) 53. L. B. Song et al., Cancer Res. 66, 6225 (2006).
- (비특허문헌 0052) 54. H. Vekony et al., J. Clin. Pathol. 61, 744 (2008).
- (비특허문헌 0053) 55. H. Wang et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 134, 535 (2008).
- (비특허문헌 0054) 56. R. H. Breuer et al., Neoplasia. 6, 736 (2004).
- (비특허문헌 0055) 57. S. Vonlanthen et al., Br. J. Cancer 84, 1372 (2001).
- (비특허문헌 0056) 58. S. K. Li et al., J. Biol. Chem. (2008).
- (비특허문헌 0057) 59. W. J. Guo, S. Datta, V. Band, G. P. Dimri, Mol. Biol. Cell 18, 536 (2007).
- (비특허문헌 0058) 60. K. Nowak et al., Nucleic Acids Res. 34, 1745 (2006).
- (비특허문헌 0059) 61. H. Cui et al., Am. J. Pathol. 170, 1370-1378 (2007).
- (비특허문헌 0060) 62. G. P. Dimri et al., Cancer Res. 62, 4736 (2002).
- (비특허문헌 0061) 63. M. K. Kang et al., Br. J. Cancer 96, 126 (2007).
- (비특허문헌 0062) 64. J. H. Kim et al., Cancer Lett. 203, 217 (2004).
- (비특허문헌 0063) 65. J. H. Kim et al., Breast 13, 383-388 (2004).
- (비특허문헌 0064) 66. H. Koga et al., Oncogene 18, 3799 (1999).
- (비특허문헌 0065) 67. N. Kozakowski, A. Soleiman, J. Pammer, Pathol. Oncol. Res. 14, 9 (2008).
- (비특허문헌 0066) 68. F. Zhang, L. Sui, T. Xin, Exp. Oncol. 30, 70 (2008).
- (비특허문헌 0067) 69. L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol, Oncogene 25, 4370-4375 (2006).
- (비특허문헌 0068) 76. Park et al., 2003, Nature. 423:302-305.
- (비특허문헌 0069) 77. Lessard et al., 2003, Nature 423:255-260.
- (비특허문헌 0070) 78. Wiederschain et al., 2007, Mol Cell Biol. 27(13):4968-4967.
- (비특허문헌 0071) 79. Reinisch et al., 2006, Histol Histopathol. 21:1143-1149.
- (비특허문헌 0072) 80. Breuer et al., 2005, Lung Cancer. 48:299-306.

## 발명의 내용

[0006] Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추는 특정한 아민 치환된 피리미딘과, Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 이의 이용 방법이 본원에 개시된다.

[0007] 식 (I)의 화합물과 모든 형태 및 약학 조성물 등, 그리고 치료가 필요한 인간 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 상기 화합물, 형태 또는 조성물의 이용 방법이 기술된다:



[0008]

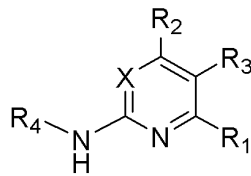
(I)

[0009] 상기 식에서, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 이에, Bmi-1의 기능을 저해하여 Bmi-1의 수준을 낮추는데 사용하고, Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 아민 치환된 피리미딘 화합물이 기술된다.

[0011] 일 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태이다:



[0012]

(I)

[0013] 상기 식에서,

[0014] X는 N이거나, 또는 산소 원자 치환기로 치환되어 N-옥사이드를 형성하는 N이고;

[0015] R<sub>1</sub>은, 탄소 원자 고리 멤버가 R<sub>5</sub> 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되거나, 또는 질소 원자 고리 멤버가 산소 원자로 치환되어 N-옥사이드를 형성하는, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0016] R<sub>2</sub>는 수소, 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-티오, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-아미노, 아미노-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-카르보닐, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-카르보닐-아미노, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-카르보닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-아미노, 아미노-설포닐, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-설포닐, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-설포닐, 아미노-설포닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-설포닐-아미노, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-설포닐-아미노, P(O)(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-아미노 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 C<sub>1-8</sub>알킬 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되고;

[0017] R<sub>3</sub>는 수소, 시아노, 할로 또는 C<sub>1-8</sub>알킬, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노 또는 (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노이고;

[0018] R<sub>4</sub>는 C<sub>3-14</sub>사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 이들 각각은 선택적으로 R<sub>6</sub> 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환되며;

[0019] R<sub>5</sub>는 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, 옥소, C<sub>1-8</sub>알킬, 시아노-C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>2-8</sub>알키닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>2-8</sub>알키닐, 카르복실, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노, 아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알



킬,  $(C_{1-8}\text{알킬})_2$ -아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-티오,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-설폰,  $C_{3-14}$ 사이클로알킬, 아릴, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬, 아릴-아미노, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴- $C_{1-8}$ 알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 여기서  $C_{3-14}$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴, 및 아릴- $C_{1-8}$ 알킬, 아릴-아미노, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노 및 헤테로아릴- $C_{1-8}$ 알킬의 아릴 부분과 헤테로아릴 부분은, 각각, 선택적으로, 할로,  $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알콕시 또는 카르복실 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 치환되며;

[0020]  $R_6$ 는 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로,  $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시,  $C_{2-8}$ 알케닐,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{2-8}$ 알케닐,  $C_{2-8}$ 알키닐,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{2-8}$ 알키닐, 카르복실, 포르밀, 포르밀-옥시,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐, 할로- $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-티오, 할로- $C_{1-8}$ 알킬-티오, 아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $(C_{1-8}\text{알킬})_2$ -아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 아미노-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐,  $(C_{1-8}\text{알킬})_2$ -아미노-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 아미노- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬,  $(C_{1-8}\text{알킬})_2$ -아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 아미노- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $(C_{1-8}\text{알킬})_2$ -아미노- $C_{1-8}$ 알킬-아미노, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬-아미노, 이미노- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실-이미노- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-이미노- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알킬-설폰, 할로- $C_{1-8}$ 알킬-설폰, 아미노-설폰,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설폰,  $(C_{1-8}\text{알킬})_2$ -아미노-설폰,  $B(OR_8)_2$ ,  $C_{3-14}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서  $C_{3-14}$ 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는  $C_{1-8}$ 알킬 치환기로 치환되며;

[0021]  $R_7$ 는 독립적으로 하이드록시 또는  $(C_{1-8}\text{알콕시})_n$ 이고, 여기서  $n$ 은 1 - 5의 정수이고; 및

[0022]  $R_8$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-8}$ 알킬이고, 여기서  $C_{1-8}$ 알킬은 선택적으로 결합부의 산소 원자와 헤테로사이클릴 고리 시스템을 형성한다.

[0023] 다른 구현예는, X가 N인 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0024] 다른 구현예는, X가 산소 원자 치환기로 치환되어 N-옥사이드를 형성하는 N인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0025] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-c]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0026] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0027] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 4,5,6,7-테트라

하이드로-2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-푸린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0028] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-푸린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0029] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 7H-푸린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0030] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-c]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0031] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0032] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0033] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸릴, 1H-인돌릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐 또는 이미다조[1,2-a]피리미디닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0034] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸릴, 1,2-옥사졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-c]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0035] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸릴, 1H-인돌릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0036] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 이미다조[1,2-a]피라지닐 또는 이미다조[1,2-a]피리미디닐로부터 선택되는 선택적으로 치

환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

- [0037] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 선택적으로 치환된 이미다조[1,2-a]피라지닐인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0038] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 선택적으로 치환된 이미다조[1,2-a]피리미디닐인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0039] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-푸린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0040] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-푸린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0041] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-푸린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0042] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일 또는 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0043] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0044] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 1H-피라졸-4-일, 1H-인돌-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일 또는 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0045] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 선택적으로 치환된 이미다조[1,2-a]피라진-3-일인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0046] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 선택적으로 치환된 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0047] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐 또는 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리디닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0048] 다른 구현예는,  $R_1$ 이 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일 또는 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사

이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0049] 다른 구현예는,  $R_2$ 가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로,  $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-티오,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-아미노, 아미노-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐-아미노,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노, 아미노-설포닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설포닐,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-설포닐, 아미노-설포닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설포닐-아미노,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-설포닐-아미노,  $P(O)(R_7)_2$ -아미노 또는 헤테로아릴이며; 여기서 헤테로아릴이 1, 2, 3 또는 4개의  $C_{1-8}$ 알킬 치환기로 선택적으로 치환되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0050] 다른 구현예는,  $R_2$ 가 시아노, 할로, 니트로,  $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-티오, 아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노, 아미노-설포닐-아미노 또는 헤테로아릴이며; 여기서 헤테로아릴이 1, 2, 3 또는 4개의  $C_{1-8}$ 알킬 치환기로 선택적으로 치환되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0051] 다른 구현예는,  $R_2$ 가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로,  $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-티오,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-아미노, 아미노-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐-아미노,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노, 아미노-설포닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설포닐,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-설포닐, 아미노-설포닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설포닐-아미노,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-설포닐-아미노 또는  $P(O)(R_7)_2$ -아미노인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0052] 다른 구현예는,  $R_2$ 가 시아노, 할로, 니트로,  $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-티오, 아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노 또는 아미노-설포닐-아미노인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0053] 다른 구현예는,  $R_2$ 가 헤테로아릴이며; 여기서 헤테로아릴이 1, 2, 3 또는 4개의  $C_{1-8}$ 알킬 치환기로 선택적으로 치환되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0054] 다른 구현예는,  $R_2$  헤테로아릴이 선택적으로 치환된 1H-피롤릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0055] 다른 구현예는,  $R_2$  헤테로아릴이 선택적으로 치환된 1H-피롤-1-일인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0056] 다른 구현예는,  $R_3$ 가 수소인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0057] 다른 구현예는,  $R_3$ 가 시아노, 할로,  $C_{1-8}$ 알킬, 아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노 또는  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0058] 다른 구현예는,  $R_3$ 가 시아노, 할로,  $C_{1-8}$ 알킬 또는 아미노인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0059] 다른 구현예는,  $R_3$ 가 할로인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0060] 다른 구현예는,  $R_3$ 가  $C_{1-8}$ 알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0061] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 2,3-다이하이드로-1H-인테닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된  $C_{3-14}$ 사이클로알킬; 또는, 페닐 또는 나프틸로부터 선택되는 선택적으로 치환된 아릴; 또는 1,3-티아졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 1H-인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 또는, 1,3-벤조다이옥솔릴 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐로부터 선택

택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

- [0062] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 2,3-다이하이드로-1H-인데닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된  $C_{3-14}$ 사이클로알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0063] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 2,3-다이하이드로-1H-인텐-2-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된  $C_{3-14}$ 사이클로알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0064] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 페닐 또는 나프틸로부터 선택되는 선택적으로 치환된 아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0065] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 1,3-티아졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 1H-인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 또는 1,3-벤조다이옥솔릴 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0066] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 1,3-티아졸-2-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 1H-인돌-5-일, 벤조푸란-5-일, 벤조옥사졸-5-일, 1,3-벤조티아졸-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일 또는 이소퀴놀린-3-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 또는 1,3-벤조다이옥솔-5-일 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0067] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 1,3-티아졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 1H-인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0068] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 1,3-티아졸-2-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 1H-인돌-5-일, 벤조푸란-5-일, 벤조옥사졸-5-일, 1,3-벤조티아졸-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일 또는 이소퀴놀린-3-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0069] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 1,3-벤조다이옥솔릴 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0070] 다른 구현예는,  $R_4$ 가 1,3-벤조다이옥솔-5-일 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0071] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로,  $C_{1-8}$ 알킬, 시아노- $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시,  $C_{2-8}$ 알케닐,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{2-8}$ 알케닐, 카르복실, 아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-티오,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-설포닐,  $C_{3-14}$ 사이클로알킬, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬, 아릴-아미노, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- $C_{1-8}$ 알킬로부터 선택되며; 헤테로아릴, 및 아릴- $C_{1-8}$ 알킬, 아릴-아미노, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노 및 헤테로아릴- $C_{1-8}$ 알킬의 아릴 부분과 헤테로아릴 부분이 각각 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 할로- $C_{1-8}$ 알콕시 치환기로 선택적으로 치환되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0072] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, 옥소,  $C_{1-8}$ 알킬, 시아노- $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시,  $C_{2-8}$ 알케닐,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{2-8}$ 알케닐,  $C_{2-8}$ 알키닐,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{2-8}$ 알키닐, 카르복실, 아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노, 아미노- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-티오,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노 또는  $C_{1-8}$ 알킬-설포닐로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.



- [0073] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로,  $C_{1-8}$ 알킬, 시아노- $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시,  $C_{2-8}$ 알케닐,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{2-8}$ 알케닐, 카르복실, 아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬-아미노,  $C_{1-8}$ 알킬-티오,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐 또는  $C_{1-8}$ 알킬-설포닐로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0074] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 사이클로프로필 또는 사이클로부틸로부터 선택되는 선택적으로 치환된  $C_{3-14}$ 사이클로알킬; 또는 아릴과 아릴 부분에서 선택적으로 치환된, 아릴, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬, 아릴-아미노 또는 아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노 (여기서, 아릴은 페닐로부터 선택되며;  $C_{3-14}$ 사이클로알킬, 아릴 및 아릴 부분 상의 선택적인 치환기는 1, 2, 3 또는 4개의 할로,  $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬 또는 카르복실 치환기로부터 선택됨); 또는, 헤테로아릴과 헤테로아릴 부분에서 선택적으로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- $C_{1-8}$ 알킬 (여기서, 헤테로아릴은 테트라졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되고, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상의 선택적인 치환기는 1, 2, 3 또는 4개의 할로,  $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬 또는 카르복실 치환기로부터 선택됨)으로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0075] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 사이클로프로필 또는 사이클로부틸로부터 선택되는 선택적으로 치환된  $C_{3-14}$ 사이클로알킬; 또는, 아릴 부분 상에 선택적으로 치환된, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬, 아릴-아미노 또는 아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노 (여기서, 아릴은 페닐로부터 선택되고;  $C_{3-14}$ 사이클로알킬과 아릴 부분 상의 선택적인 치환기는 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 할로- $C_{1-8}$ 알콕시 치환기로부터 선택됨); 또는, 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상에 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- $C_{1-8}$ 알킬 (여기서, 헤테로아릴은 테트라졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되고; 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상의 선택적인 치환기는 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 할로- $C_{1-8}$ 알콕시 치환기로부터 선택됨)로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0076] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 사이클로프로필 또는 사이클로부틸로부터 선택되는 선택적으로 치환된  $C_{3-14}$ 사이클로알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0077] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 아릴과 아릴 부분 상에 선택적으로 치환된, 아릴, 아릴- $C_{1-8}$ 알킬, 아릴-아미노 또는 아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노로부터 선택되고; 아릴이 페닐로부터 선택되고; 선택적인 치환기가 1, 2, 3 또는 4개의 할로,  $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬 또는 카르복실 치환기로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0078] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 아릴 부분 상에 선택적으로 치환된 아릴- $C_{1-8}$ 알킬, 아릴-아미노 또는 아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노로부터 선택되며; 아릴이 페닐로부터 선택되고; 및 선택적인 치환기가 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 할로- $C_{1-8}$ 알콕시 치환기로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0079] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 헤테로아릴과 헤테로아릴 부분 상에 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- $C_{1-8}$ 알킬로부터 선택되고; 헤테로아릴이 테트라졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되고; 및 선택적인 치환기가 1, 2, 3 또는 4개의 할로,  $C_{1-8}$ 알킬, 할로- $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬 또는 카르복실 치환기로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0080] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 헤테로아릴과 헤테로아릴 부분 상에 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- $C_{1-8}$ 알킬로부터 선택되고; 헤테로아릴이 테트라졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되고; 및 선택적인 치환기가 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 할로- $C_{1-8}$ 알콕시 치환기로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0081] 다른 구현예는,  $R_5$ 가 독립적으로 헤테로아릴과 헤테로아릴 부분 상에 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로

아릴-C<sub>1-8</sub>알킬로부터 선택되고; 헤테로아릴이 2H-테트라졸-2-일, 테트라졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되고; 및 선택적인 치환기가 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시 치환기로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0082]

다른 구현예는, R<sub>6</sub>가 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>2-8</sub>알키닐, 포르밀, 포르밀-옥시, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-티오, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬-티오, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐, 아미노-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-카르보닐, 아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 하이드록실-이미노-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알킬-설포닐, B(OR<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>3-14</sub>사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고; C<sub>3-14</sub>사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴이 각각 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 C<sub>1-8</sub>알킬 치환기로 치환된, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0083]

다른 구현예는, R<sub>6</sub>가 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>2-8</sub>알키닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-C<sub>2-8</sub>알키닐, 카르복실, 포르밀, 포르밀-옥시, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-티오, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬-티오, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-옥시, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-옥시-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 아미노-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-카르보닐, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 이미노-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-이미노-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시-이미노-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알킬-설포닐, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬-설포닐, 아미노-설포닐, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-설포닐, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-설포닐 또는 B(OR<sub>8</sub>)<sub>2</sub>로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0084]

다른 구현예는, R<sub>6</sub>가 독립적으로 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C<sub>1-8</sub>알킬, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알콕시, 할로-C<sub>1-8</sub>알콕시, C<sub>2-8</sub>알케닐, C<sub>2-8</sub>알키닐, 포르밀, 포르밀-옥시, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-티오, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬-티오, 아미노, C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐, 아미노-카르보닐, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-카르보닐, 아미노-C<sub>1-8</sub>알킬, (C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노, 하이드록실-이미노-C<sub>1-8</sub>알킬, C<sub>1-8</sub>알킬-설포닐, C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-설포닐 또는 B(OR<sub>8</sub>)<sub>2</sub>로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0085]

다른 구현예는, R<sub>6</sub>가 독립적으로 C<sub>3-14</sub>사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고; C<sub>3-14</sub>사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴이 각각 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는 C<sub>1-8</sub>알킬 치환기로 치환된, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0086]

다른 구현예는, R<sub>6</sub>가 독립적으로 C<sub>3-14</sub>사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되고; C<sub>3-14</sub>사이클로알킬과 헤테로사이클릴이 각각 선택적으로 2개의 C<sub>1-8</sub>알킬 치환기로 치환된, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0087]

다른 구현예는, R<sub>6</sub>인 선택적으로 치환된 C<sub>3-14</sub>사이클로알킬은 사이클로프로필로부터 선택되고; 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이 모르폴리닐 또는 1,3,2-다이옥사보롤라닐로부터 선택되고; 선택적으로 치환된 아릴이 페닐로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 1H-피라졸릴로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0088]

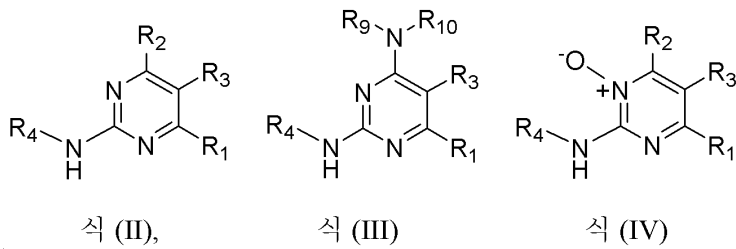
다른 구현예는, R<sub>6</sub>인 선택적으로 치환된 C<sub>3-14</sub>사이클로알킬이 사이클로프로필로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

- [0089] 다른 구현예는,  $R_6$ 인 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이 모르폴리닐 또는 1,3,2-다이옥사보롤라닐로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0090] 다른 구현예는,  $R_6$ 인 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이 모르폴린-4-일 또는 1,3,2-다이옥사보롤란-2-일로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0091] 다른 구현예는,  $R_6$ 인 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는  $C_{1-8}$ 알킬 치환기로 선택적으로 치환된 1,3,2-다이옥사보롤라닐인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0092] 다른 구현예는,  $R_6$ 인 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴이 1, 2, 3 또는 4개의 할로 또는  $C_{1-8}$ 알킬 치환기로 선택적으로 치환된 1,3,2-다이옥사보롤란-2-일인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0093] 다른 구현예는,  $R_6$ 인 선택적으로 치환된 아릴이 페닐로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0094] 다른 구현예는,  $R_6$ 인 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 1H-피라졸릴로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0095] 다른 구현예는,  $R_6$ 인 선택적으로 치환된 헤테로아릴이 1H-피라졸-1-일로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0096] 다른 구현예는,  $R_7$ 이 하이드록시인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0097] 다른 구현예는,  $R_7$ 이  $(C_{1-8}알콕시)_n$ 이고;  $n$ 이 1 - 5의 정수인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0098] 다른 구현예는,  $R_8$ 이 수소인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0099] 다른 구현예는,  $R_8$ 이  $C_{1-8}$ 알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0100] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 식 (I)의 화합물의 유리 산, 유리 염기, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접체, 다형체, 동위 이성질체, 입체 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 호변 이성질체로부터 선택되는, 이의 형태를 포함한다.
- [0101] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 또는 다형체로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0102] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접체, 다형체, 동위 이성질체, 입체 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 호변 이성질체로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0103] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 수화물 또는 다형체로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0104] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 유리 산, 유리 염기, 수화물, 용매화물 또는 다형체로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0105] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0106] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 유리 산, 유리 염기 또는 염으로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0107] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 유리 산 또는 유리 염기로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0108] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 염으로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0109] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 이의 다형체로부터 선택되는, 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.
- [0110] 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.



[0111] 다른 구현에는, 식 (I)의 화합물, 또는 분리된 것인 식 (I)의 화합물의 형태를 포함한다.

[0112] 다른 구현에는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함하며, 여기서 이 화합물은 식 (II)의 화합물, 식 (III)의 화합물 또는 식 (IV)의 화합물, 또는 이들의 염이다:



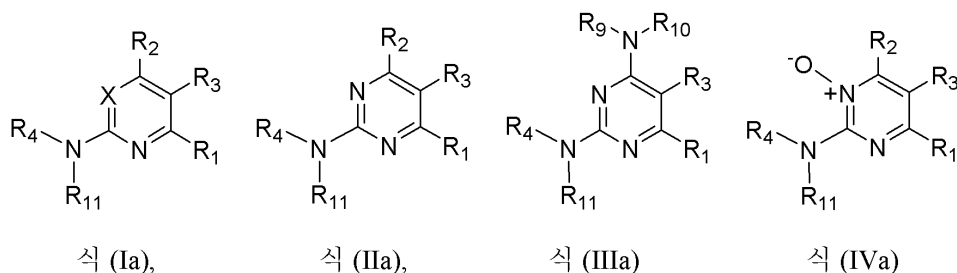
[0113]

[0114] 상기 식에서,

[0115]  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 각각 독립적으로 수소, 하이드록실,  $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐, 아미노-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐, 아미노-설포닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설포닐,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-설포닐 또는  $P(O)(R_7)_2$ 이다.

[0116] 다른 구현에는,  $R_9$ 과  $R_{10}$  중 하나가 수소이고; 다른 하나가 하이드록시,  $C_{1-8}$ 알킬, 하이드록실- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬,  $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐, 아미노-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-카르보닐,  $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐, 아미노-설포닐,  $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설포닐,  $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-설포닐 또는  $P(O)(R_7)_2$ 인, 식 (III)의 화합물을 포함한다.

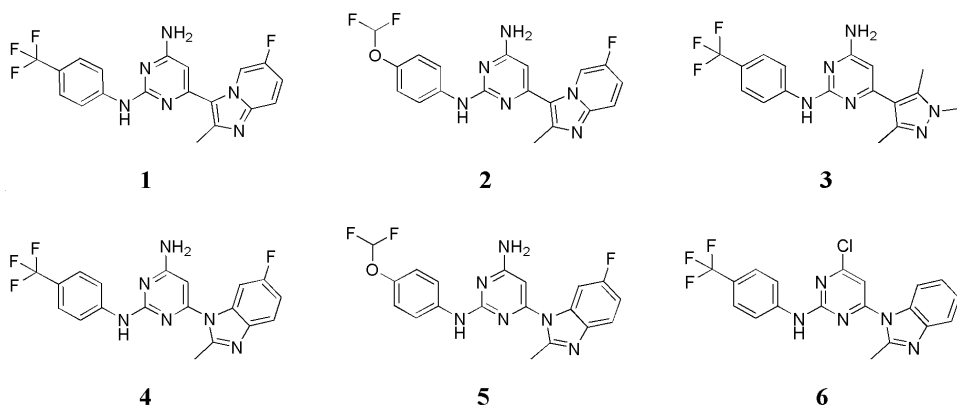
[0117] 다른 구현에는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함하며, 이 화합물은 식 (Ia), 식 (IIa), 식 (IIIa) 또는 식 (IVa)의 화합물, 또는 이들의 염이다:



[0118]

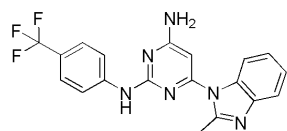
[0119] 상기 식에서,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  또는  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 중수소이다.

[0120] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되며, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접체, 다형체, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택된다:

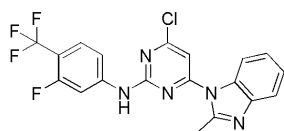


[0121]

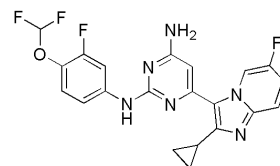
[0122]



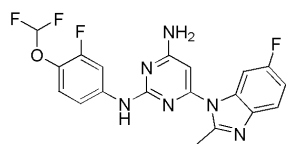
7



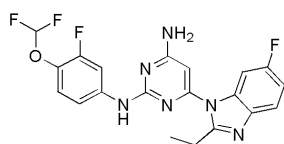
8



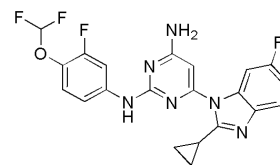
9



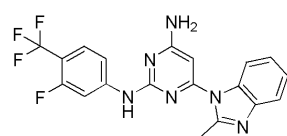
10



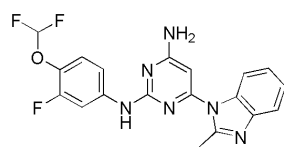
11



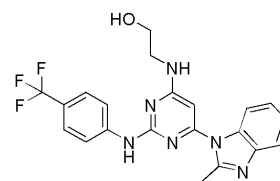
12



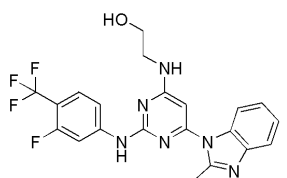
13



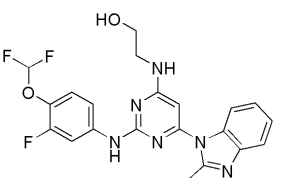
14



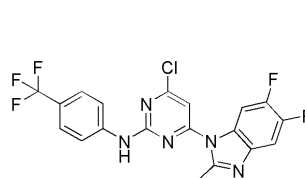
15



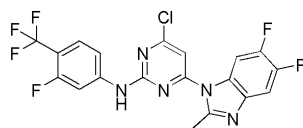
16



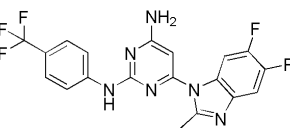
17



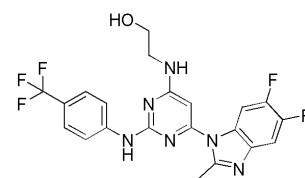
18



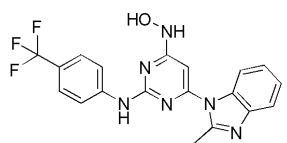
19



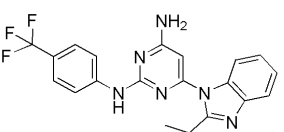
20



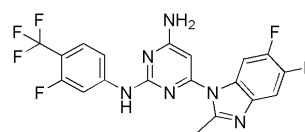
21



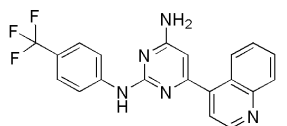
22



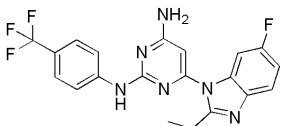
23



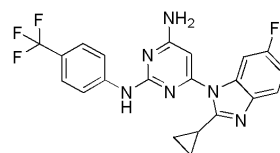
24



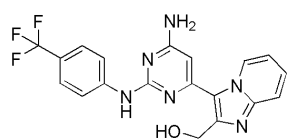
25



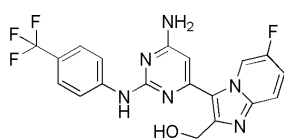
26



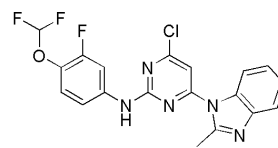
27



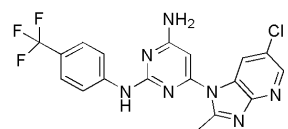
28



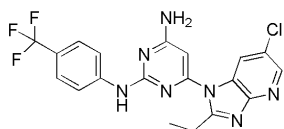
29



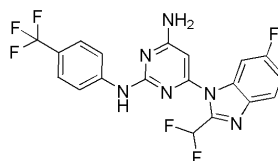
30



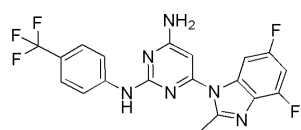
31



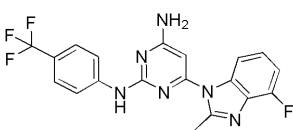
32



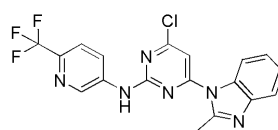
33



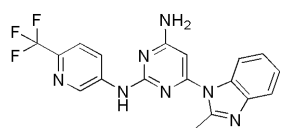
34



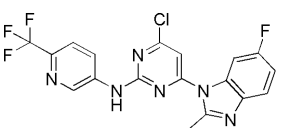
35



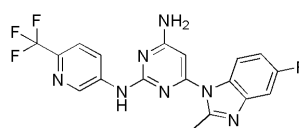
36



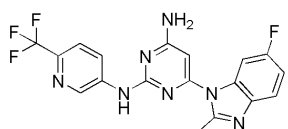
37



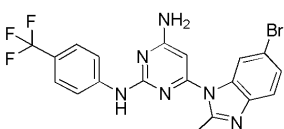
38



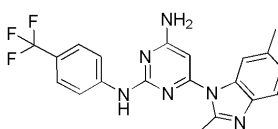
39



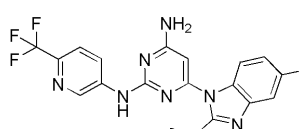
40



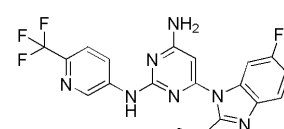
41



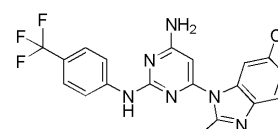
42



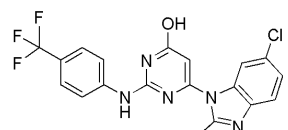
43



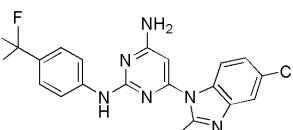
44



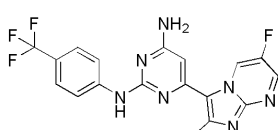
45



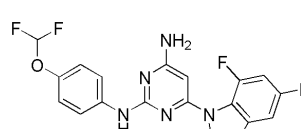
46



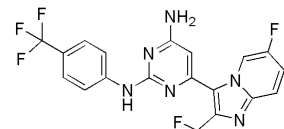
47



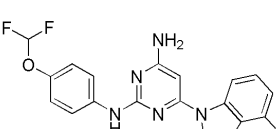
48



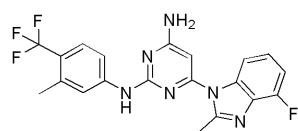
49



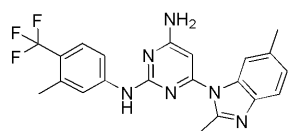
50



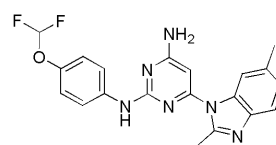
51



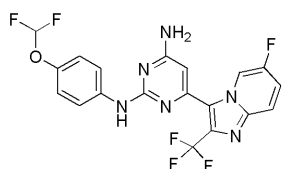
52



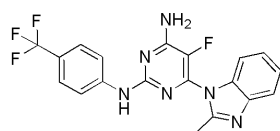
53



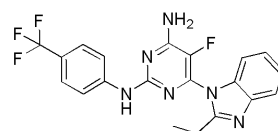
54



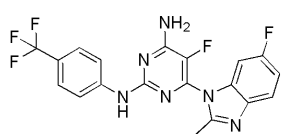
55



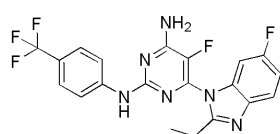
56



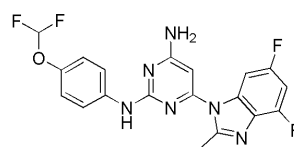
57



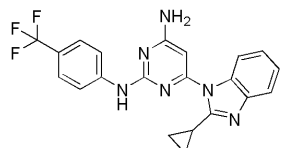
58



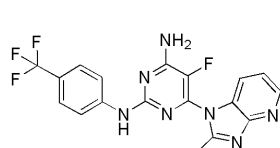
59



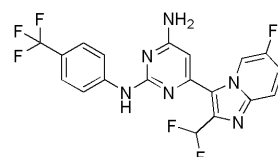
60



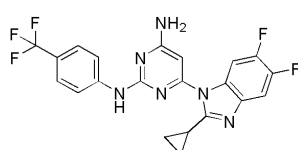
61



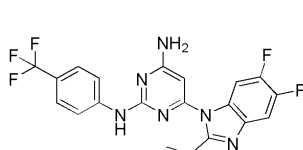
62



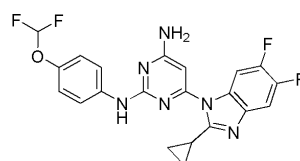
63



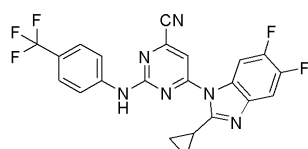
64



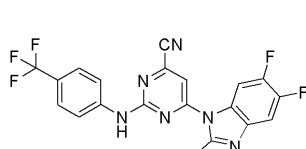
65



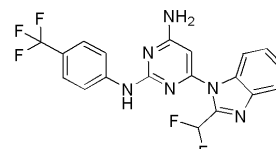
66



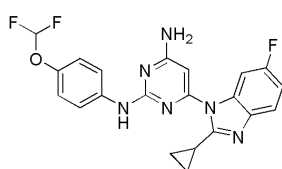
67



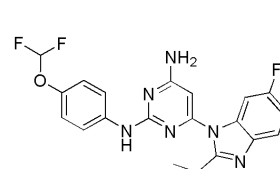
68



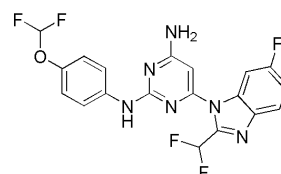
69



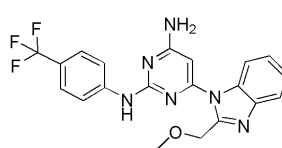
70



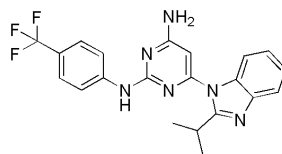
71



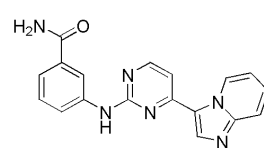
72



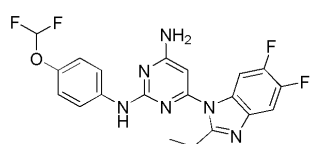
73



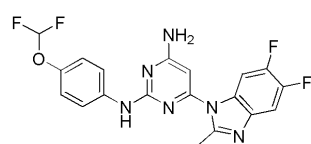
74



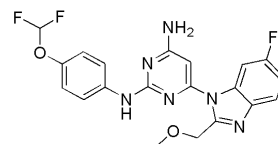
75



76

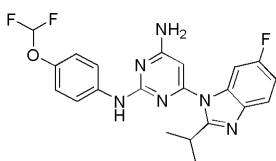


77

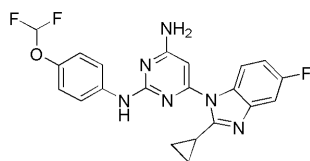


78

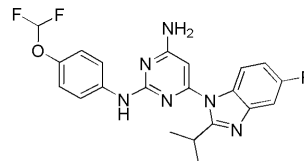
[0144]



79

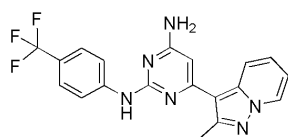


80

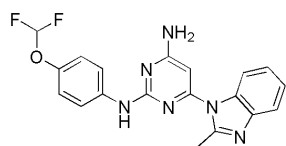


81

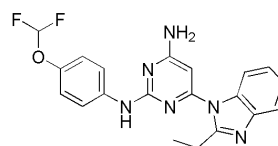
[0145]



82

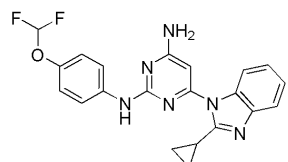


83

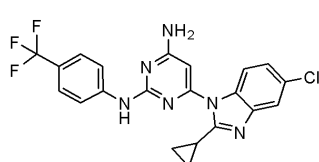


84

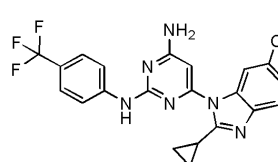
[0146]



85

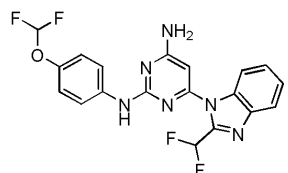


86

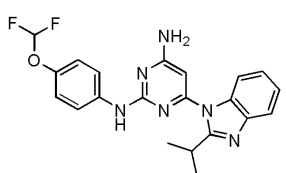


87

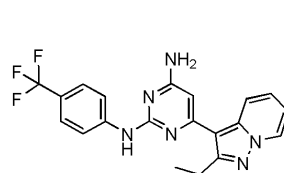
[0147]



88

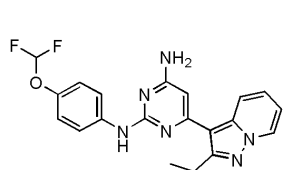


89

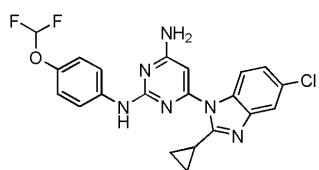


90

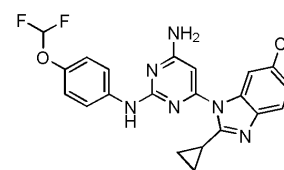
[0148]



91

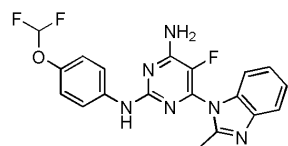


92

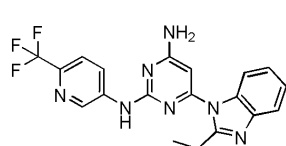


93

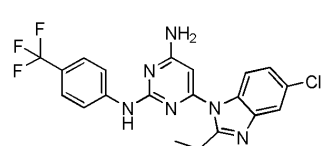
[0149]



94

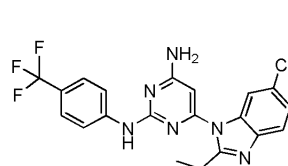


95

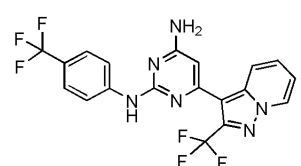


96

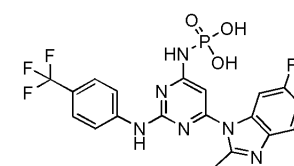
[0150]



97

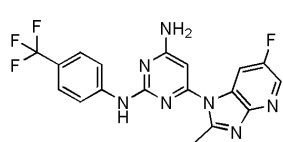


98

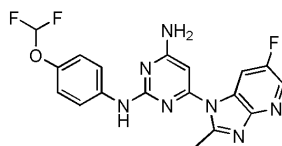


99

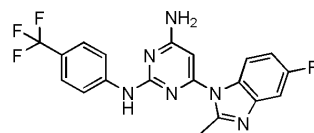
[0151]



100

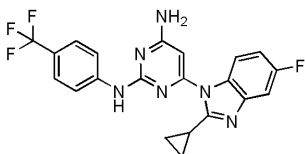


101

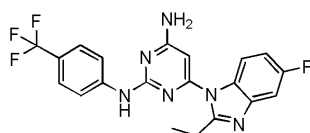


102

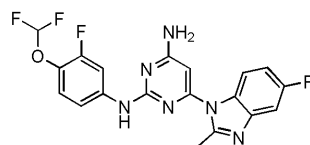
[0152]



103

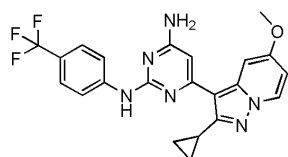


104

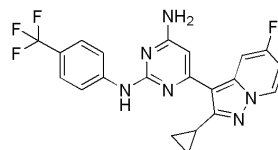


105

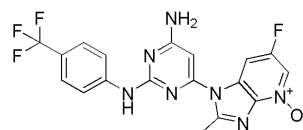
[0153]



106

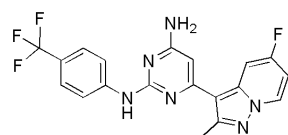


107

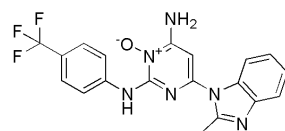


108

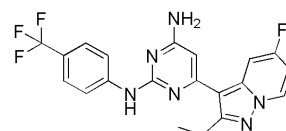
[0154]



109

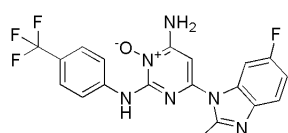


110

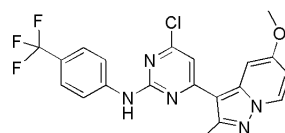


111

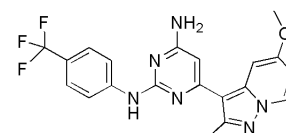
[0155]



112

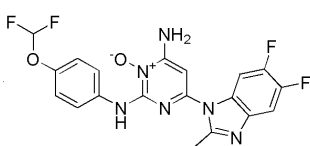


113

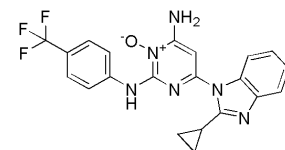


114

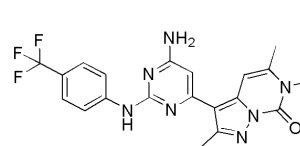
[0156]



115

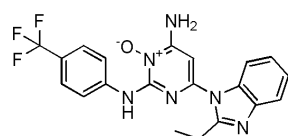


116

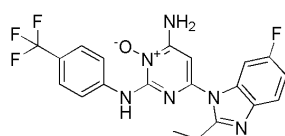


117

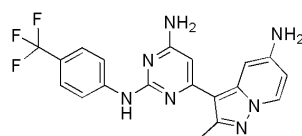
[0157]



118

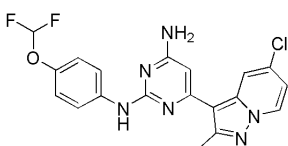


119

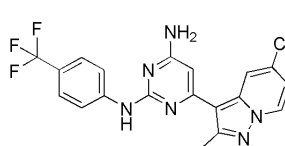


120

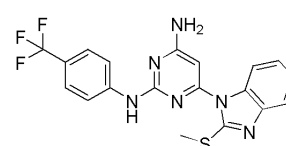
[0158]



121

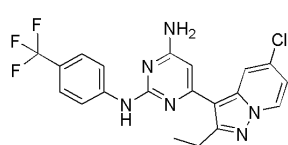


122

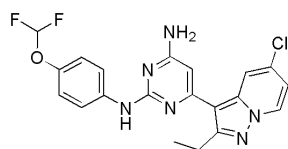


123

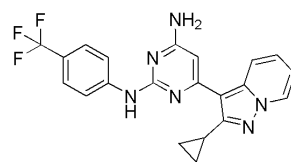
[0159]



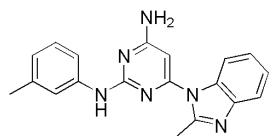
**124**



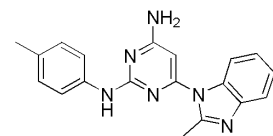
**125**



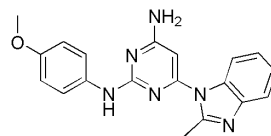
**126**



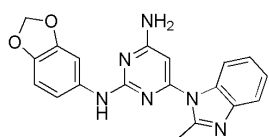
**127**



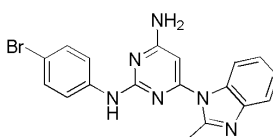
**128**



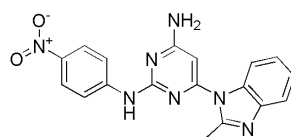
**129**



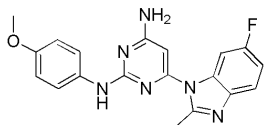
**130**



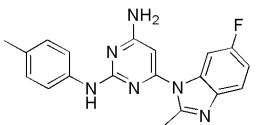
**131**



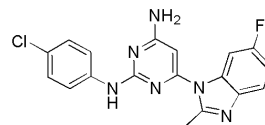
**132**



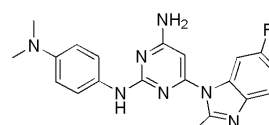
**133**



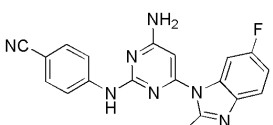
**134**



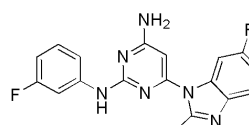
**135**



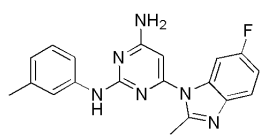
**136**



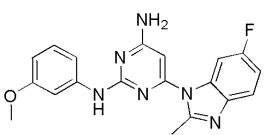
**137**



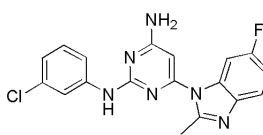
**138**



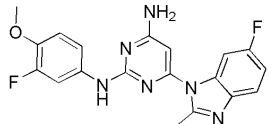
**139**



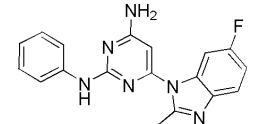
**140**



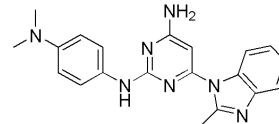
**141**



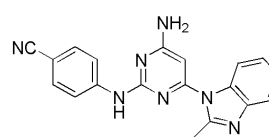
**142**



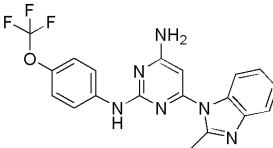
**143**



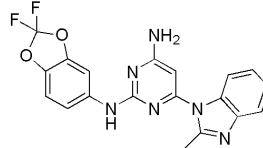
**144**



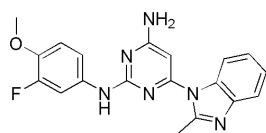
**145**



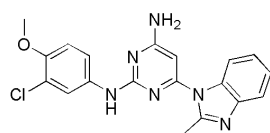
**146**



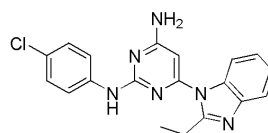
**147**



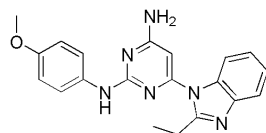
**148**



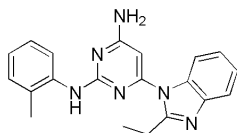
**149**



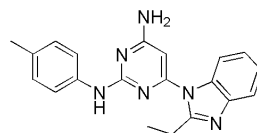
**150**



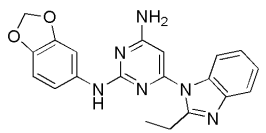
**151**



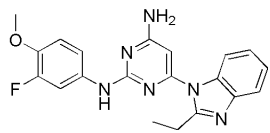
**152**



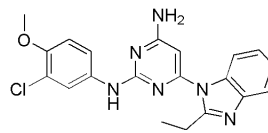
**153**



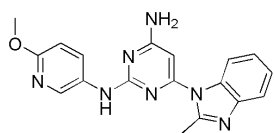
**154**



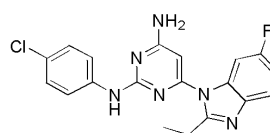
**155**



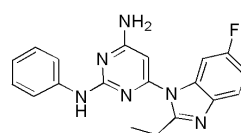
**156**



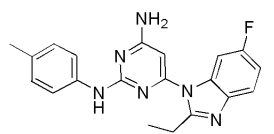
**157**



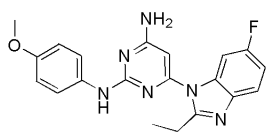
**158**



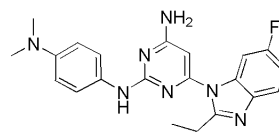
**159**



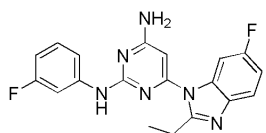
**160**



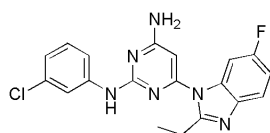
**161**



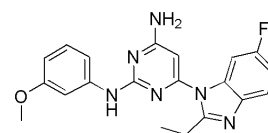
**162**



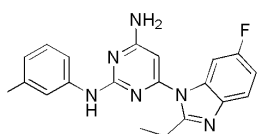
**163**



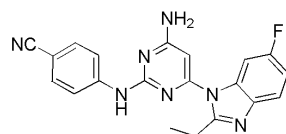
**164**



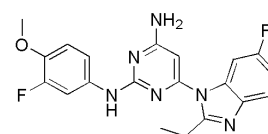
**165**



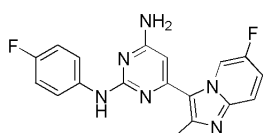
**166**



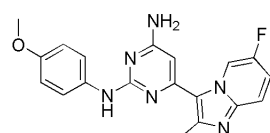
**167**



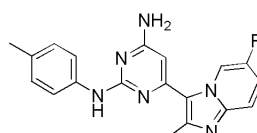
**168**



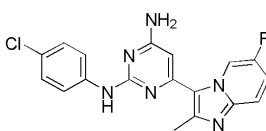
**169**



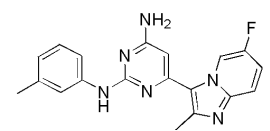
**170**



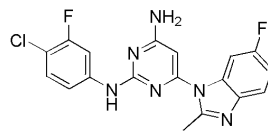
**171**



**172**

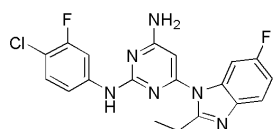


**173**

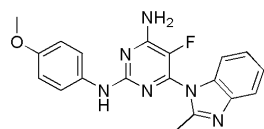


**174**

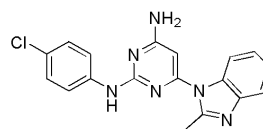




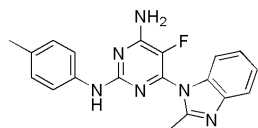
**175**



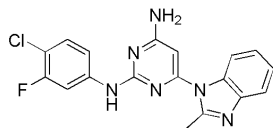
**176**



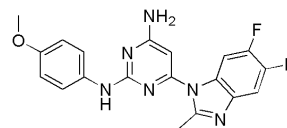
**177**



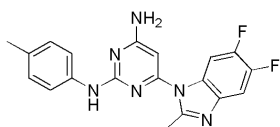
**178**



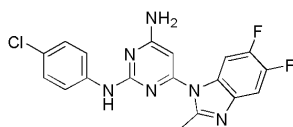
**179**



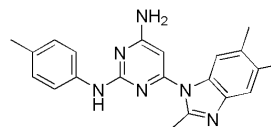
**180**



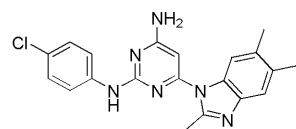
**181**



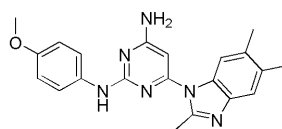
**182**



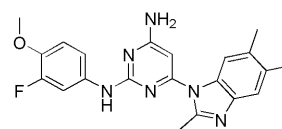
**183**



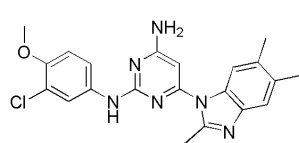
**184**



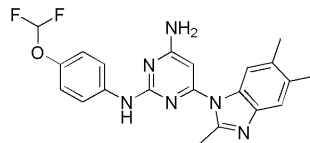
**185**



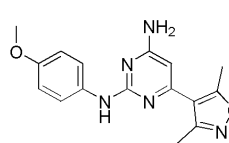
**186**



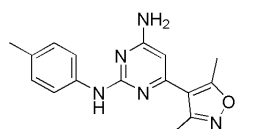
**187**



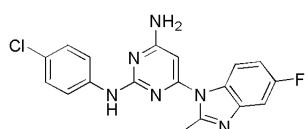
**188**



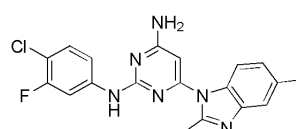
**189**



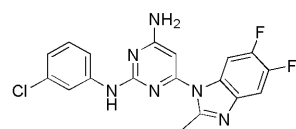
**190**



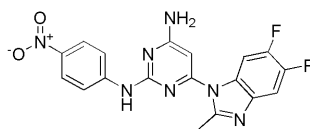
**191**



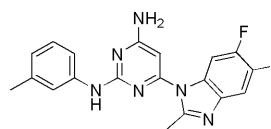
**192**



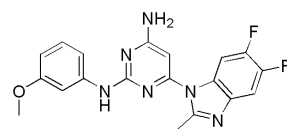
**193**



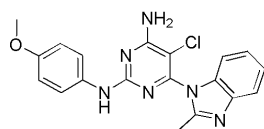
**194**



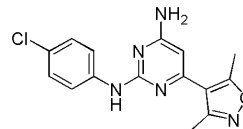
**195**



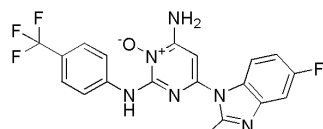
**196**



**197**



**198**



**199**

[0186]

식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되며, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접체, 다형체, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택된다:

표 1

[0187]

화합물	화합물명
1	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
2	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민
3	N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-다이아민
4	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
5	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
6	4-클로로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민
7	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
8	4-클로로-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-아민
9	6-(2-사이클로프로필-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-2,4-다이아민
10	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
11	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
12	6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-2,4-다이아민
13	N <sup>2</sup> -[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
14	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
15	2-{[6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]아미노}에탄올
16	2-{[2-{[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}에탄올
17	2-{[2-{[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]아미노}-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}에탄올
18	4-클로로-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민
19	4-클로로-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민
20	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
21	2-{[6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]아미노}에탄올
22	N <sup>4</sup> -하이드록시-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
23	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
24	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
25	6-(퀴놀린-4-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
26	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
27	6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
28	[3-(6-아미노-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]메탄올
29	[3-(6-아미노-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]메탄올
30	4-클로로-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-아민
31	6-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민

32	6-(6-클로로-2-에틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
33	6-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
34	6-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
35	6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
36	4-클로로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민
37	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민
38	4-클로로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민
39	6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민
40	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민
41	6-(6-브로모-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
42	6-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
43	6-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민
44	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민
45	6-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
46	6-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]피리미딘-4-올
47	6-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
48	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
49	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,7-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
50	6-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
51	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
52	6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
53	6-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
54	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
55	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민
56	5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
57	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
58	5-플루오로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
59	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
60	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
61	6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
62	5-플루오로-6-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
63	6-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
64	6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민

65	6-(2-에틸-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
66	6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
67	6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-카르보니트릴
68	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-카르보니트릴
69	6-[2-(다이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
70	6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
71	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
72	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민
73	6-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
74	6-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
75	3-{[4-(이미다졸[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노}벤즈아미드
76	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
77	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
78	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[6-플루오로-2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민
79	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[6-플루오로-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민
80	6-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
81	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[5-플루오로-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민
82	6-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
83	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
84	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
85	6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
86	6-(5-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
87	6-(6-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
88	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(다이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민
89	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민
90	6-(2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
91	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민
92	6-(5-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
93	6-(6-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
94	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
95	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민
96	6-(5-클로로-2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
97	6-(6-클로로-2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
98	N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-[2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민

99	[6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]포스포르아미드산
100	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
101	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
102	6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
103	6-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
104	6-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
105	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
106	6-(2-사이클로프로필-5-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
107	6-(2-사이클로프로필-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
108	6-(6-플루오로-2-메틸-4-옥시도-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
109	6-(5-플루오로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
110	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드
111	6-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
112	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드
113	4-클로로-6-(5-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민
114	6-(5-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
115	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드
116	6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드
117	3-(6-아미노-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)-2,5,6-트리메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-7(6H)-온
118	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드
119	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드
120	6-(5-아미노-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
121	6-(5-클로로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
122	6-(5-클로로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
123	6-[2-(메틸설파닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
124	6-(5-클로로-2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
125	6-(5-클로로-2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
126	6-(2-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
127	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
128	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
129	N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
130	N <sup>2</sup> -(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
131	N <sup>2</sup> -(4-브로모페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
132	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-니트로페닐)피리미딘-2,4-다이아민

133	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
134	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
135	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
136	N <sup>2</sup> -[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
137	4-([4-아미노-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노)벤조니트릴
138	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-플루오로페닐)피리미딘-2,4-다이아민
139	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
140	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
141	N <sup>2</sup> -(3-클로로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
142	N <sup>2</sup> -(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
143	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -페닐피리미딘-2,4-다이아민
144	N <sup>2</sup> -[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
145	4-([4-아미노-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노)벤조니트릴
146	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민
147	N <sup>2</sup> -(2,2-다이플루오로-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
148	N <sup>2</sup> -(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
149	N <sup>2</sup> -(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
150	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
151	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
152	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(2-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
153	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
154	N <sup>2</sup> -(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
155	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
156	N <sup>2</sup> -(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
157	N <sup>2</sup> -(6-메톡시피리딘-3-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
158	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
159	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -페닐피리미딘-2,4-다이아민
160	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
161	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
162	N <sup>2</sup> -[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
163	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-플루오로페닐)피리미딘-2,4-다이아민
164	N <sup>2</sup> -(3-클로로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
165	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
166	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
167	4-([4-아미노-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노)벤조니트릴
168	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
169	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -(4-플루오로페닐)피리미딘-2,4-다이아민
170	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
171	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
172	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민
173	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
174	N <sup>2</sup> -(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
175	N <sup>2</sup> -(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
176	5-플루오로-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
177	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민

178	5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
179	N <sup>2</sup> -(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
180	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
181	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
182	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
183	N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
184	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
185	N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
186	N <sup>2</sup> -(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
187	N <sup>2</sup> -(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
188	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
189	6-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
190	6-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
191	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
192	N <sup>2</sup> -(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
193	N <sup>2</sup> -(3-클로로페닐)-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
194	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-니트로페닐)피리미딘-2,4-다이아민
195	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민
196	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민
197	5-클로로-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민
198	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)피리미딘-2,4-다이아민; 및
199	6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드

[0188]

식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되며, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리 산, 유리 염기, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접체, 다형체, 동위 이성질체, 입체 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 호변 이성질체로부터 선택된다:

표 2

[0189]

화합물	화합물명
4a	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 메탄설포네이트
7a	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 하이드로클로라이드
7b	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 메탄설포네이트
7c	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 하이드로클로라이드
7d	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 하이드로브로마이드
7e	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 설페이트 (2:1); 및,
99a	다이소염 [6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]포스포르아미데이트;

[0190]

용어

[0191]

상기에서 사용되고 본 상세한 설명 전체에 사용되는 화학 용어들은, 구체적으로 달리 명시되지 않은 한, 당해

기술 분야의 당업자라면 아래 기술된 의미를 가지는 것으로 이해할 것이다.

- [0192] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬"은, 비-제한적인 예로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함하여, 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소 원자 1 - 8개를 가진 포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예들에서,  $C_{1-8}$ 알킬은  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알킬 등을 포함한다.  $C_{1-8}$ 알킬 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0193] 본원에서, 용어 " $C_{2-8}$ 알케닐"은, 비-제한적인 예로, 에테닐, 알릴, 프로페닐 등을 포함하여, 탄소-탄소 이중 결합이 하나 이상인 직쇄 또는 분지쇄 구조의 2 - 8개의 탄소 원자를 가진 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예들에서,  $C_{2-8}$ 알케닐은  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-4}$ 알케닐 등을 포함한다.  $C_{2-8}$ 알케닐 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0194] 본원에서, 용어 " $C_{2-8}$ 알키닐"은, 비-제한적인 예로, 에티닐, 프로피닐 등을 포함하여, 탄소-탄소 삼중 결합이 하나 이상인 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소 원자 2 - 8개를 가진 부분 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예들에서,  $C_{2-8}$ 알키닐은  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{2-4}$ 알키닐 등을 포함한다.  $C_{2-8}$ 알키닐 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0195] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시"는, 비-제한적인 예로, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, n-헥소키 등을 포함하여, 식 -O- $C_{1-8}$ 알킬의 직쇄 또는 분지쇄 구조를 가지는 탄소 원자 1- 8개로 이루어진 포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예들에서,  $C_{1-8}$ 알콕시는  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-4}$ 알콕시 등을 포함한다.  $C_{1-8}$ 알콕시 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0196] 본원에서, 용어 " $C_{3-14}$ 사이클로알킬"은, 비-제한적인 예로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1H-인다닐, 인데닐, 2,3-다이하이드로-1H-인데닐, 테트라하이드로-나프탈레닐 등을 포함하여, 단환식, 이환식 또는 다환식의 포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예들에서,  $C_{3-14}$ 사이클로알킬은  $C_{3-8}$ 사이클로알킬,  $C_{5-8}$ 사이클로알킬,  $C_{3-10}$ 사이클로알킬 등을 포함한다.  $C_{3-14}$ 사이클로알킬 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0197] 본원에서, 용어 "아릴"은, 비-제한적인 예로, 페닐, 나프틸 (나프탈레닐이라고도 함), 안트라세닐, 플루오레닐, 아줄레닐, 펜안트레닐 등을 포함하여, 단환식, 이환식 또는 다환식의 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0198] 본원에서, 용어 "헤테로아릴"은, 비-제한적인 예로, 푸라닐, 티에닐 (티오펜일로도 지칭됨), 피롤릴, 피라졸릴 (1H-피라졸릴으로도 지칭됨), 이미다졸릴 (1H-이미다졸릴으로도 지칭됨), 이속사졸릴 (1,2-옥사졸릴으로도 지칭됨), 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다이하졸릴, 티아다이하졸릴, 테트라졸릴, 피라닐, 티오피라닐, 피리디닐 (피리딜으로도 지칭됨), 피리미디닐, 피라지닐, 피라다지닐, 트리아지닐, 인돌릴 (1H-인돌릴로도 지칭됨), 아자인돌릴, 인다졸릴 (2H-인다졸릴로도 지칭됨), 아자인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴 (1H-벤즈이미다졸릴로도 지칭됨), 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-c]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐, 9H-퓨리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 아크리디닐 등과 이들의 관련 상동체 (homolog) 및 위치 이성질체 (regioisomer)를 포함하여, 구조 안정성 측면에서 허용되는 경우, 하나 이상의 탄소 원자 고리 멤버가 O, S 또는 N 원자와 같은 하나 이상의 이종원자로 치환된, 단환식, 이환식 또는 다환식의 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 탄소 또는 질소 원자 상에서 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0199] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴"은, 비-제한적인 예로, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 다이하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 다이하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 다이하이드로피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 다이하이드로이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 트리아졸리닐, 트리아졸리디닐, 옥사다이하졸리닐, 옥사다이하졸리디닐, 티아다이하졸리닐, 티아다이하졸리디닐, 테트라



졸리닐, 테트라졸리디닐, 1,3-다이옥솔라닐, 다이하이드로-2H-피라닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 다이하이드로-피리디닐, 테트라하이드로-피리디닐, 다이하이드로-피리미디닐, 테트라하이드로-피리미디닐, 다이하이드로-피라지닐, 테트라하이드로-피라지닐, 다이하이드로-피리다지닐, 테트라하이드로-피리다지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 다이하이드로-트리아지닐, 테트라하이드로-트리아지닐, 헥사하이드로-트리아지닐, 1,4-다이아제파닐, 다이하이드로-인돌릴, 인돌리닐, 테트라하이드로-인돌릴, 다이하이드로-인다졸릴, 테트라하이드로-인다졸릴, 다이하이드로-이소인돌릴, 다이하이드로-벤조푸라닐, 테트라하이드로-벤조푸라닐, 다이하이드로-벤조티에닐, 테트라하이드로-벤조티에닐, 다이하이드로-벤조이미다졸릴, 테트라하이드로-벤조이미다졸릴, 다이하이드로-벤조옥사졸릴, 테트라하이드로-벤조옥사졸릴, 다이하이드로-벤조옥사지닐, 테트라하이드로-벤조옥사지닐, 벤조[1,3]다이옥솔릴 (1,3-벤조다이옥솔릴으로도 지칭됨), 벤조[1,4]다이옥사닐 (1,4-벤조다이옥사닐 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐으로도 지칭됨), 벤조[1,4]다이옥시닐 (1,4-벤조다이옥시닐으로도 지칭됨), 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 다이하이드로-퓨리닐, 테트라하이드로-퓨리닐, 다이하이드로-퀴놀리닐, 테트라하이드로-퀴놀리닐, 다이하이드로-이소퀴놀리닐, 테트라하이드로-이소퀴놀리닐, 다이하이드로-퀴나졸리닐, 테트라하이드로-퀴나졸리닐, 다이하이드로-퀴녹살리닐, 테트라하이드로-퀴녹살리닐 등과 이들의 관련 상동체를 포함하여, 구조 안정성 측면에서 허용되는 경우, 하나 이상의 탄소 원자 고리 멤버가 O, S 또는 N 원자와 같은 이종원자로 치환된, 단환식, 이환식 또는 다환식의 포화 또는 부분 불포화된 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 탄소 또는 질소 원자 상에서 선택적으로 치환될 수 있다.

[0200] 본원에서, 용어 " $B(OR_8)_2$ "는,  $R_8$ 이 수소인 경우 식:  $-B[(-OH)(-OH)]$ 의 라디칼;  $R_8$ 이 독립적으로 수소 또는  $C_{1-8}$ 알킬인 경우  $-B[(-OH)(-O-C_{1-8}알킬)]$ ;  $R_8$ 이  $C_{1-8}$ 알킬인 경우  $-B[(-O-C_{1-8}알킬)(-O-C_{1-8}알킬)]$ ; 또는  $C_{1-8}$ 알킬이 선택적으로 결합된 산소 원자와 함께 헤테로사이클릴 고리를 형성하는 경우 헤테로사이클릴 고리 시스템을 지칭한다.

[0201] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0202] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{1-8}$ 알킬-아미노"는 식:  $-NH-C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0203] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{2-8}$ 알케닐"은 식:  $-C_{2-8}알케닐-O-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0204] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시- $C_{2-8}$ 알키닐"은 식:  $-C_{2-8}알키닐-O-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0205] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐"은 식:  $-C(O)-O-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0206] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}알킬-C(O)-O-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0207] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노"는 식:  $-NH-C(O)-O-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0208] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시-카르보닐-아미노- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}알킬-NH-C(O)-O-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0209] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알콕시-이미노- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}알킬(=N-O-C_{1-8}알킬)$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0210] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-아미노"는 식:  $-NH-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0211] 본원에서, 용어 " $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노"는 식:  $-N(C_{1-8}알킬)_2$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0212] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0213] 본원에서, 용어 " $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노- $C_{1-8}알킬$ "은 식:  $-C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)_2$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0214] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-아미노- $C_{1-8}$ 알킬-아미노"는 식:  $-NH-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.


[0215] 본원에서, 용어 " $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노- $C_{1-8}알킬-아미노$ "는 식:  $-NH-C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)_2$ 의 라디칼을 지칭한다.


[0216] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐"은 식:  $-C(O)-NH-C_{1-8}알킬$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0217] 본원에서, 용어 " $(C_{1-8}알킬)_2$ -아미노-카르보닐"은 식:  $-C(O)-N(C_{1-8}알킬)_2$ 의 라디칼을 지칭한다.

- [0218] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-아미노-카르보닐-아미노"는 식:  $-NH-C(O)-NH-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0219] 본원에서, 용어 " $(C_{1-8}$ 알킬) $_2$ -아미노-카르보닐-아미노"는 식:  $-NH-C(O)-N(C_{1-8}$ 알킬) $_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0220] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설폰닐"은 식:  $-SO_2-NH-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0221] 본원에서, 용어 " $(C_{1-8}$ 알킬) $_2$ -아미노-설폰닐"은 식:  $-SO_2-N(C_{1-8}$ 알킬) $_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0222] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-아미노-설폰닐-아미노"는 식:  $-NH-SO_2-NH-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0223] 본원에서, 용어 " $(C_{1-8}$ 알킬) $_2$ -아미노-설폰닐-아미노"는 식:  $-NH-SO_2-N(C_{1-8}$ 알킬) $_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0224] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐"은 식:  $-C(O)-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0225] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-아미노"는 식:  $-NH-C(O)-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0226] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-아미노- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}$ 알킬- $C(O)-NH-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0227] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시"는 식:  $-O-C(O)-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0228] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-카르보닐-옥시- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}$ 알킬- $O-C(O)-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0229] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-설폰닐"은 식:  $-SO_2-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0230] 본원에서, 용어 " $C_{1-8}$ 알킬-티오"는 식:  $-S-C_{1-8}$ 알킬의 라디칼을 지칭한다.
- [0231] 본원에서, 용어 "아미노"는 식:  $-NH_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0232] 본원에서, 용어 "아미노- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}$ 알킬- $NH_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0233] 본원에서, 용어 "아미노- $C_{1-8}$ 알킬-아미노"는 식:  $-NH-C_{1-8}$ 알킬- $NH_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0234] 본원에서, 용어 "아미노-카르보닐"은 식:  $-C(O)-NH_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0235] 본원에서, 용어 "아미노-카르보닐-아미노"는 식:  $-NH-C(O)-NH_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0236] 본원에서, 용어 "아미노-설폰닐"은 식:  $-SO_2-NH_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0237] 본원에서, 용어 "아미노-설폰닐-아미노"는 식:  $-NH-SO_2-NH_2$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0238] 본원에서, 용어 "아릴- $C_{1-8}$ 알킬"은 식:  $-C_{1-8}$ 알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.
- [0239] 본원에서, 용어 "아릴- $C_{1-8}$ 알킬-아미노"는 식:  $-NH-C_{1-8}$ 알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.
- [0240] 본원에서, 용어 "아릴-아미노"는 식:  $-NH$ -아릴의 라디칼을 지칭한다.
- [0241] 본원에서, 용어 "카르복시"는 식:  $-COOH$ ,  $-C(O)OH$  또는  $-CO_2H$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0242] 본원에서, 용어 "포르밀"은 식:  $-C(O)-H$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0243] 본원에서, 용어 "포르밀-옥시"는 식:  $-O-C(O)-H$ 의 라디칼을 지칭한다.
- [0244] 본원에서, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도 등의 할로젠 원자 라디칼을 지칭한다.
- [0245] 본원에서, 용어 "할로- $C_{1-8}$ 알콕시"는,  $C_{1-8}$ 알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로젠 원자로 일부 또는 모두 치환될 수 있는, 식:  $-O-C_{1-8}$ 알킬-할로의 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예들에서, 할로- $C_{1-8}$ 알콕시는 할로- $C_{1-6}$ 알콕시, 할로- $C_{1-4}$ 알콕시 등의 라디칼을 지칭한다.

- [0246] 본원에서, 용어 "할로-C<sub>1-8</sub>알콕시-카르보닐"은 식: -C(O)-O-C<sub>1-8</sub>알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.
- [0247] 본원에서, 용어 "할로-C<sub>1-8</sub>알킬"은, C<sub>1-8</sub>알킬이 이용가능한 원자들에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 일부 또는 모두 치환될 수 있는, 식: -C<sub>1-8</sub>알킬-할로의 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예들에서, 할로-C<sub>1-8</sub>알킬은 할로-C<sub>1-6</sub>알킬, 할로-C<sub>1-4</sub>알킬 등을 포함한다.
- [0248] 본원에서, 용어 "할로-C<sub>1-8</sub>알킬-카르보닐"은 식: -C(O)-C<sub>1-8</sub>알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.
- [0249] 본원에서, 용어 "할로-C<sub>1-8</sub>알킬-설포닐"은 식: -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-8</sub>알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.
- [0250] 본원에서, 용어 "할로-C<sub>1-8</sub>알킬-티오"는 식: -S-C<sub>1-8</sub>알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.
- [0251] 본원에서, 용어 "헤테로아릴-C<sub>1-8</sub>알킬"은 식: -C<sub>1-8</sub>알킬-헤테로아릴의 라디칼을 지칭한다.
- [0252] 본원에서, 용어 "하이드록실-C<sub>1-8</sub>알콕시"는, C<sub>1-8</sub>알킬이 이용가능한 원자들에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 모두 치환될 수 있는, 식: -O-C<sub>1-8</sub>알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.
- [0253] 본원에서, 용어 "하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬"은, C<sub>1-8</sub>알킬이 이용가능한 원자들에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 모두 치환될 수 있는, 식: -C<sub>1-8</sub>알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.
- [0254] 본원에서, 용어 "하이드록실-아미노"는 식: -NH-OH의 라디칼을 지칭한다.
- [0255] 본원에서, 용어 "하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노"는 식: -NH-C<sub>1-8</sub>알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.
- [0256] 본원에서, 용어 "하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬"은 식: -C<sub>1-8</sub>알킬-NH-C<sub>1-8</sub>알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.
- [0257] 본원에서, 용어 "하이드록실-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노-C<sub>1-8</sub>알킬-아미노"는 식: -NH-C<sub>1-8</sub>알킬-NH-C<sub>1-8</sub>알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.
- [0258] 본원에서, 용어 "하이드록실-이미노-C<sub>1-8</sub>알킬"은 식: -C<sub>1-8</sub>알킬(=N-OH)의 라디칼을 지칭한다.
- [0259] 본원에서, 용어 "이미노"는 식: =NH의 라디칼을 지칭한다.
- [0260] 본원에서, 용어 "이미노-C<sub>1-8</sub>알킬"은 식: -C<sub>1-8</sub>알킬(=NH)의 라디칼을 지칭한다.

[0261] 본원에서, 용어 "N-옥사이드"는 식: 의 모이어티를 지칭한다.

[0262] 본원에서, 용어 "옥소"는 식: 의 모이어티를 지칭한다.

[0263] 본원에서, 용어 "P(O)(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>-아미노"는, R<sub>7</sub>이 독립적으로 하이드록시 및 (C<sub>1-8</sub>알콕시)<sub>n</sub>이고, n이 1인 경우, 식: -NH-P(O)(-O-C<sub>1-8</sub>알킬)(OH); R<sub>7</sub>이 하이드록시인 경우, -NH-P(O)(OH)<sub>2</sub>; 또는 R<sub>7</sub>이 (C<sub>1-8</sub>알콕시)<sub>n</sub>이고, n이 1인 경우, -NH-P(O)(-O-C<sub>1-8</sub>알킬)<sub>2</sub>의 라디칼을 지칭한다.

[0264] 본원에서, 용어 "치환기"는 지정된 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환하는, 지정된 원자 위치에 결합된 코어 분자의 원자 상에서의 위치 변수 (positional variable)를 의미하나, 단, 결합 원자는 이용가능한 원자이거나 또는 공유(shared) 원자격을 초과하지 않으며, 치환의 결과로 안정적인 화합물이 형성된다. 따라서, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합으로 안정적인 화합물이 형성되는 경우에 허용가능하다. 임의의 탄소 원자 뿐만 아니라, 본원에 기술되거나 나타낸 바와 같이 충족되지 않는 것으로 보이는 원자격을 가지는 헤테로원자는, 기술되거나 확인되는 원자격을 충족시키는 충분한 수로 수소 원자(들)를 가지는 것으로 추정된다.

[0265] 본원에서, 용어 "등"은, 본원에 제시된 화학적 용어들에 대한 정의와 관련하여, 당해 기술 분야의 당업자가 예측할 수 있는 화학 구조들에서의 변형이, 비-제한적인 예로, 이성질체 (체인, 분지 또는 위치 구조 이성질체

(positional structural isomer)), 고리 시스템의 수화 (단환식, 이환식 또는 다환식 고리 구조체의 포화 또는 부분 불포화 포함) 및 안정한 화합물을 형성시키는 이용가능한 원자가로 허용가능한 한 그외 모든 변형을 포함하는 것을 의미한다.

[0266] 이러한 설명의 목적으로 식 (I)의 화합물에 대한 하나 이상의 치환 변수가 식 (I)의 화합물로 병합되는 작용기들을 포괄하는 경우, 기술된 화합물에서 임의의 위치 상에 나타나는 각각의 작용기는 독립적으로 선택될 수 있으며, 적절한 경우 독립적으로 및/또는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0267] 본원에서, 용어 "독립적으로 선택되는" 또는 "각각 선택되는"는, 코어 분자의 구조에 2개 이상 결합할 수 있으며 치환 패턴이 각각의 경우에 임의의 다른 경우의 패턴과는 독립적인, 치환기 리스트의 작용기 변수를 지칭한다. 아울러, 본원에 기술된 화합물에서 코어 구조에서의 일반적인 치환기 변수의 사용은, 일반적인 치환기를 특정 유형에 속하는 치환기 종들로 치환하는 것을 포함하는 것으로 이해되며, 예컨대 아릴은 페닐 또는 나프탈레닐 등으로 치환될 수 있으며, 이로써 제조되는 화합물은 본원에 기술된 화합물의 범위에 포함되는 것으로 이해된다.

[0268] 본원에서, 용어 "선택적으로 치환된"은 지정된 치환기 변수, 기, 라디칼 또는 모이어티가 그 유형의 범위를 표시하며, 코어 분자의 지정된 결합 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환하는 데 필요한 것으로 독립적으로 선택될 수 있음을 의미한다.

[0269] 본원에서, 용어 "안정한 화합물" 또는 "안정적인 구조"는, 반응 혼합물 및 이의 포물레이션으로부터 효과적인 치료 제제로 이용가능한 순도로 분리하기에 충분히 견고한 화합물을 의미한다.

[0270] 본원에서 사용되는 화합물 명칭은 ACD Labs의 ACD Labs Index Name 소프트웨어, 및/또는 CambridgeSoft의 ChemDraw Ultra 소프트웨어를 이용하여 입수하였다. 본원에 언급된 화합물 명칭이 도시된 구조와 모순되는 경우, 도시된 구조가 의도한 화합물을 정의하기 위해 사용되는 명칭 보다 우선할 것이다.

[0271] 화합물 형태

[0272] 본원에서, 용어 "식 (Ia)의 화합물," "식 (II)의 화합물," "식 (IIa)의 화합물," "식 (III)의 화합물," "식 (IIIa)의 화합물," "식 (IV)의 화합물" 또는 "식 (IVa)의 화합물"은, 본원에 정의된 바와 같이, 식 (I)의 화합물의 서브-유형 (sub-genus) 또는 이의 형태를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 다양한 서브-유형을 반복 기술하기보다는, "식 (I)의 화합물(들) 또는 이의 형태"라는 용어를 포괄적으로 사용하여, 식 (Ia)의 화합물 또는 이의 형태, 식 (II)의 화합물 또는 이의 형태, 식 (IIa)의 화합물 또는 이의 형태, 식 (III)의 화합물 또는 이의 형태, 식 (IIIa)의 화합물 또는 이의 형태, 식 (IV)의 화합물 또는 이의 형태, 또는 식 (IVa)의 화합물 또는 이의 형태를 각각 지칭하거나 또는 통칭한다. 즉, "식 (I)의 화합물"에 대한 구현예와 언급은 식 (Ia)의 화합물, 식 (II)의 화합물, 식 (IIa)의 화합물, 식 (III)의 화합물, 식 (IIIa)의 화합물, 식 (IV)의 화합물 또는 식 (IVa)의 화합물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0273] 본원에서, 용어 "형태 (form)"는 화합물의 유리 산, 유리 염기, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접체, 다형체, 동위 이성질체, 입체 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 호변 이성질체로부터 선택되는 식 (I)의 화합물을 의미한다.

[0274] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 염, 동위 이성질체, 입체 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 호변 이성질체로부터 선택된다.

[0275] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리 산, 동위 이성질체, 입체 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 호변 이성질체로부터 선택된다.

[0276] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리 염기, 동위 이성질체, 입체 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 호변 이성질체로부터 선택된다.

[0277] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리 산, 유리 염기 또는 염이다.

[0278] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 동위 이성질체이다.

[0279] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 입체 이성질체, 라세메이트, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체이다.

[0280] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 호변 이성질체이다.

- [0281] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 약제학적으로 허용가능한 형태이다.
- [0282] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 사용을 위해 분리된 것이다.
- [0283] 본원에서, 용어 "분리된 (isolated)"은, 본원에 기술되거나 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 분리, 분할 (separation) 또는 정제 공정 또는 공정들 (예, 크로마토그래피, 재결정화 등)에 따라, (예, 반응 혼합물로부터) 합성 공정으로부터 또는 천연 소스나 이의 조합으로부터 분리 및/또는 분할 및/또는 정제된 이후의, 본원에 언급되거나 당업자에게 잘 공지된 표준 분석 기법으로 특정화가 가능한 충분한 순도를 가지는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 물리적 상태를 의미한다.
- [0284] 본원에서, 용어 "보호된"은 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에서 작용기가 화합물의 반응시 작용기의 부적절한 부반응을 방지하도록 변형된 형태인 것을 의미한다. 적합한 보호기는 당해 기술 분야의 당업자 뿐만 아니라 예컨대 T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2007), Wiley, New York 등의 표준 문헌을 참조하여 알 수 있을 것이다.
- [0285] 또한, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 프로드럭 및 용매화물도 고려된다.
- [0286] 본원에서, 용어 "프로드럭"은, 식 (I)의 화합물의 관능기가, 생체내에서 변형되어 활성형이거나 또는 활성이 보다 높은 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 되는 형태 (예, 활성 또는 불활성 약물 전구체로서 작용함)로 존재하는 것을 의미한다. 변형은 예컨대 혈액, 간 및/또는 기타 장기와 조직에서의 가수분해 및/또는 대사에 의해서와 같이, 다양한 대사 (예, 대사성 및/또는 비-대사성 화학적 공정에 의해)에 의해 이루어질 수 있다. 프로드럭의 사용에 대한 논의는 V.J. Stella, *et. al.*, "Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Progrugs: Challenges and Rewards," American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007에 제공된다.
- [0287] 일 예로, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 카르복시산 작용기가 포함된 경우, 프로드럭은 산 기의 수소 원자가 알킬 등의 작용기로 치환됨으로써 형성되는 에스테르를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 알코올 작용기가 포함된 경우, 알코올 기의 수소 원자를 알킬 또는 카르보닐옥시 등의 작용기로 치환함으로써, 프로드럭을 만들 수 있다. 다른 예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 아민 작용기가 포함된 경우, 하나 이상의 아민 수소 원자를 알킬 또는 치환된 카르보닐 등의 작용기로 치환시켜, 프로드럭을 제조할 수 있다.
- [0288] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 약제학적으로 허용가능한 프로드럭으로는, 하기의 기 중 하나 이상으로 치환된 화합물을 포함한다: (예, 알킬로 추가로 치환된 카르복실레이트 에스테르를 유도하기 위해 사용되는 카르복시산을 통한) 카르복시산 에스테르, 설포네이트 에스테르, 아미노산 에스테르 또는 포스포네이트 에스테르 (예, 알킬로 추가적으로 치환되는포스포르아미데이트 모노-, 다이- 또는 트리포스페이트 에스테르를 유도하기 위해 사용되는 포스포르아미드산을 통한). 본원에 기술된 바와 같이, 당해 기술분야의 당업자는, 이러한 치환기들 중 하나 이상이 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 프로드럭으로서 제공하는 데 사용될 수 있음을 알고 있다.
- [0289] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 염을 형성할 수 있으며, 이 염은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 언급은, 달리 기술되지 않는 한, 이의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 이용되는 바와 같이, 용어 "염(들)"은 무기 산 및/또는 유기 산과 형성된 산성 염, 뿐만 아니라 무기 염기 및/또는 유기 염기와 형성된 염기성 염을 지칭한다. 또한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 염이 비-제한적인 예로 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 모이어티, 및 비-제한적인 예로 카르복시산과 같은 산성 모이어티 둘 다 포함하는 경우, 쯔비터이온 ("내부 (inner) 염")이 형성될 수 있으며, 본원에 사용되는 용어 "염(들)"에 포함된다.
- [0290] 본원에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(들)"은, 다른 염들도 유용하지만, 생물학적 활성을 가지고 있으며 포유류에게 사용하기에 안전하며 효과적인, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 염 (즉, 무독성의, 생리학적으로 허용가능함)을 의미한다. 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 염은, 예컨대, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 일정량, 예컨대 당량의 산 또는 염기와, 염을 석출시키는 매질 또는 수성 매질 등의 매질 중에서 반응시킨 다음, 동결건조시켜, 제조할 수 있다.
- [0291] 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 존재하는 산성 기의 염 또는 염기성 기의 염 중 하나 이상의 염을 포함한다. 산 부가 염의 예로는, 비-제한적인 예로, 아세테이트, 산 포스페이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트,



부티레이트, 클로라이드, 사이트레이트, 캄포레이트, 캄퍼설폰네이트, 에탄설폰네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 겐티시네이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 글루타메이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 다이하이드로클로라이드, 하이드로아이다이드, 이소니코티네이트, 락테이트, 말리에이트, 메탄설폰네이트, 나프탈렌설폰네이트, 나이트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔설폰네이트 (토실레이트라고도 함), 트리플루오로아세테이트, 트리플루오로아세트산 염 등을 포함한다. 산 부가염에 대한 하나 이상의 구현예로는, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 다이하이드로클로라이드, 트리하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 아세테이트, 다이아세테이트, 메탄설폰네이트, 설페이트, 트리플루오로아세테이트, 트리플루오로아세트산 염 등을 포함한다. 보다 특정한 구현예로는, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 다이하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 메탄설폰네이트, 설페이트, 트리플루오로아세테이트, 트리플루오로아세트산 염 등을 포함한다.

[0292] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 소정의 구현예에서, 화합물은 염 형태로서 분리되며, 이 화합물은 비-제한적인 예로 "화합물:염 (A:B)"로서 표시되는 비율로 염과 공액되며, 여기서, "A" 및 "B"는 분리된 형태에서 염에 대한 화합물의 당량을 나타낸다.

[0293] 추가적으로, 염기성의 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 이용가능한 염을 형성하는데 적합한 것으로 간주되는 산은, 예를 들어, P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)에 기술되어 있다. 이들 문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0294] 적합한 염기성 염으로는, 비-제한적인 예로, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 아연 및 다이에탄올아민 염들을 포함한다. 또한, 본원에 기술된 식 (I)의 특정 화합물 또는 이의 형태는, 비-제한적인 예로, 다이사이클로헥실아민, tert-부틸 아민 등의 유기 염기 (예, 유기 아민)와, 및 비-제한적인 예로, 아르기닌, 라이신 등의 다양한 아미노산과, 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 염기성 질소-함유 기들은 저급 알킬 할라이드 (예, 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 다이알킬 설페이트 (예, 다이메틸, 다이에틸 및 다이부틸 설페이트), 장쇄 할라이드 (예, 데실, 라우릴, 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아랄킬 할라이드 (예, 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 등의 물질로 4급화될 수 있다.

[0295] 이러한 산 염 및 염기 염 모두 본원에 기술된 약제학적으로 허용가능한 염의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 아울러, 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 기술을 위해 대응되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유리 형태와 등가로 간주된다.

[0296] 식 (I)의 화합물 및 이의 형태는 호변이성질체 형태로도 존재할 수 있다. 이러한 호변이성질체 형태들 모두 고려되며, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위 안에 포함되는 것으로 의도된다.

[0297] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 비대칭 또는 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 따라서 여러가지 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본원은 식 (I)의 화합물의 모든 입체이성질체 형태들 뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세믹 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0298] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하나 이상의 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 이로써 라세믹 혼합물 (R/S) 또는 실질적으로 순수한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 또한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 (하나의 키랄 센터가 존재하는 경우) 실질적으로 순수한 (R) 또는 (S) 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 (S) 이성질체이며, 이는 오직 (S) 이성질체만을 실질적으로 포함하는 거울상이성질체 측면에서 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 (R) 이성질체이고, 이는 (R) 이성질체만을 실질적으로 포함하는 거울상이성질체 측면에서 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 당해 기술 분야의 당업자가 인지하는 바와 같이, 2 이상의 키랄 센터가 존재한다면, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 IUPAC 명명 권고안에 의해 피정되는 바와 같이, (R,R), (R,S), (S,R) 또는 (S,S) 이성질체로도 존재할 수 있다.

[0299] 본원에서, 용어 "실질적으로 순수한"은, 실질적으로 단일 이성질체로 구성되며 그 함량이 90% 이상, 92% 이상,

95% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100%인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 지칭한다.

- [0300] 본원의 일 측면에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%의 함량으로 존재하는 실질적으로 순수한 (S) 거울상이성질체이다.
- [0301] 본원의 일 측면에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%의 함량으로 존재하는 실질적으로 순수한 (R) 거울상이성질체이다.
- [0302] 본원에서, "라세메이트"는 "거울상이성질체 측면에서 순수"하지 않은 이성질체 형태들로 구성된 임의의 혼합물이며, 그 예로는 약 50/50, 약 60/40, 약 70/30, 약 80/20, 약 85/15 또는 약 90/10 비율의 혼합물이 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0303] 또한, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체를 포괄한다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 이중 결합 또는 융합된 고리가 포함되어 있다면, 시스- 및 트랜스-형태들 둘다, 그리고 이의 혼합도 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위에 포함된다.
- [0304] 부분입체 이성질체 혼합물은, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화 (fractional crystallization)에 의해서와 같이, 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 방법들을 통해, 이의 물리 화학적 차이를 기반으로, 이의 개별 부분입체 이성질체들로 분리시킬 수 있다. 거울상이성질체는 키랄 HPLC 컬럼을 사용하거나 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 그외 크로마토그래피 방법을 이용하여 분리할 수 있다.
- [0305] 거울상이성질체는, 또한, 적절한 광학 활성 화합물 (예, 키랄 보조체, 예컨대 키랄 알코올 또는 Mosher의 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체 이성질체 혼합물로 변환하고, 이 부분입체 이성질체를 분리한 다음 개별 부분입체 이성질체를 대응되는 순수한 거울상이성질체들로 변환 (예, 가수분해)함으로써, 분리할 수 있다.
- [0306] 본 발명에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 (화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 프로드럭, 및 이의 변형된 프로드럭)에 대하여, 다양한 치환기 상의 비대칭성 탄소로 인해 존재할 수 있는, 거울상이성질체 형태 (비대칭성 탄소가 없음에도 존재할 수 있음), 로타머 형태, 회전장애 이성질체, 부분입체 이성질체 및 레지오이성질체 형태 등의, 모든 입체이성질체 (예, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등)들이, 본 발명의 범위에 포함된다. 예를 들어, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 개별 입체이성질체들은, 전술한 바와 같이, 예컨대 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있거나, 또는 라세믹 혼합물로서 존재할 수 있다.
- [0307] 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "프로드럭" 등의 사용은, 본 화합물의 거울상이성질체, 입체 이성질체, 로타머, 호변 이성질체, 위치 이성질체, 라세메이트, 동위 이성질체 또는 프로드럭의 염, 용매화물, 에스테르 및 프로드럭에 동일하게 적용되는 것으로 의도된다.
- [0308] 용어 "동위 이성질체"는, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 및 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자로 치환되는 것을 제외하고는, 본원에 언급된 것과 동일한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 동위원소 측면에서 농화된 화합물을 지칭한다. 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 혼입시킬 수 있는 동위원소의 예로는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각  $H^2$ ,  $H^3$ ,  $C^{13}$ ,  $C^{14}$ ,  $N^{15}$ ,  $O^{18}$ ,  $O^{17}$ ,  $P^{31}$ ,  $P^{32}$ ,  $S^{35}$ ,  $F^{18}$ ,  $Cl^{35}$  및  $Cl^{36}$ 이 있으며, 이들 각각은 또한 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0309] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 소정의 동위원소-농화된 형태 (예,  $H^3$  및  $C^{14}$ 로 표지된 화합물)는 화합물 및/또는 기질의 조직 분포 분석에 유용하다. 3중 수소 (즉,  $H^3$ ) 및 탄소-14 (즉,  $C^{14}$ ) 동위원소는 특히 제조 및 검출 용이성 측면에서 바람직하다. 아울러, 중수소 (즉, "중수소 농화된")와 같은 동위원소로의 치환은, 대사 안정성 증가 (예, 생체내 반감기 증가), 용해성 증가, 필요 용량 감소 (예, 생체이용성 증가) 또는 독성 저하 (예, 대사 효소의 저해 감소)로 인한 소정의 치료학적 이점을 부여할 수 있으며, 그래서 일부 경우들에서는 바람직할 수 있다.
- [0310] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 중 하나 이상은 비-용매화된 (unsolvated) 형태 뿐만 아니라 물, 에탄올 등의 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본원은 용매화된 형태와 비-용매화된 형태 둘다를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0311] 본원에서, 용어 "용매화물"은 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 하나 이상의 용매 분자와 물리적으로 조합된 것을 의미한다. 이러한 물리적 조합은 수소 결합 등의 다양한 수준의 이온 결합 및 공유 결합을

포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예컨대 하나 이상의 용매 분자가 결정 고체의 결정 격자내에 병합되었을 때, 수득가능할 것이다. 본원에서, "용매화물"은 액상 용매화물 및 분리가능한 용매화물 둘다를 포괄한다. 적합한 용매의 예로는 에타놀레이트, 메타놀레이트 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0312] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 중 하나는 선택적으로 용매화물로 변환될 수 있다. 용매화물의 제조는 공지되어 있다. 전형적이며 비-제한적인 공정으로는, 주위 온도 보다 고온에서 바람직한 용매 (유기 용매 또는 물 또는 이의 혼합물)의 바람직한 양에 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 용해시키는 단계, 및 이 용액을 결정 생성에 충분한 속도로 냉각시키고 이를 표준 방법으로 분리하는 단계를 포함한다. 예컨대, 적외선 스펙트로스코피, 시차 주사 열량 측정법, 열중량 분석, Kral-Fischer 등의 분석 기법으로, 용매화물 (또는 수화물)로서 결정내 용매 (또는 물)의 존재를 확인할 수 있다.

[0313] 본원에서, 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인, 용매화물을 의미한다.

[0314] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 다형체 결정 (polymorphic crystalline) 및 비정질 형태들, 그리고 식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 염, 용매화물, 에스테르 및 프로드럭은, 추가적으로 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 염의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

#### [0315] 화합물의 용도

[0316] *Bmi-1* 발암 유전자는 먼저, 1990년대 초기에 몰로니 췌장 백혈병 바이러스의 주요 삽입/활성화 영역의 일부로서 규명되었다 (1-6). *Bmi-1*은 전사 억제자들로 구성된 Polycomb 그룹 (PcG)의 구성원이며, 조혈모 줄기세포 (HSC) 자가-재생의 필수적인 조절자로서 동정되었다 (76, 77). Park은, *Bmi-1*이 정제된 마우스 HSC 및 인간 HSC에서 고도로 발현되며, *Bmi-1* 녹아웃 마우스에서 입증된 바와 같이 *Bmi-1*이 존재하지 않으면 모든 조혈모 계통이 점진적으로 소실된다는 것을 확인하였다 (76). 더욱이, 14.5일된 *Bmi-1*<sup>-/-</sup> 배아 간 세포를 치명적으로 방사선 처리된 정상 마우스에 이식하면, *Bmi-1*<sup>-/-</sup> HSC가 재생될 수 없었기 때문에, 이 세포는 골수 세포, B 세포, 및 T 세포를 구축할 수 없었던 것으로 나타났다 (76).

[0317] HSC 자가 재생에 있어서 *Bmi-1*의 역할 외에도, *Bmi-1* 이식 유전자 (transgene)의 발현은 마우스에서 림프종을 유발하는 것으로 확인되었다 (2). *Bmi-1*은 또한, 급성 골수성 백혈병, 수모 세포종 (medulloblastoma), 신경모 세포종, 결장직장암, 폐암 및 전립선암을 비롯한 다수 종양 타입들에서 과발현되는 것으로 확인되었으며, 악성과 더불어 증가하는 것으로 확인되었다 (34, 78, 61, 79, 80, 65, 43). 다양한 인간 암 세포주에서 *Bmi-1* 특이적인 RNA 간섭 (RNAi)을 통해 *Bmi-1*을 감소시키면, 급성 세포 사멸 및 성장 저해를 유도하는 것으로 나타났으며, 반면, 다양한 정상 세포주에서 *Bmi-1*의 감소는 온건한 (moderate) 성장 저해만 유도하며 유의한 세포 사멸은 유도하지 않는 것으로 나타났다 (69). 따라서, *Bmi-1*은 암 세포의 생존에는 필수적이지만, 정상 세포의 생존에는 최소한의 효과를 가진다.

[0318] *Bmi-1*은 이후 발암 유전자로서 작용하는 것으로 실험적으로 확인되었으며, 특히 c-myc와 더불어 마우스에서 림프종을 개시하는 잠재력이 있는 것으로 입증되었다 (7, 8). 림프종 형성에 있어서 *Bmi-1*의 역할은 부분적으로는 INK4a 유전자 좌 (p16<sup>INK4A</sup> 및 p14<sup>ARF</sup> 유전자들 둘 다 포함함)의 전사 억제로 인한 것으로, 이를 통해 암 세포와 종양 세포의 증식을 유지하고 분화를 방지한다 (7, 9). 프로모터 침묵으로 인한 INK4a 유전자 좌의 발현 감소가 심도있게 연구되고 있으며, 다수 타입의 혈액암의 진행과 예후 진단 둘다에 중요하다 (10, 11). INK4a 유전자 좌는 때로는 백혈병 및 림프종에서 결손에 의해 없어진다 (12, 13).

[0319] 그러나, *Bmi-1*은 INK4a 유전자 좌가 결핍된 모델에서 종양을 형성하는 역할을 하는 것으로 나타났으며, 이는 암에 중요한 다른 유전자 좌들이 이 단백질에 의해 조절됨을 의미한다 (14). 실험 결과, *Bmi-1*의 상실은 INK4a가 결핍된 것으로 알려진 섬유육종 세포에서 성장 억제과 노화를 유도하는 것으로 추가적으로 나타났다 (15). 또한, *Bmi-1*이 지방암에서 헤지호그 (hedgehog) (Hh) 경로에 중요하다는 증거도 있다. Hh 신호전달의 활성화는 *Bmi-1* 발현을 증가시키는 한편, (siRNA를 통한) *Bmi-1*의 하향-조절은, 시험관 내에서 mammosphere (mammosphere)의 형성에 미치는 Hh 신호전달의 효과를 무력화하며, 마우스에서 도관 (ductal)/폐포 (alveolar) 발달을 저해한다 (16). 최근의 연구는, Hox 유전자 발현의 조절에 있어 *Bmi-1*의 역할을 입증하였다. *Bmi-1*의 녹아웃은 H2A 유비퀴틴화의 전체적이고 유전자 좌-특이적인 상실, HoxC5 유전자의 상향-조절, 및 HeLa 세포의 성장 저해를 야기하였다 (17). 또 다른 연구에서, E2F6 및 *Bmi-1*은 Hox 유전자 (특히 Hox C10 및 B9)의 발현 조절에서 서로 협력하며, 그 결과 중축 골격 (axial skeleton) 발달에 영향을 미치지만, Ink4a-Arf 유전자 좌의 억제에는 관여하지 않는 것으로 언급되었다. 이들 발견은, E2F6-*Bmi-1* 상호작용의 중요성을 강조하며, Hox 및 Ink4a-Arf



유전자 좌가 다소 서로 다른 Bmi-1-의존적인 기전에 의해 조절됨을 제시한다 (18). 현재의 연구는, Bmi-1이 세포 타입 및/또는 발달 단계에 따라 상이한 역할을 가짐을 제시한다. Bmi-1에 의해 조절되는 그외 유전자들은 동정되어야 할 것이다.

[0320] Bmi-1은 미만성 라지 B 세포 림프종 (DLBCL), B 세포 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 결장직장 암종, 간 암종, 비-소 세포 폐암, 유방 암종 및 수모 세포종 등의 악성 종양에서 고도로 발현되는 것으로 확인된다. *Bmi-1* 녹아웃 마우스를 사용한 연구에서, Bmi-1이 백혈병 및 정상 조혈 줄기세포 둘 다의 자가-재생에 필요한 것으로 밝혀졌다.

[0321] 추가적으로, Bmi-1의 수준을 혈액 종양 타입, 특히 버킷 림프종, 맨틀 세포 림프종, 호지킨 림프종 (21-23), 비-호지킨 림프종, 일부 T 세포 림프종 (2, 24-31), 급성 골수성 백혈병 및 T-ALL (32-35)과 연결시키는 증거들도 있다. Raaphorst 등은, 호지킨 림프종에서, 리드-스텐베르그 세포 (Reed-Sternberg; HRS)가 Bmi-1, EZH2 및 Mib-1/Ki-67을 공동-발현함을 관찰하였다. HRS 세포는 Bmi-1을 발현하는 저미널 센터 (germinal center) 림프구로부터 기원하는 것으로 생각되기 때문에, 이러한 림프구는 분화됨에 따라 Bmi-1을 발현하는 능력을 상실해야 한다 (그리고 EZH2를 발현하는 능력을 획득해야 함). 이들 관찰 결과는, 호지킨 림프종이 이들 세포에서 Bmi-1과 EZH2의 비정상적인 공동-발현과 관련 있음을 시사한다 (22). van Gosliga 등에 의한 급성 골수성 백혈병 줄기 세포군의 평가 (36)에서는, 2회 이상의 증식 (expansion)을 통해 골수 기질 상에서 백혈병성-코블스톤 (leukemic-cobblestone) 콜로니를 형성할 수 있는  $CD34^{+}/CD38^{-}$  세포가 세포군에서 극소수로 나타남을 보여주었다. 추가적인 분석에서, 이 세포군은 *Bmi-1* mRNA를 높은 수준으로 발현하며 마우스에서 공격적인 백혈병을 구축할 수 있는 한편, *Bmi-1* mRNA를 보다 낮은 수준으로 가지는 세포는 그러지 못하는 것으로 나타났다 (36). 이러한 연구는, 종양 성장 및 세포 생존에 Bmi-1이 연루됨을 보여주며, 종양 개시와 종양 줄기세포의 유지에 있어서 중추적인 기능을 시사한다.

[0322] Bmi-1의 수준은 다수의 종양 타입들에서 예후 관련성을 가지는 것으로 나타났다. 그 예는 64명의 환자에서 고 Bmi-1 수준의 예후 가치를 평가하는 연구 결과에 기초하여 급성 골수성 백혈병에서 확인된다 (32). Bmi-1의 중앙 값 (54.58%)을 토대로, 환자를 2개의 그룹으로 나누었으며, 생존율을 모니터링하였다. Bmi-1 양성도가 낮은 환자 (<55%,  $n=33$ )는 연령 그룹과는 무관하게 Bmi-1 수준이 더 높은 환자 (각각 >55%,  $n=31$ )와 비교해, 유의하게 더 긴 전체 생존성 ( $P=0.0001$ ), 무-재발성 생존 ( $P=0.0072$ ) 및 관해 지속 ( $P=0.0065$ )을 나타내었다. 마찬가지로, Van Galen 등 (37)은, Bmi-1의 수준이 미만성 라지 B 세포 림프종 (DLBCL)에서 고도의 예후 예측 인자라는 것을 보여주었다 (37). DLBCL 사례에서 신생 세포 (neoplastic cell)는 저미널 센터 B (germinal centre B; GCB) 세포 또는 이들의 자손 세포로부터 기원한다 (38). 최근 마이크로어레이 분석에서, 일부 DLBCL은 표현형상 비-신생물성 GCB 세포와 유사한 반면, 일부는 발현 프로파일이 활성화된 B 세포 (ABC)와 유사한 것으로 나타났다 (39). T

[0323] 아울러, GCB-유사 표현형을 가진 환자는 ABC-유사 표현형을 가진 환자보다 예후가 상당히 더 좋다 (40). *Bmi-1*은 ABC-유사 DLBCL을 구별하는 유전자들 중 하나로서 동정되었다 (39, 41). 다른 그룹들은, 상승된 Bmi-1 수준이, 맨틀 세포 림프종(MCL), 비-호지킨 림프종 및 기타 백혈병 (22, 26, 27, 29, 42-44), 뿐만 아니라 신경모세포종, 신경교모종, 간세포암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 폐암, 위암 및 침샘암 등의 많은 기타 종양 타입들에서의 불량한 예후와 관련있다고 연관지었다 (45-57). INK4A 유전자 좌로부터의 발현 감소 역시 예후력이 있는 것으로 확인된 바 있다 (12, 13). 요컨대, 이들 데이터는 Bmi-1이 암에 밀접하게 연루되어 있다는 것을 보여주며, 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포에서 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시킴으로써 비-조절된 세포 증식을 저해하는 것이 복수의 암 타입을 가진 환자, 특히 혈액암을 앓고 있는 환자에서 유익한 치료 효과를 발휘할 것임을 시사해준다.

[0324] 예를 들어, MCL은, 불응성 (즉, 기존 화학치료법에 내성)이며 예후가 좋지 않은, 희귀하고 공격적이고 불치성인 B 세포 비-호지킨 림프종이다. MCL은 t(11;14)(q13;q32) 전좌가 특징적이며, 그로 인해 조혈 줄기 세포의 자가-재생에는 정상적으로 작용하지만 과발현되면 종양을 유도하는 능력을 가지는, 폴리콤 그룹 유전자 *Bmi-1*의 증폭과 과발현을 유도한다.

[0325] 다발성 골수종은, 비정상적인 형질 세포가 골수에 축적되는 것을 특징으로 하는 또 다른 치명적인 B-세포 악성 종양이다. 다발성 골수종의 표준 치료법은 MCL에서의 코스와 비슷하며, 통상적으로 반응율이 대개 60-70%인 병용 화학치료법으로 구성된다. 그러나, 대부분의 환자는 결국 재발하게 될 것이며, 환자에게는 제한적인 치료 옵션만 남게 된다. 다발성 골수종 세포에 대한 최근 유전자 발현 프로파일링을 통해, 면역블루팅에 의해 확인

되는 바와 같이, 정상적인 형질 세포와 비교해 Bmi-1의 발현이 상승되는 것으로 밝혀졌다.

- [0326] *Bmi-1*은 SALL4, FoxM1, c-Myc, E2F-1 및 Mel18을 비롯한 다수의 인자들에 의해 전사적으로 조절되는 것으로 확인되고 있다. Bmi-1과 SALL4는, 줄기 세포 만능성 (pluripotency)을 조절하며 백혈병 발병 (백혈병 유발이라고도 지칭됨)에서 기능하는 추정적 (putative) 발암 유전자이다. 첫과 Sal14는 또한, ES (배아 줄기) 세포의 성질을 유지하고 원시 내세포괴 (primitive inner cell mass)의 운명을 결정하는 데 있어 필수적인 역할을 하는 것으로 확인되었다. Yang 등은, *Bmi-1* 프로모터로부터의 전사는 SALL4에 의해 농도-의존적인 방식으로 상당히 활성화된다고 언급하였다 (35). 포크헤드 박스 (Forkhead box) 전사 인자 FoxM1은 증식 중인 세포에서 발현되며, 형질전환된 NIH 3T3 세포에서 c-Myc 활성화를 통해 산화적 스트레스에 반응하여 Bmi-1의 수준을 상향조절하는 것으로 확인된 바 있다 (58). *Bmi-1* 호모로그인 Mel18은 Bmi-1의 발현에서 잠재적인 억제자로서 작용한다. *Bmi-1* 프로모터 영역은, c-Myc 및 Mel-18이 기능적인 E-박스를 통해 *Bmi-1* 발현을 조절할 수 있는, 기능적인 E-박스를 포함하고 있다. Mel18이 c-Myc 발현을 하향-조절하고 *Bmi-1*이 c-Myc 표적이기 때문에, 이들 테이터는, Mel18이 세포 노화 중에 c-Myc의 억제를 통해 Bmi-1의 발현을 조절하며, 따라서 c-Myc와 폴리콤 기능의 연관성을 시사해준다 (59). 마찬가지로, 최근의 보고는, E2F-1 역시 신경모세포종에서 Bmi-1의 수준을 조절할 수 있음을 시사한다 (60). *Bmi-1* 프로모터는 E2F-1에 의한 *Bmi-1* 프로모터-의존적인 리포터 구축물의 활성화에 필수적인 추정적 E2F 결합 부위를 포함하고 있다. Bmi-1 생성의 전사-후 조절 또는 번역-후 조절 어느 것도 보고된 바 없다.
- [0327] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 아넥신-V 발현, 뿐만 아니라 폴리(ADP-리보스) 중합효소 (PARP) 및 카스파제-9와 카스파제-7의 절단에 의해 확인되는 바와 같이, 세포자살 경로를 활성화하는데 작용할 수 있다. 이들 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태로 처리된 세포의 세포 주기 분석에서는, G<sub>2</sub>/M 기에서 차단되어, 후속적으로 배수성 (polyploidy)으로 진행되는 것으로 나타났다. 이러한 발견은, Bmi-1이 또한 DNA 복구 및/또는 유사 분열의 조절에 역할을 담당할 수 있음을 시사해준다. 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 Bmi-1 기능의 유용한 저해제로서, Bmi-1 단백질의 수준을 감소 시므로, 따라서 Bmi-1을 과발현하는 모든 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포에 대한 잠재적인 치료제이다. 추가적으로, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 Bmi-1의 기능을 저해하며, 암 줄기 세포 및 종양 줄기 세포 환경내 Bmi-1의 수준을 낮추므로, 현행 치료법 (예, 대형 분자 및 소분자 화학치료제 및 방사선 치료법을 사용하는 방법, 뿐만 아니라 주로 유사 분열 세포를 무분별하게 손상시킴으로써 작용하는 표적화된 치료법)에 내성인 것으로 확인된 암 세포군을 표적화하는 데 유용하다.
- [0328] 본원에서, 달리 언급되거나 또는 명세서의 맥락 상 명확하지 않은 한, 이탤릭체로 기재한 "*Bmi-1*"은 *Bmi-1* 유전자를 지칭한다. 이탤릭체로 기재되지 않은 "Bmi-1", 대문자체의 "BMI-1" 또는 용어 "Bmi-1 단백질"은 달리 언급되거나 또는 명세서의 맥락 상 명확하지 않은 한, 총괄하여 Bmi-1 단백질을 지칭한다.
- [0329] 본원에서, 용어 "Bmi-1 저해제" 또는 표현 (또는 이의 변형어) "*Bmi-1*의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시킨다"는, Bmi-1 단백질의 기능을 번역-후 저해하고 이후 분해하여, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포, 또는 암 줄기 세포와 종양 줄기 세포를 포함하는, 비-제한적인 예로 시험관내 및 생체내 환경을 비롯한 종양 환경에 존재하는 Bmi-1 단백질의 수준을 낮추는 것을 지칭한다.
- [0330] 본 발명의 상세한 설명에 따르면, Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 또한, 종양 세포의 증식을 시험관내 및 생체내에서 저해하고, 본질적으로 화학치료법에 내성인 세포군 (예, "암 줄기 세포," "종양 줄기 세포" 또는 둘 다)의 감수성을 높인다. 인간 Bmi-1의 발현 증가는 복수의 암 샘플과 암 세포주들에서 보고된 바 있다 (2, 42, 51, 56, 61-68). 본 출원인은, 시험관내 및 생체내에서 Bmi-1의 기능을 저해하며 Bmi-1의 수준을 낮추며, 생체내 종양 세포의 성장과 이중 이식의 성장을 동시에 저해하는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 동정하였다.
- [0331] 본원에 기술된 일 구현예는, 개체로부터 유래되며 Bmi-1 수준이 상승된 세포를 소정량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계, 이 세포에서 Bmi-1의 기능을 저해하는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 결정하는 단계, 및 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 세포가 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포로부터 선택되는, 치료가 필요한 개체에서 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추어 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0332] 본원에 기술된 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료가 필요한 개체에서 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추어 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료

하는 방법에 관한 것이다.

- [0333] 본원에 기술된 다른 구현에는, 개체로부터 유래되며 Bmi-1 수준이 상승된 세포를 소정량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함하며, 세포가 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포로부터 선택되는, 치료가 필요한 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0334] 본원에 기술된 다른 구현에는, 개체로부터 유래되며 Bmi-1 수준이 상승된 세포를 소정량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계, 이 세포에서 Bmi-1의 기능을 저해하는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 결정하는 단계, 및 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 상기 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 세포가 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포로부터 선택되는 방법에 관한 것이다.
- [0335] 본원에 기술된 또 다른 구현에는, 접촉된 세포에서 Bmi-1의 기능을 저해하는 것으로 결정된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량이 접촉된 세포에서 Bmi-1의 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0336] 본원에 기술된 방법의 일 구현에는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를, 생체내 또는 시험관내에서 암 세포, 생체내 또는 시험관내에서 종양 세포, 생체내 또는 시험관내에서 암 줄기 세포군 또는 생체내 또는 시험관내에서 종양 줄기 세포군에서, Bmi-1의 기능을 저해하는 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0337] 본원에 기술된 방법의 일 구현에는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를, 생체내 또는 시험관내에서 암 세포, 생체내 또는 시험관내에서 종양 세포, 생체내 또는 시험관내에서 암 줄기 세포군 또는 생체내 또는 시험관내에서 종양 줄기 세포군에서, Bmi-1의 수준을 감소시키는 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0338] 본원에 기술된 방법의 일 구현에는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를, 암 세포의 증식, 종양 세포의 증식, 암 줄기 세포의 증식 또는 종양 줄기 세포의 증식을 저해하는 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0339] 본원에 기술된 일 구현에는, 약제를 유효량으로 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 낮추어 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 약제의 제조에 있어서의, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.
- [0340] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 과발현된 Bmi-1의 존재에 의해 매개되거나 또는 이에 의존적인 암의 타입의 암은 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 의도한대로 사용하여 치료할 수 있다.
- [0341] 본원에서, 용어 "암"은, Bmi-1이 비정상적으로 발현되거나 또는 과발현되며 세포가 생존 또는 증식에 있어 Bmi-1에 의존하는 세포를 지칭한다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 이 세포는 줄기 세포와 유사하거나 또는 이 보다 분화된 것일 수 있지만, 이 세포는 Bmi-1에 의존하여, 통제되지 않은 세포 분열을 이행하고 세포독성의 화학치료제에 대해 내성을 발현하는 것이다.
- [0342] 다른 구현예에서, 용어 "Bmi-1에 의해 매개되는 암"은, 암이 없는 환자 (즉, 통상적인 기법, 예컨대 MRI, CAT 스캔 등에 의해 측정 시, 암이 검출되지 않는 환자)의 세포와 비교해, Bmi-1을 과발현하는 암 환자 유래의 세포 또는 세포 분획으로 특징되는 암을 지칭한다. 다른 예로, 이 용어는, 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 임의의 방법 또는 본원에 기술된 ELISA와 같은 방법에 의해 검출 시, 암 환자의 주변 정상 조직의 세포와 비교해, Bmi-1의 수준을 적어도 2%, 4%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 또는 그 이상의 차이로 발현하는, 암 환자 유래의 세포 또는 세포 분획을 지칭한다.
- [0343] 본원에 기술된 의도한 대로 사용하여 치료할 수 있는, Bmi-1에 의해 매개되는 암에 대한 비-제한적인 예로는, 백혈병, 비-제한적인 예로, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 예로, 골수모구성 (myeloblastic), 전골수성 (promyelocytic), 골수단구성, 단구성 및 적백혈구성 백혈병 (erythroleukemia leukemias) 및 골수이형성 증후군; 만성 백혈병, 비-제한적인 예로, 만성 골수성 (과립구성 (granulocytic)) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병; 진성다혈구증 (polycythemia vera); 림프종, 비-제한적인 예로 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종; 다발성 골수종, 비-제한적인 예로 스몰더링 다발성 골수종 (smoldering multiple myeloma), 비-분비성 골수종, 골경화성 골수종, 플라칸서 세포 백혈병 (placancer cell leukemia), 솔리터리 플라칸서사이토마 (solitary placancercytoma) 및 수질외 플라칸서사이토마 (extramedullary placancercytoma); 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (Waldenstroem's macroglobulinemia); 소인이 미정인 모노클로날 감마글로불린병증; 양성 모노클로날 감마글로불린병증; 헤비 체인 질환; 뼈와 결합 조직의 육종, 비-제한적인 예로 뼈 육종, 골육종, 연골 육종, 유잉 육종 (Ewing's sarcoma), 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유육종,

척색종, 골막 육종 (periosteal sarcoma), 연조직 육종, 혈관 육종 (angiosarcoma) (혈관 육종 (hemangiosarcoma)), 섬유육종, 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma), 평활근육종 (leiomyosarcoma), 지방 육종 (liposarcoma), 림프혈관 육종, 신경초종 (neurilemmoma), 횡문근육종 (rhabdomyosarcoma), 활액막 육종 (synovial sarcoma); 교질 세포 뇌종양 (즉, 신경교종 (glioma)), 비-제한적인 예로, 성상 세포종 (astrocytoma), 상의 세포종 (ependymoma), 뿔지교종 (oligodendroglioma), 뇌간 신경교종, 눈 신경교종, 미만성 내재성 뇌 교종 (diffuse intrinsic pontine glioma), 혼합형 신경교종 (즉, 뿔지교성상세포종 (oligoastrocytoma)), 교모세포종, 다형성 교모세포종 (glioblastoma multiforme), 비-신경교모세포종 (nonglial tumor), 청신경교종, 두개인두종 (craniopharyngioma), 수모 세포종, 수막종 (meningioma), 송과체 세포종 (pineocytoma), 송과체모세포종 (pineoblastoma), 원발성 뇌 림프종; 유방암, 예로, 비-제한적인 예로, 도관 암종, 선암종, 소엽 (암 세포) 암종 (lobular carcinoma), 도관내 암종 (intraductal carcinoma), 수질성 유방암 (medullary breast cancer), 점액성 유방암 (mucinous breast cancer), 관상 유방암 (tubular breast cancer), 유두상 유방암 (papillary breast cancer), 파제트 질환 (Paget's disease) 및 염증성 유방암; 부신 암 (adrenal cancer), 비-제한적인 예로 크롬친화세포종 (pheochromocytoma) 및 부신피질암 (adrenocortical carcinoma); 갑상선암, 비-제한적인 예로 유두상 또는 여포성 갑상선암, 수질성 갑상선암 및 악성 갑상선암 (anaplastic thyroid cancer); 췌장암, 비-제한적인 예로, 인슐린종, 가스트린종 (gastrinoma), 글루카곤종 (glucagonoma), 비포마 (vipoma), 소마토스타틴-분비 종양, 및 유암종 (carcinoid) 또는 섬세포 (islet cell) 종양; 뇌하수체 암, 비-제한적인 예로, 쿠싱 질환 (Cushing's disease), 프로락틴-분비 종양, 선단 비대증 (acromegaly) 및 요붕증 (diabetes insipidus); 안암, 비-제한적인 예로 눈 흑색종 (ocular melanoma), 예로 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 및 모양체 (ciliary body) 흑색종, 및 망막모세포종 (retinoblastoma); 질암, 예컨대 편평 세포 암종, 선암종, 및 흑색종; 외음부 암, 예컨대 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종, 및 파제트 질환; 자궁경부암, 비-제한적인 예로, 편평 세포 암종 및 선암종; 자궁암, 비-제한적인 예로 자궁내막 암종 및 자궁 육종 (uterine sarcoma); 난소암, 비-제한적인 예로, 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식 세포 종양 (germ cell tumor) 및 기질 종양 (stromal tumor); 식도암, 비-제한적인 예로, 편평 암, 선암종, 선양 낭포 암종 (adenoid cystic carcinoma), 점막상피세포 암종 (mucoepidermoid carcinoma), 선 편평 상피암 (adenosquamous carcinoma), 육종, 흑색종, 플라칸서사이토마, 우상 암종 (verrucous carcinoma) 및 귀리 세포 (암 세포) 암종 (oat cell carcinoma); 위암, 비-제한적인 예로, 선암종, 종괴형 (fungating) (폴립형 (polypoid)), 궤양성 (ulcerating), 표면 확장성 (superficial spreading), 확산 확장성 (diffusely spreading), 악성 림프종, 지방 육종 (liposarcoma), 섬유육종 및 암육종; 대장암; 직장암; 간암, 비-제한적인 예로 간세포 암종 및 간모세포종 (hepatoblastoma); 담낭암, 예를 들어, 선암종; 담관암종 (cholangiocarcinoma), 비-제한적인 예로 유두상, 결절성 (nodular) 및 확산성(diffuse); 폐암, 예를 들어, 비-소 세포 폐암, 편평 세포 암종 (상피세포암), 선암종, 라지-세포 암종 및 스몰-세포 폐암; 고환암, 비-제한적인 예로 생식 세포 종양 (germinal tumor), 정상피종 (seminoma), 악성, 클래식 (전형적인), 정모세포성 (spermatocytic), 비-정상피종 (nonseminoma), 배아 암종, 기형 암종 (teratoma carcinoma), 융모막 암종 (choriocarcinoma) (난황낭 (yolk-sac) 종양), 전립선암, 비-제한적인 예로, 전립선 상피내 종양 (prostatic intraepithelial neoplasia), 선암종, 평활근육종 (leiomyosarcoma), 및 횡문근육종 (rhabdomyosarcoma); 폐암 (penal cancer); 경구암, 비-제한적인 예로 편평 세포 암종; 기저암 (basal cancer); 침샘암, 비-제한적인 예로 선암종, 점막상피세포 암종 (mucoepidermoid carcinoma) 및 선양낭성 암종 (adenoidcystic carcinoma); 인두암, 비-제한적인 예로 편평 세포암 및 우상암종 (verrucous); 피부암, 비-제한적인 예로, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표면 확장성 (superficial spreading) 흑색종, 결절성 (nodular) 흑색종, 흑색점 (lentigo) 악성 흑색종, 말단성 흑점양 흑색종 (acral lentiginous carcinoma); 신장암, 비-제한적인 예로 신장 세포 암종, 선암종, 부신종 (hypernephroma), 섬유육종, 이행 세포 암 (transitional cell cancer) (신우 및/또는 요관 (uterer)); 윌름스 종양 (Wilms' tumor); 방광암, 비-제한적인 예로 이행 세포 암종 (transitional cell carcinoma), 편평 세포 암, 선암종, 암육종을 포함한다. 또한, 암은 점액육종 (myxosarcoma), 골원성 육종 (osteogenic sarcoma), 내막 육종 (endotheliosarcoma), 림프관내막 육종 (lymphangioendotheliosarcoma), 중피종 (mesothelioma), 활액막종 (synovioma), 혈관모 세포종 (hemangioblastoma), 상피 암종, 낭포선암종 (cystadenocarcinoma), 기관지원성 암종 (bronchogenic carcinoma), 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종 및 유두상 선암종 (이러한 장애들에 대한 리뷰는 Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America를 참조)을 포함한다.



- [0344] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 비-제한적인 예로 다음과 같은, Bmi-1에 의해 매개되는 다양한 암 또는 그 외 비정상적인 증식성 질환 (이러한 질환이 과발현된 Bmi-1 또는 상승된 수준의 Bmi-1에 의해 매개되는 경우)의 치료, 예방 및/또는 관리에 유용하다: 방광, 유방, 대장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁경부 (cervix), 갑상선 및 피부의 암종을 비롯한 암종; 편평 세포 암종; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 버킷 림프종을 비롯한 림프구계의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수성 백혈병을 비롯한 골수종 계통의 조혈 종양; 섬유육종 및 횡문근육종 (rhabdomyosarcoma)을 비롯한 간엽 기원 (mesenchymal origin)의 종양; 흑색종, 정상피종 (seminoma), 기형암종 (tetratocarcinoma), 신경 모세포종을 비롯한 그의 종양; 성상 세포종 (astrocytoma), 신경모세포종, 신경교종 (glioma) 및 신경초종 (Schwannomas)을 비롯한, 중추 신경계 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근육종 및 골육종을 비롯한 간엽 기원의 종양; 및 흑색종, 색소성 건피증 (xeroderma pigmentosum), 각화극세포종 (keratoactanthoma), 정상피종, 갑상선 소포암 및 기형암종을 비롯한 그의 종양. 일부 구현예에서, 세포자살의 비정상 (aberration)과 관련된 암은 본원에 기술된 방법에 따라 치료한다. 이러한 암으로는, 여포성 림프종, p53 돌연변이를 가진 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존성 종양, 및 전암성 (precancerous) 병변, 예컨대 가족성 샘종 폴립증 (familial adenomatous polyposis), 및 골수이형성 증후군을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 구체적인 구현예에서, 피부, 폐, 간, 췌, 뇌, 위, 대장, 유방, 전립선, 방광, 신장, 췌장, 난소 및/또는 자궁의, 악성 종양 또는 이상증식성 (dysproliferative) 변화 (예컨대, 화생 (metaplasias) 및 형성이상 (dysplasias)), 또는 과증식성 장애는, 본원에 기술된 방법에 따라 치료한다. 그의 구체적인 구현예에서, 육종 또는 흑색종은 본원에 기술된 바와 같이 치료한다.
- [0345] 구체적인 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 치료되는 Bmi-1에 의해 매개되는 암은 백혈병, 림프종 또는 골수종 (예, 다발성 골수종)이다. 본원에 기술된 방법으로 치료할 수 있는, Bmi-1에 의해 매개되는 백혈병 및 그의 혈액계 암에 대한 비-제한적인 예는, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL: acute lymphoblastic leukemia), 급성 림프모구성 B-세포 백혈병 (acute lymphoblastic B-cell leukemia), 급성 림프모구성 T-세포 백혈병, 급성 골수모구성 백혈병 (AML: acute myeloblastic leukemia), 급성 전골수성 백혈병 (APL: acute promyelocytic leukemia), 급성 단핵모구성 백혈병 (acute monoblastic leukemia), 급성 적백혈구성 백혈병 (acute erythroleukemic leukemia), 급성 거핵모구성 백혈병 (acute megakaryoblastic leukemia), 급성 골수단구성 백혈병 (acute myelomonocytic leukemia), 급성 비-림프구성 백혈병 (acute nonlymphocytic leukemia), 급성 미분화성 백혈병 (acute undifferentiated leukemia), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 및 모발상 세포 백혈병 (hairy cell leukemia)을 포함한다.
- [0346] 본원에 기술된 방법으로 치료할 수 있는, Bmi-1에 의해 매개되는 림프종에 대한 비-제한적인 예로는, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 (Waldenstrom's macroglobulinemia), 헤비 체인 질환 (heavy chain disease) 및 진성 적혈구 증가증 (polycythemia vera)을 포함한다.
- [0347] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 치료하는 Bmi-1에 의해 매개되는 암은 고형 종양이다. 본원에 기술된 방법으로 치료할 수 있는 고형 종양의 예로는, 섬유육종, 점액육종 (myxosarcoma), 지방 육종 (liposarcoma), 연골 육종, 골원성 육종 (osteogenic sarcoma), 척색종, 혈관 육종 (angiosarcoma), 내막 육종 (endotheliosarcoma), 림프혈관 육종 (lymphangiosarcoma), 림프혈관내막육종 (lymphangioendotheliosarcoma), 활액막종 (synovium), 중피종, 유잉 종양, 평활근육종 (leiomyosarcoma), 횡문근육종 (rhabdomyosarcoma), 대장암, 결장직장 암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암, 경구암, 코암, 인후암, 편평 세포암, 기저 세포암, 선암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭포선암종 (cystadenocarcinoma), 수질성 암종, 기관지원성 암종 (bronchogenic carcinoma), 신장 세포 암종, 간종양, 담관 암종, 융모막 암종 (choriocarcinoma), 정상피종, 배아 암종, 빌름 종양 (Wilms' tumor), 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 폐암, 상피 암종, 신경교종, 다형성 교모세포종 (glioblastoma multiforme), 성상 세포종, 수모 세포종, 두개인두종 (craniopharyngioma), 상의 세포종, 송과체종 (pinealoma), 혈관모 세포종 (hemangioblastoma), 청신경종, 땀샘암, 수막종, 피부암, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종 (retinoblastoma)을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0348] 소정의 구현예에서, Bmi-1에 의해 매개되는 암으로는, 뇌암, 위암, 혈액암, 폐암, 비-소 세포성 폐암, 췌장암, 전립선암, 침샘암, 결장직장 암종, 간세포 암종, 간 암종, 유방 암종 또는 육종, 식도 암종 또는 육종, 위 암종 또는 육종, 섬유육종, 신경교모종, 미만성 내재성 뇌 교종, 수모 세포종, 신경모세포종, 미만성 라지 B 세포 림프종, B 세포 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종 또는 만성 또는 급성 골수종 백혈병을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0349] 소정의 구현예에서, Bmi-1에 의해 매개되는 암으로는, 수술과 방사선 기법의 향상에도 불구하고, 치료 후 재발되는 종양을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 종양 재발은 다수의 원인으로 발생할 수 있으며, 한가지 타당한 설명으로는, 종양 집단내에 암 줄기 세포 (CSC) 또는 종양 줄기 세포 (종양 개시 세포)가 존재하기 때문이다. CSC는 임의의 유형의 혈액암, 고형 종양 암 또는 전이성 암에 대한, 줄기 세포군으로서 정의된다. 종양 줄기 세포는 종양 내에서 특이적으로 확인되는 것이다. 둘 다 정상 줄기 세포와 유사한 특징을 가진다. 정상 줄기 세포와 마찬가지로, CSC와 종양 줄기 세포는 자가 재생하는 잠재력을 가지고 있다. 정상 줄기 세포와는 달리, 고 수준의 Bmi-1이 지속적인 존재하기 때문에, CSC와 종양 줄기 세포는 결국 분화하는데 실패하고, 점검되지 않은 채 증식한다. 이들의 증강된 DNA 복구 능력은, 또한, 암 세포와 종양 세포를 죽이도록 설계된 세포독성의 화학치료 약물에 내성을 가지게 할 수 있다. 따라서, Bmi-1을 과발현하는 CSC와 종양 줄기 세포를 표적으로 하는 것이 효과적인 암 치료법일 수 있었다. 추가적인 한가지 방식은, CSC와 종양 줄기 세포의 자가 재생 능력을 유지하는 역할을 하는 다양한 전사 인자들을 표적으로 하는 것이다.
- [0350] 본원에서, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은, (i) 아직 질환, 장애 및/또는 증상을 앓는 것으로 진단되진 않았지만, 상기한 질환, 장애 및/또는 증상의 소인이 있을 수 있는, 개체에서의 질환, 장애 또는 증상 발병 예방; (ii) 질환, 장애 및/또는 증상의 저해, 즉 진행 억제; 및/또는 (iii) 질환, 장애 및/또는 증상의 경감, 즉 질환, 장애 및/또는 증상의 퇴행 유발을 의미한다.
- [0351] 본원에서, 용어 "개체"는 인간, 말, 돼지, 소, 쥐과, 쥐 (rattus), 개 및 고양이 종에 속하는 구성원을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체는 포유류 또는 온혈 척추 동물이다. 다른 구현예에서, 개체는 인간이다. 본원에서, 용어 "환자"는 "개체" 및 "인간"과 상호 호환적으로 사용될 수 있다.
- [0352] 소정의 구현예에서, 개체는 연령이 0-6개월, 6-12개월, 6-18개월, 18-36개월, 1-5세, 5-10세, 10-15세, 15-20세, 20-25세, 25-30세, 30-35세, 35-40세, 40-45세, 45-50세, 50-55세, 55-60세, 60-65세, 65-70세, 70-75세, 75-80세, 80-85세, 85-90세, 90-95세 또는 95-100세의 인간이다. 일부 구현예에서, 개체는 영아이다. 다른 구현예에서, 개체는 유아이다. 다른 구현예에서, 개체는 어린이이다. 다른 구현예에서, 개체는 성인이다. 보다 다른 구현예에서, 개체는 노인이다.
- [0353] 본원에서, 용어 "노인"은 65세 이상의 인간을 지칭하며; 용어 "성인"은 18세 이상의 인간을 지칭하며; 용어 "어린이"는 1-18세의 인간을 지칭하며; 용어 "영아"는 신생아부터 1세 이하의 인간을 지칭하며; 용어 "유아"는 1-3세의 인간을 지칭한다.
- [0354] 소정의 구현예에서, 개체는 면역약화된 (immunocompromised) 상태 또는 면역억제된 상태이거나, 또는 면역억제 또는 면역억제될 위험이 있는 상태이다. 소정의 구현예에서, 개체는 면역억제 요법을 받고 있거나 또는 이로부터 회복되는 중이다. 소정의 구현예에서, 개체는 암, AIDS, 또는 박테리아 감염에 걸려 있거나 또는 그럴 위험이 있다. 소정의 구현예에서, 개체는 수술, 화학치료 및/또는 방사선 치료를 받을 예정이거나 또는 받은 적이 있다. 소정의 구현예에서, 개체는 낭포성 섬유증, 폐 섬유증 또는 폐에 영향을 미치는 또 다른 증상을 가지고 있다. 소정의 구현예에서, 개체는 조직 이식을 받을 예정이거나 또는 받았다.
- [0355] 일부 구현예에서, 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포에서 Bmi-1의 과발현으로 인한 개체의 암은, 통상적인 "표준 케어" 치료법에 불응성인 것으로 입증되었으며 (식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 이용한 치료는 예외로 함), 이로써 이런 환자는 종래의 치료법을 중단한 적이 있다. 일 구현예에서, 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 용어 "불응성"은, 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포의 적어도 일부 상당한 비중이 치료에도 불구하고 Bmi-1의 과발현으로 인해 계속해서 증식하는 것을 의미한다. 특정 치료법에 대해 암의 불응성인지의 결정은, 암 세포, 종양 세포, 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포에 대한 치료법의 효과를 분석하는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생체내 또는 시험관내에서, 이러한 맥락에서 "불응성"에 대한 당업계에 허용되는 의미를 적용해 이루어질 수 있다. 소정의 구현예에서, Bmi-1의 과발현으로 인해 불응성 암을 가진 환자는 기존의 또는 "표준 케어" 치료법에 비-반응성이거나 또는 내성인 암을 가진 환자이다. 소정의 구현예에서, 불응성 암 환자는 Bmi-1에 의해 매개되는 진행성 암을 가진다. 질환의 진행은 치료법에 대한 임상적인 반응의 부재 (lack)로서, 종양 또는 신생물이 상당히 제거되지 않거나 및/또는 증상이 현저하게 완화되지 않는 경우를 지칭한다. 환자가 불응성 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 가지고 있는지를 결정하는 것은 암 치료에 대한 치료법의 효능을 분석하는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생체내 또는 시험관내에서 이러한 맥락에서 "불응성"에 대한 당업계에 허용되는 의미를 적용해 이루어질 수 있다.
- [0356] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료할 환자는, 이미 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 또는 그 외 생물학적 요법, 면역요법 또는 항암 요법으로 치료를 받고 있는 환자이다. 이러한 환자들 중에는, Bmi-1에

의해 매개되는 불응성 암에 걸린 환자, 또는 종래의 치료법을 받기에는 너무 어린 환자도 있다. 일부 구현예에서, 치료를 받게 되는 환자는 어떠한 선행 치료를 받은 적 없는 처음 치료를 받는 환자이다. 전술한 모든 구현예에서, 치료할 환자는 소분자 치료법을 받을 수도 있다.

[0357] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 암 발병 위험이 있는 환자에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 개시를 예방하기 위해 예방학적으로 환자에게 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 종래의 치료법에 대해 부작용을 일으키기 쉬운 환자에게 치료학적으로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 투여되는 개체는 선행 치료법을 받은 적이 없는 개체이다. 다른 구현예에서, 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 선행 치료법을 받은 적 있는 개체에게 투여한다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 투여받는 개체는 치료를 통한 이점이 없고, 치료로 인한 부작용 또는 허용불가능한 수준의 독성으로 인해, 선행 치료법을 중단한 개체이다.

[0358] 일부 구현예에서, 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 투여받는 개체는 수술, 화학요법, 항체 요법, 호르몬 치료 및/또는 방사선 치료를 받게 되거나 또는 받은 적이 있는 개체이다. 소정의 구현예에서, 환자는 종양 또는 신생물 제거 수술을 받은 적이 있다. 소정의 구현예에서, 개체는 조직 또는 장기 이식을 받게 되거나, 받은 적이 있거나 또는 시술 중이다.

[0359] 본원에서, 용어 "유효량," "예방학적 유효량" 또는 "치료학적 유효량"은, Bmi-1 단백질의 기능을 저해하고 Bmi-1 단백질의 수준을 감소시켜서, 이를 필요로 하는 환자에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암에 대해 원하는 예방, 치료, 완화, 저해 또는 방지 효과를 발휘하는 데 효과적인, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 양을 의미한다.

[0360] 본원에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 환자에게 투여하는 맥락에서 용어 "유효량"은, 적용가능한 경우, 환자 또는 환자 세포(들)에서 다음과 같은 효과들 중 한가지 이상을 달성하기에 충분한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 양을 지칭한다: (i) Bmi-1 단백질의 기능 저해; (ii) Bmi-1 단백질의 수준 또는 양의 감소; (iii) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 이와 관련된 증상의 중증도 감소 또는 완화; (iv) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 이와 관련된 증상의 진행 방지; (v) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 이와 관련된 증상의 억제; (vi) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 이와 관련된 증상의 발병 또는 개시의 방지; (vii) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 Bmi-1에 의해 매개되는 암과 관련된 증상의 재발 방지; (viii) Bmi-1에 의해 매개되는 암과 관련된 증상의 지속 기간 단축; (ix) 암 줄기 세포 또는 종양 줄기 세포군의 감소 또는 소멸; (x) Bmi-1을 과발현하는 종양 또는 신생물의 성장 저하 또는 소멸; (xi) 암 세포 또는 종양 세포의 증식 저하 또는 소멸; (xii) Bmi-1을 과발현하는 종양 또는 신생물의 형성 저하 또는 소멸; (xiii) Bmi-1에 의해 매개되는 원발성, 국소성 및/또는 전이성 암의 제거 또는 방지; (xiv) 환자 사망률 감소; (xv) 관해되는 환자의 수 증가; (xvi) 환자의 관해 기간 증가; (xvii) Bmi-1을 과발현하는 종양 또는 신생물의 크기를, 크기가 증가하지 않거나, 또는 MRI, X-선 및 CAT 스캔 등의 당해 기술 분야의 당업자가 이용가능한 통상적인 방법에 의해 측정 시, 표준 치료법 실시한 이후의 종양 크기보다 적게 증가하도록, 유지 또는 통제; (xviii) 질환 진행의 지연 연장; (xix) 환자의 생존율 증가; (xx) 환자 입원 횟수 감소; (xxi) 환자 입원 기간 단축; (xxii) 다른 치료법의 예방 또는 치료 효과(들)의 강화 또는 향상; (xxiii) Bmi-1에 의해 매개되는 암과 관련된 증상의 수적 감소; (xxiv) 환자가 암 없이 생존하는 비율 증가; 및/또는 (xxv) 암 환자의 무증상성 생존율 증가.

[0361] 일반적으로, 용어 "유효량"은 또한, 약 40 - 200 kg 체중 (이 범위 보다 체중이 많이 나가거나 적게 나가는 환자 또는 개체, 특히 40 kg 이하의 어린이의 경우에는, 투여량이 조정될 수 있음)의 환자 또는 개체의 경우, 1회로, 분할하여, 또는 연속 투여로, 0.001 mg/Kg/day 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 0.01 mg/Kg/day 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 1.0 mg/day 내지 약 500 mg/Kg/day 범위인, 환자에게 투여되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 양을 포함한다. 전형적인 성인 개체는 평균 체중이 약 60 내지 약 100 Kg일 것으로 예상된다. 개체에 대한 유효량은 또한, 개체의 체중, 키 및 건강 상태를 비롯한 여러 가지 인자들에 따라 다를 것이다. 주어진 환자에 대한 유효량은 임상학의 기술과 판단에 따라 결정될 수 있다.

[0362] 다른 구현예에서, 개체 또는 환자의 체중을 기준으로 1일 투여량을 조절하는 경우, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 약 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.06, 0.075, 0.08, 0.09, 0.10, 0.20, 0.25, 0.30, 0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.90, 1.0, 1.10, 1.20, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 5.0, 10, 20 또는 50 mg/Kg/day로 전달되도록 제형화될 수 있다. 개체 또는 환자의 체중을 기준으로 정해지는 1일 투여량은 1회 투여, 분할 투여 또는 연속 투여로서 투여할 수 있다. 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 투여량이 하루에 2번 이상으로 제공되

는 경우, 그 투여량은 하루에 1, 2, 3 또는 그 이상의 횟수로 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 개체는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 1회 투여량 이상으로 투여받으며, 그 유효량은 각 투여량에서 동일하지 않을 수 있다.

[0363] 본원에 기술된 또 다른 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 약 0.001 mg/Kg/day 내지 약 500 mg/Kg/day 범위로 포함한다.

[0364] 본원에 기술된 범위 내에서, 치료가 필요한 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 약제의 제조 또는 치료 방법에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 "유효량"은, 일일 약 0.1 ng 내지 약 3500 mg 범위의 양; 일일 약 0.1  $\mu$ g 내지 약 3500 mg 범위의 양; 일일 약 0.1 mg 내지 약 3500 mg 범위의 양; 일일 약 1 mg 내지 약 3500 mg 범위의 양; 일일 약 1 mg 내지 약 3000 mg 범위의 양; 일일 약 0.05 mg 내지 약 1500 mg 범위의 양; 일일 약 0.5 mg 내지 약 1500 mg 범위의 양; 일일 약 1 mg 내지 약 1500 mg 범위의 양; 일일 약 5 mg 내지 약 1500 mg 범위의 양; 일일 약 10 mg 내지 약 600 mg 범위의 양; 일일 약 0.5 mg 내지 약 2000 mg 범위의 양; 또는 일일 약 5.0 mg 내지 약 1500 mg 범위의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0365] 본원에 기술된 또 다른 구현예는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 약 0.1 ng 내지 약 3500 mg 범위의 유효량으로 포함한다.

[0366] 임의의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 경우, 유효량은 마우스, 침팬지, 마모셋 (marmoset) 또는 타마린 (tamarin) 동물 모델과 같은 적정 동물 모델 또는 세포 배양 분석의 결과를 통해 먼저 추측할 수 있다. 또한, 적절한 동물 모델을 사용하여, 적절한 농도 범위와 투여 경로를 결정할 수 있다. 그런 다음, 이러한 정보를 이용하여 인간에서의 유용한 투여량과 투여 경로를 결정할 수 있다. 치료 효능과 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준적인 약제학적 방법에 의해, 예를 들어, ED<sub>50</sub> (집단의 50%에서 치료학적으로 유효한 양) 및 LD<sub>50</sub> (집단의 50%를 치사시키는 양)을 측정할 수 있다. 치료 효과를 나타내는 용량에 대한 독성을 나타내는 용량의 비는 치료 치수로서 지칭되며, 비, LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>로 표시할 수 있다. 일부 구현예에서, 유효량은 치료 지수가 높게 달성되는 양이다. 추가적인 구현예에서, 투여량은 독성이 전혀 또는 거의 없으면서 ED<sub>50</sub>를 포함하는 혈장 농도 범위 내에 속한다. 투여량은 사용되는 투약 형태, 환자의 민감성 및 투여 경로에 따라서 상기한 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0367] 보다 구체적으로, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 관련하여 관찰되는 농도-생물학적 효과 (약력학적 (pharmacodynamic)) 상관성은, 약 0.001  $\mu$ g/mL 내지 약 50  $\mu$ g/mL, 약 0.01  $\mu$ g/mL 내지 약 20  $\mu$ g/mL, 약 0.05  $\mu$ g/mL 내지 약 10  $\mu$ g/mL 또는 약 0.1  $\mu$ g/mL 내지 약 5  $\mu$ g/mL 범위로 타겟 혈장 농도를 제시한다. 이러한 혈장 농도를 달성하기 위해, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 체중 약 40 - 약 100 kg의 환자에 대해, 1회 투여, 분할 투여 또는 연속 투여로, 투여 경로에 따라, 0.001  $\mu$ g - 100,000 mg에서 변경되는 투여량으로 투여할 수 있다 (상기 체중 범위 보다 높거나 낮은 환자, 특히 40 kg 미만의 어린이의 경우에는 투여량이 조정될 수 있음).

[0368] 실제 투여량은 개체와 관련된 인자를 고려하여 전문의에 의해 결정될 것이다. 투여량과 투여는, 활성 물질 (들)을 충분한 수준으로 제공하거나 또는 바람직한 효과를 유지할 수 있도록, 적정될 수 있다. 고려될 수 있는 투여 인자로는, 질병 상태의 중증도, 개체의 전반적인 건강 상태, 개체의 인종, 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 횟수, 약물 조합(들), 반응 민감성, 약물 대사 산물과 관련된 독성에 대한 허용성 (tolerance), 기타 암 치료 및 용법 (regimen)에 대한 경험, 및 이러한 치료 및 용법에 대한 허용성/반응성이 있다. 장기간 작용하는 약학 조성물은 구체적인 제형의 반감기와 소거율에 따라 2, 3 또는 4일마다, 매주 1회 또는 2주마다 1회로 투여할 수 있다.

[0369] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 약물 전달 경로를 통해 개체에게 투여할 수 있다. 비-제한적인 예로, 경구, 눈, 직장, 볼, 국소, 코, 눈, 피하, 근육내, 정맥내 (볼루스 및 주입), 뇌내, 경피 및 폐 경로 투여를 포함한다.

[0370] 화합물의 대사산물

[0371] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 생체내 대사 산물도 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 산물은, 예를 들어, 주로 효소적 과정으로 인해, 투여된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 글루루키온화 (glucuronidation), 에스테르화 등으로 생길 수 있다. 즉, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 이의 대사 산물을 수득하기에 충분한 시간



동안 포유류 조직 또는 포유류에 접촉시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 생성되는 화합물을 포함한다.

[0372] 이러한 산물은, 전형적으로, 본원에 기술된 화합물의 방사성-표지된 (예,  $C^{14}$  또는  $H^3$ ) 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 제조하는 단계, 이를 검출가능한 용량 (예, 약 0.5 mg/kg 보다 많은 양)으로 랫, 마우스, 기니아피그, 원숭이 또는 인간과 같은 포유류에 투여하는 단계, 대사가 이루어지도록 충분한 시간 (전형적으로 약 30초 내지 약 30시간) 동안 방치하는 단계, 및 뇨, 혈액 또는 그외 생물 샘플로부터 이의 변환 산물을 분리하는 단계에 의해 동정한다. 이들 산물은 표지되어 있어 분리하기 용이하다 (그외의 것은 대사 산물에 남아있는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리함). 대사 산물 구조체들은 통상적인 방식으로, 예를 들어, MS 또는 NMR 분석에 의해 측정한다. 일반적으로, 대사 산물의 분석은 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행할 수 있다. 변환 산물은, 생체내에서 발견되지 않으면, 그 자체가 생물 활성을 가지고 있지 않더라도 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 치료학적 투여에 대한 진단 분석에 유용하다.

#### [0373] 조합 요법 (Combination Therapies)

[0374] 본원에서 상기 기술된 내용과 더불어, 치료가 필요한 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법은, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 중 하나 이상을 유효량으로 단독으로 또는 항-암제, 항증식제, 화학치료제, 면역조절제, 항-혈관신생제, 항-염증제, 알킬화제, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항-염증제, 통증 완화제, 류코트리엔 길항제,  $\beta 2$ -작용제, 항-콜린성 제제, 호르몬제, 생물 제제, 튜블린 결합제, 글루코코르티코이드, 코르티코스테로이드제, 항-세균제, 항-히스타민제, 항-말라리아제, 항-바이러스제, 항생제 등으로부터 선택되는 1종 이상의 부가적인 물질; 및 선택적으로 방사선 치료와 조합하여, 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0375] 다른 구현예에서, 단독으로 또는 1종 이상의 부가적인 물질과 조합되는, 하나 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, Bmi-1에 의해 매개되는 암에 효과를 발휘하지 않는 보조 (supportive) 요법, 통증 완화 요법 또는 그외 요법과 조합하여 개체에게 투여할 수 있다.

[0376] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와, 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 물질은, 동일한 약학 조성물로서 투여한다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와, 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 물질은, 서로 다른 약학 조성물로 투여한다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 물질은 동일한 투여 경로에 의해 투여한다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 물질은 서로 다른 투여 경로에 의해 투여한다.

[0377] 다른 구현예는, 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 유용한 1종 이상의 부가적인 물질과 조합된 산물로서 투여되는, 약학 조성물이다. 당해 기술 분야의 당업자는, 다양한 활성 성분들이 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 투여될 수 있으며, 이로써 이 제품이 부가적인 물질(들) 및 본원에 기술된 식 (I)의 화합물(들) 또는 이의 형태 중 어느 하나 또는 둘 다의 항암 활성을 증대시키거나 또는 상승적으로 강화하도록 작용할 수 있음을 알 것이다.

[0378] 본원에서, 용어 "상승"은, 본원에 기술된 조합 산물의 투여 효과가 단일 제제 2종 이상의 상가적인 효과 (additive effect)보다 더 효과적인 것을 지칭한다. 구체적인 구현예에서, 조합 산물의 상승 효과로, 1종 이상의 물질을 더 적은 투여량으로 사용하거나 및/또는 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 가진 환자에 대한 물질의 투여 횟수를 낮출 수 있다. 소정의 구현예에서, 물질을 더 적은 투여량으로 사용하거나 및/또는 투여 빈도를 줄이는 능력은 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 예방 또는 치료함에 있어 상기 물질의 효능을 저하시키지 않으면서 상기 물질의 개체 투여로 인한 독성을 낮추어 준다. 일부 구현예에서, 상승 효과는 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는데 있어 각 물질의 효능을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 물질들로 된 조합의 상승 효과는 임의의 단일 물질의 사용과 관련된 유해하거나 또는 원하지 않는 부작용을 회피하거나 또는 감소시킨다. 이러한 제품의 경우 물질들의 조합은 동일한 약학 조성물로 개체에게 투여할 수 있다. 다른 예로, 물질들은 개별 약학 조성물로 개체에게 동시에 투여할 수 있다. 물질은 또한, 동일하거나 또는 서로 다른 투여 경로를 통해 개체에게 투여할 수 있다. 구체적인 구현예에서, 1종 이상의 물질은 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태이다.

[0379] 치료가 필요한 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여하고자 의도된 통합된 (unitary) 투약 형태 또는 분리된 투약 형태로, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 비롯하여, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 유용한 상기한 부가적인 물질과 조합하는 것 역시 가능하다.

순차적으로 투여하는 경우, 조합물은 2회 이상 투여할 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 본원에 기술된 1종 이상의 추가적인 물질은 서로 다른 경로로 투여할 수 있다.

[0380] 본원에 기술된 방법에 따르면, 조합 산물 (combination product)은 활성 성분들의 조합을 포함할 수 있는데, 이 조합은, (1) 조합된 제형으로 공동-제형화하여, 동시에 투여 또는 전달할 수 있거나; (2) 분리된 제형으로서 순차적으로 또는 동시에 전달할 수 있거나; 또는 (3) 당해 기술분야에 공지된 임의의 다른 조합 용법으로 행해질 수 있다. 교차 요법 (alternation therapy)으로 분리된 제형으로서 전달하는 경우, 본원에 기술된 방법은 비-제한적인 예로, 개별 용액, 에멀전, 현탁액, 정제, 환제 또는 캡슐제로의 투여 또는 전달, 또는 개별 주사기로의 각각의 주사를 통한 투여 또는 전달을 포함할 수 있다. 일반적으로, 교차 투여하는 경우, 각각의 활성 성분의 유효 용량은 교대로 연속해서 투여한다. 이와는 대조적으로, 병행 또는 동시 투여하는 경우, 2종 이상의 활성 성분을 유효 용량으로 함께 투여한다. 간헐적인 순차적인 조합 투여 또는 병행되는 조합 투여로 된 다양한 여러 조합들도 적용할 수 있다.

[0381] 상기한 물질에 대한 구체적인 예로는, 염증 조절제 (예, 인터페론, 페니실라민 등), 항-혈관신생제, 항-염증제 (예, 아드레노코르티코이드 (adrenocorticoid), 코르티코스테로이드 (예, 베클로메타손 (beclomethasone), 부테소나이드 (budesonide), 플루니솔라이드 (flunisolide), 플루티카손 (fluticasone), 트리암시놀론 (triamcinolone), 메틸프레드니솔론 (prednisolone), 프레드니솔론 (prednisolone), 프레드니손 (prednisone), 하이드로코르티손 (hydrocortisone)), 글루코코르티코이드, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항-염증성 약물 (예, 아스피린, 이부프로펜 (ibuprofen), 디클로페낙 (diclofenac) 및 COX-2 저해제)), 통증 완화제, 류코트리엔 길항제 (예, 몬테루카스트 (montelukast), 메틸 산틴 (xanthines), 자피르루카스트 (zafirlukast) 및 질레우톤 (zileuton)),  $\beta$ 2-작용제 (예, 알부테롤 (albuterol), 비테롤 (biterol), 페노테롤 (fenoterol), 이소에타리에 (isoetharie), 메타프로테레놀 (metaproterenol), 피르부테롤 (pirbuterol), 살부타몰 (salbutamol), 테르부탈린 포르모테롤 (terbutalin formoterol), 살메테롤 (salmeterol) 및 살부타몰 테르부탈린 (salbutamol terbutaline)), 항-콜린성 물질 (예, 이프라트로피움 (ipratropium) 브로마이드 및 옥시트로피움 (oxitropium) 브로마이드), 항-세균제 (예, 설파살라진 (sulphasalazine), 답손 (dapsone) 등), 항-히스타민제, 항-말라리아제 (예, 하이드록시클로로퀸), 항-바이러스제 (예, 뉴클레오사이드 유사체 (예, 지도부딘 (zidovudine), 아사이클로비르 (acyclovir), 강사이클로비르 (gancyclovir), 비다라빈 (vidarabine), 이독수리딘 (idoxuridine), 트리플루리딘 (trifluridine), 리바비린 (ribavirin), 포스카르넷 (foscarnet), 아만타딘 (amantadine), 리만타딘 (rimantadine), 사퀴나비르 (saquinavir), 인디나비르 (indinavir), 리토나비르 (ritonavir) 및 AZT) 및 항생제 (예, 닥티노마이신 (dactinomycin) (종래에 악티노마이신 (actinomycin)임), 블레오마이신 (bleomycin), 에리트로마이신 (erythromycin), 페니실린 (penicillin), 미트라마이신 (mithramycin) 및 안트라마이신 (anthramycin (AMC))을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0382] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 추가적인 물질에 대한 구체적인 예로는, 액티비신 (acivicin); 아클라루비신 (aclarubicin); 아코다졸 하이드로클로라이드 (acodazole hydrochloride); 아크로닌 (acronine); 아도젤레신 (adozelesin); 알데스루킨 (aldesleukin); 알트레타민 (altretamine); 암보마이신 (ambomycin); 아메탄트론 아세테이트 (ametantone acetate); 아미노글루테티미드 (aminogluthetimide); 암사크린 (amsacrine); 아나스트로졸 (anastrozole); 안트라사이클린; 안트라마이신 (anthramycin); 아스파라기나제 (asparaginase); 아스퍼린 (asperlin); 아자시티딘 (azacitidine); 아제테파 (azetepa); 아조토마이신 (azotomycin); 바티마스타트 (batimastat); 벤조데파 (benzodepa); 비칼루타미드 (bicalutamide); 비산트렌 하이드로클로라이드 (bisantrene hydrochloride); 비스나피드 다이메실레이트 (bisnafide dimesylate); 비스포스포네이트 (예, 파미드로네이트 (pamidronate) (Aredria<sup>®</sup>), 소듐 클론드로네이트 (clondronate) (Bonefos<sup>®</sup>), 졸레드론산 (zoledronic acid) (Zometa<sup>®</sup>), 알렌드로네이트 (alendronate) (Fosamax<sup>®</sup>), 에티드로네이트 (etidronate), 이반드로네이트 (ibandronate), 시마드로네이트 (cimadronate), 리세드로메이트 (risedronate) 및 틸루드로메이트 (tiludronate)); 비젤레신 (bizelesin); 블레오마이신 설페이트 (bleomycin sulfate); 브레퀴나르 소듐 (brequinar sodium); 브로피리민 (bropiramine); 부설판 (busulfan); 캅티노마이신 (cactinomycin); 칼루스테론 (calusterone); 카라세미드 (caracemide); 카르베티머 (carbetimer); 카르보플라틴 (carboplatin); 카르무스틴 (carmustine); 카루비신 하이드로클로라이드 (carubicin hydrochloride); 카르젤레신 (carzelesin); 세데핑골 (cedefingol); 클로람부실 (chlorambucil); 시롤레마이신 (cirolemycin); 시스플라틴 (cisplatin); 클라드리빈 (cladribine); 크리스나톨 메실레이트

(crisnatol mesylate); 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide); 시타라빈 (cytarabine); 다카르바진 (dacarbazine); 닥티노마이신 (dactinomycin); 다우노루비신 하이드로클로라이드 (daunorubicin hydrochloride); 데시타빈 (decitabine); 탈메틸화제 (demethylation agent); 텍소르마플라틴 (dexormaplatin); 데자구아닌 (dezaguanine); 데자구아닌 메실레이트 (dezaguanine mesylate); 디아지퀴온 (diaziquone); 도세탁셀 (docetaxel); 독소루비신 (doxorubicin); 독소루비신 하이드로클로라이드 (doxorubicin hydrochloride); 드롤록시펜 (droloxifene); 드롤록시펜 사이트레이트 (droloxifene citrate); 드로모스타놀론 프로피오네이트 (dromostanolone propionate); 두아조마이신 (duazomycin); 에다트렉세이트 (edatrexate); 에플로르니틴 하이드로클로라이드 (eflornithine hydrochloride); EphA2 저해제; 엘사미트루신 (elsamitrucin); 엔로플라틴 (enloplatin); 엔프로메이트 (enpromate); 에피프로피딘 (epipropidine); 에피루비신 하이드로클로라이드 (epirubicin hydrochloride); 에르불로졸 (erbulozole); 에소루비신 하이드로클로라이드 (esorubicin hydrochloride); 에스트라무스틴 (estramustine); 에스트라무스틴 포스페이트 소듐 (estramustine phosphate sodium); 에타니다졸 (etanidazole); 에토포사이드 (etoposide); 에토포사이드 포스페이트 (etoposide phosphate); 에토프린 (etoprine); 파드로졸 하이드로클로라이드 (fadrozole hydrochloride); 파자라빈 (fazarabine); 펜레티나이드 (fenretinide); 플록스우리딘 (floxuridine); 플루다라빈 포스페이트 (fludarabine phosphate); 5-플루오로우라실 (5-fluorouracil); 플루오로시타빈 (flurocitabine); 포스퀴돈 (fosquidone); 포스트리예신 소듐 (fostriecin sodium); 겐시타빈 (gemcitabine); 겐시타빈 하이드로클로라이드 (gemcitabine hydrochloride); 히스톤 데아세틸라제 저해제; 하이드록시우레아 (hydroxyurea); 이다루비신 하이드로클로라이드 (idarubicin hydrochloride); 이포스파미드 (ifosfamide); 일모포신 (ilmofosine); 이마티닙 메실레이트 (imatinib mesylate); 인터루킨 II (재조합 인터루킨 II, 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴 (ipropilatin); 이리노테칸 하이드로클로라이드 (irinotecan hydrochloride); 란레오티드 아세테이트 (lanreotide acetate); 레날리도마이드 (lenalidomide); 레트로졸 (letrozole); 루프롤라이드 아세테이트 (leuprolide acetate); 리아로졸 하이드로클로라이드 (liarozole hydrochloride); 로메트렉솔 소듐 (lomtrexol sodium); 로무스틴 (lomustine); 로속산트론 하이드로클로라이드 (losoxantrone hydrochloride); 마소프로콜 (masoprocol); 메이탄신 (maytansine); 메클로레타민 하이드로클로라이드 (mechlorethamine hydrochloride); 항-CD2 항체; 메게스트롤 아세테이트 (megestrol acetate); 멜렌게스트롤 아세테이트 (melengestrol acetate); 멜팔란 (melphalan); 메노가릴 (menogaril); 머캅토피린 (mercaptapurine); 메토트렉세이트 (methotrexate); 메토트렉세이트 소듐; 메토프린 (metoprine); 메투레데파 (meturedepa); 미틴도미드 (mitindomide); 미토카르신 (mitocarcin); 미토크로민 (mitocromin); 미토길린 (mitogillin); 미토말신 (mitomalcin); 미토마이신 (mitomycin); 미토스페르 (mitosper); 미토탄 (mitotane); 미톡산트론 하이드로클로라이드 (mitoxantrone hydrochloride); 미코페놀산 (mycophenolicacid); 노코다졸 (nocodazole); 노갈라마이신 (nogalamycin); 오르마플라틴 (ormaplatin); 옥시수란 (oxisuran); 파클리타셀 (paclitaxel); 페가스파라가제 (pegaspargase); 펠리오마이신 (peliomycin); 펜타무스틴 (pentamustine); 페플로마이신 설페이트 (peplomycin sulfate); 퍼포스파미드 (perfosfamide); 피포브로만 (pipobroman); 피포설판 (piposulfan); 피록산트론 하이드로클로라이드 (piroxantrone hydrochloride); 플리카마이신 (plicamycin); 플로메스탄 (plomestane); 포르피머 소듐 (porfimer sodium); 포르피로마이신 (porfiromycin); 프레드니무스틴 (prednimustine); 프로카르바진 하이드로클로라이드 (procarbazine hydrochloride); 푸로마이신 (puromycin); 푸로마이신 하이드로클로라이드 (puromycin hydrochloride); 피라조푸린 (pyrazofurin); 리보프린 (riboprime); 로글레티미드 (rogletimide); 사펑골 (safingol); 사펑골 하이드로클로라이드 (safingol hydrochloride); 세무스틴 (semustine); 심트라젠 (simtrazene); 스파르포세이트 소듐 (sparfosate sodium); 스파르소마이신 (sparsomycin); 스피로게르마늄 하이드로클로라이드 (spirogermanium hydrochloride); 스피로무스틴 (spiromustine); 스피로플라틴 (spiroplatin); 스트렙토니그린 (streptonigrin); 스트렙토족신 (streptozocin); 설로페누르 (sulofenur); 탈리소마이신 (talismycin); 테코갈란 소듐 (tecogalan sodium); 테가푸르 (tegafur); 텔록산트론 하이드로클로라이드 (teloxantrone hydrochloride); 테모포르핀 (temoporfin); 테니포시드 (teniposide); 테록시론 (teroxirone); 테스트락톤 (testolactone); 티아미프린 (thiamiprine); 티오구아닌 (thioguanine); 티오테파 (thiotepa); 티아조푸린 (tiazofurin); 티라파자민 (tirapazamine); 토레미펜 사이트레이트 (toremifene citrate); 트레스톨론 아세테이트 (trestolone acetate); 트리시리빈 포스페이트 (tricitribine phosphate); 트리메트렉세이트 (trimetrexate); 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트 (trimetrexate glucuronate); 트립토렐린 (tripitorelin); 튜블로졸 하이드로클로라이드 (tubulozole hydrochloride); 우라실 머스타드 (uracil mustard); 우레데파 (uredepa); 바프레오티드 (vatreotide); 베르테포르핀 (verteporfin); 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트 (vincristine sulfate); 빈데신 (vindesine); 빈데신 설페이트; 빈에피딘 설페이트

(vinepidine sulfate); 빈글리시네이트 설페이트 (vinglycinate sulfate); 빈루로신 설페이트 (vinleurosine sulfate); 비노렐빈 타르트레이트 (vinorelbine tartrate); 빈로시딘 설페이트 (vinrosidine sulfate); 빈졸리딘 설페이트 (vinzolidine sulfate); 볼리티닙 (volitinib); 보로졸 (vorozole); 제니플라틴 (zeniplatin); 지노스타틴 (zinostatin); 조루비신 하이드로클로라이드 (zorubicin hydrochloride) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0383]

Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 다른 예로는, 항-암제 또는 항-증식제를 이용한 치료를 포함하며, 여기서, 항-암제 또는 항-증식제는, 비-제한적인 예로, 20-에피-1,25-다이하이드록시비타민 D3 (MC 1288, MC 1301, KH 1060); 5-에티닐우라실; 아비라테론 (abiraterone); 아클라루비신 (aclerubicin); 아실풀벤 (acylfulvene); 아데시페놀 (adecyphenol); 아도젤레신 (adozelesin); 알데스루킨 (aldesleukin); ALL-TK 길항제; 알트레타민 (altretamine); 암바무스틴 (ambamustine); 아미독스 (amidox); 아미포스틴 (amifostine); 아미노레불린산 (aminolevulinic acid); 암루비신 (amrubicin); 암사크린 (amsacrine); 아나그렐리드 (anagrelide); 아나스트로졸 (anastrozole); 안드로그라폴리드 (andrographolide); 혈관신생제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스 (antarelix); 항-배측 형태형성 (anti-dorsalizing morphogenetic) 단백질-1; 항-안드로겐; 항-에스트로겐; 항-네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포자살 유전자 모듈레이터; 세포자살 조절인자; 아푸린산 (apurinic acid); ara-CDP-DL-PTBA (0-팔미토일-1-티오글리세롤); 아르기닌 데아미나제; 아술라크린 (asulacrine); 아타메스탄 (atamestane); 아트리무스틴 (atrimustine); 액시나스타틴 1 (axinastatin 1); 액시나스타틴 2; 액시나스타틴 3; 아자세트론 (azasetron); 아자톡신 (azatoxin); 아자티로신 (azathyrosine); 바카틴 (baccatin) III 유도체; 발라놀 (balanol); 바티마스타트 (batimastat); BCR/ABL 길항제; 벤조클로린 (benzochlorin); 벤조일스타우로스포르린 (benzoylstaurosporine); 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴 (beta-aletine); 베타클라마이신 B (betaclamycin B); 베툴린산 (betulinicacid); bFGF 저해제; 비칼루타미드 (bicalutamide); 비스안트렌 (bisantrene); 비스아지리디닐스페르민 (bisaziridinylspermine); 비스나피드 (bisnafide); 비스트라텐 A (bistratene A); 비젤레신 (bizelesin); 브레플레이트 (breflate); 브로피리민 (bropiramine); 부도티탄 (budotitan); 부티오닌 설폭시민 (buthionine sulfoximine); 칼시포트리올 (calcipotriol); 칼포스틴 C (calphostin C); 캄프토테신 (camptothecin) 유도체; 카나리폭스 (canarypox) IL-2; 카페시타빈 (capecitabine); 카르복사미드-아미노-트리아졸 (CaRest M3); CARN 700; 연골 유래 저해제; 카르젤레신 (carzelesin); 카세인 키나제 저해제 (ICOS); 카스타노스페르민 (castanospermine); 세크로핀 (cecropin) B; 세트로렐릭스 (cetorelix); 클로린 (chlorin); 클로로퀴녹살린 설포아미드 (chloroquinoxaline sulfonamide); 시카프로스트 (cicaprost); 시스-포르피린; 클라드리빈 (cladribine); 클로미펜 (clomifene) 유사체; 클로트리마졸 (clotrimazole); 콜리σμα이신 (collismycin) A; 콜리σμα이신 B; 콤브레타스타틴 (combretastatin) A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌 (conagenin); 크람베시딘 (crambesidin) 816; 크리스나톨 (crisnatol); 크립토피신 (cryptophycin) 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 (curacin) A; 사이클로펜타안트라퀴논 (cyclopentantraquinone); 사이클로플라탐 (cycloplatam); 시페마이신 (cypemycin); 시타라빈 옥토스페이트 (cytarabine ocfosfate) (YNK01 또는 Starasid<sup>®</sup>); 세포용해 인자; 사이토스타틴 (cytostatin); 다클릭시맵 (dacliximab); 데시타빈 (decitabine); 데하이드로다이덴민 (dehydrididemnin) B; 데슬로렐린 (deslorelin); 텍사메타손 (dexamethasone); 텍시포스파미드 (dexifosfamide); 텍스라죽산 (dexrazoxane); 텍스베라파밀 (dexverapamil); 디아지쿠온(diaziqune); 다이덴민 (didemnin) B; 다이독스 (didox); 다이에틸노르스페르민 (diethylnorspermine); 다이하이드로-5-아자시티딘; 다이하이드로탁솔; 다이옥사마이신; 다이페닐 스파이로무스틴 (spiromustine); 도세탁셀; 도코사놀 (docosanol); 돌라세트론 (dolasetron); 독시플루리딘 (doxifluridine); 드롤록시펜 (droloxifene); 드로나비놀 (dronabinol); 두오카르마이신 (duocarmycin) SA; 엡셀렌 (ebselen); 에코무스틴 (ecomustine); 에델포신 (edelfosine); 에드레콜로맵 (edrecolomab); 에플로르니틴 (eflornithine); 엘레멘 (elemene); 에미테푸르 (emitefur); 에피루비신 (epirubicin); 에프리스테리드 (epristeride); 에스트라무스틴 (estramustine) 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸 (etanidazole); 에토포사이드 (etoposide) 포스페이트; 엑세메스탄 (exemestane); 파드로졸 (fadrozole); 파자라빈 (fazarabine); 펜레티나이드 (fenretinide); 필그라스티ம் (filgrastim); 피나스테리드 (finasteride); 플라보피리돌 (flavopiridol); 플레젤라스틴 (flezelastine); 플루아스테론 (fluasterone); 플루다라빈 (fludarabine); 플루오다우로루니신 (fluorodaunorubicin) 하이드로클로라이드; 포르페니멕스 (forfenimex); 포르메스탄 (formestane); 포스트리에신 (fostriecin); 포테무스틴 (fotemustine); 가돌리늄 텍사피린 (gadolinium texaphyrin); 갈륨 나이트레이트; 갈로시타빈 (galocitabine); 가니렐릭스 (ganirelix); 젤라티나제 (gelatinase) 저해제; 겐시타빈; 글루타티온 저해제; HMG CoA 리덕타제 저해제 (예, 아토르바스타틴 (atorvastatin), 세리바스타틴

(cerivastatin), 플루바스타틴 (fluvastatin), 레스콜 (lescol), 루피토르 (lupitor), 로바스타틴 (lovastatin), 로수바스타틴 (rosuvastatin) 및 심바스타틴 (simvastatin)); 헵수팜 (hepsulfam); 헤레굴린 (heregulin); 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신 (hypericin); 이반드론산 (ibandronicacid); 이다루비신 (idarubicin); 이독시펜 (idoxifene); 이드라마톤 (idramantone); 일모포신 (ilmofoesine); 일로마스타트 (ilomastat); 이미다조아크리돈 (imidazoacridone); 이미퀴모드 (imiquimod); 면역자극 펩타이드; 인슐린-유사 성장인자-1 수용체 저해제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안 (iobenguane); 요오도독소루비신 (iododoxorubicin); 이포메아놀 (ipomeanol), 4-이로플라크트 (4-iroplact); 이르소글라딘 (irsogladine); 이소벤가졸 (isobengazole); 이소호모할리콘드린 (isohomohalicondrin) B; 이타세트론 (itasetron); 자스플라키놀리드 (jasplakinolide); 카할랄리드 (kahalalide) F; 라멜라린 (lamellarin)-N 트리아세테이트; 란레오티드 (lanreotide); 레이나마이신 (leinamycin); 레노그라스티움 (lenograstim); 렌티난 설페이트 (lentinan sulfate); 렙톨스타틴 (leptolstatin); 레트로졸 (letrozole); 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 루프로라이드 (leuprolide)/에스트로젠/프로게스테론 조합; 루프로렐린 (leuprorelin); 레바미솔 (levamisole); LFA-3TIP (국제 특허 공개 W093/0686 및 미국 특허 6,162,432 참조); 리아로졸 (liarozole); 선형 폴리아민 유사체; 친지질성 이당류 펩타이드; 친지질성 백금 화합물; 리소클리나미드 (lissoclinamide) 7; 로바플라틴 (lobaplatin); 롬브리신 (lombricine); 로메트렉솔 (lometrexol); 로니다민 (lonidamine); 로속산트론 (losoxantrone); 로바스타틴 (lovastatin); 록소리빈 (loxoribine); 루르토테칸 (lurtotecan); 루테튬 텍사피린 (lutetium texaphyrin); 리소필린 (lysofylline); 용혈 펩타이드; 마이탄신 (maitansine); 만노스타틴 (mannostatatin) A; 마리마스타트 (marimastat); 마소프로콜 (masoprocol); 마스핀 (maspin); 매트릴리신 (matrilysin) 저해제; 매트릭스 메탈로프로테나제 저해제; 메노가릴 (menogaril); 메르바론 (merbarone); 메테렐린 (meterelin); 메티오니나제; 메토클로프라미드 (metoclopramide); MIF 토토머라제 저해제; 미페프리스톤 (mifepristone); 밀테포신 (miltefosine); 미리모스틴 (mirimostim); 미스매치된 이중가닥 RNA; 미토구아존 (mitoguazone); 미토락톨 (mitolactol); 미토마이신 유사체; 미토나피드 (mitonafide); 미토톡신 섬유모세포 성장인자-사포린 (mitotoxin fibroblast growth factor-saporin); 미록산트론 (mitoxantrone); 모파로텐 (mofarotene); 몰그라모스틴 (molgramostim); 단일클론 항체, 인간 융모막 성선자극 호르몬; 모노포스포릴 지질 A/미오박테리아 (myobacterium) 세포벽 골격 (CWS/MPL); 모피다몰 (mopidamol); 다약제 내성 유전자 저해제; 다발성 종양 억제자 1-기반의 요법; 머스타드 항-암제; 미카퍼옥사이드 (mycaperoxide) B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론 (myriaporone); N-아세틸디날린 (acetyldinaline); N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린 (nafarelin); 나그레스티프 (nagrestip); 날록손 (naloxone)/펜타조신 (pentazocine) 조합; 나파빈 (napavin); 나프테르핀 (naphterpin); 나르토그라스티움 (nartograstim); 네다플라틴 (nedaplatin); 네모루비신 (nemorubicin); 네리드론산 (neridronicacid); 중성 엔도펩티다제; 닐루타미드 (nilutamide); 니사마이신 (nisamycin); 질소 산화물 모듈레이터; 니트록사이드 항산화제; 니트룰린 (nitruillyn); 06-벤질구아닌; 옥트레오티드 (octreotide); 오키세논 (okicenone); 올리고뉴클레오티드; 오나프리스톤 (onapristone); 오라신 (oracin); 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴 (ormaplatin); 오사테론 (osaterone); 옥살리플라틴 (oxaliplatin); 옥사우노마이신 (oxaunomycin); 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도제; 팔라우아민 (palauamine); 팔미토일리독신 (palmitoylrhizoxin); 파미드론산 (pamidronic acid); 판악시트라이올 (panaxytriol); 판노미펜 (panomifene); 파라박틴 (parabactin); 파젤리프틴 (pazelliptine); 페가스파르가제 (pegaspargase); 펠데신 (peldesine)(BCX-34); 펜토산 폴리설페이트 소듐; 펜토스타틴 (pentostatatin); 펜트로졸 (pentrozole); 퍼플루브론 (perflubron); 퍼포스파미드 (perfosfamide); 페릴릴 알코올 데하이드로게나제; 페나지노마이신 (phenazinomycin); 페닐아세테이트 (phenylacetate); 포스포타제 저해제; 피시바닐 (picibanil); 필로카르핀 (pilocarpine) 하이드로클로라이드; 피라루비신 (pirarubicin); 피리트렉심 (piritrexim); 플라세틴 (placetin) A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성인자 저해제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트라이아민 착물; 포르피머 (porfimer) 소듐; 포르피로마이신 (porfiromycin); 프레드니손 (prednisone); 프로필 비스-아크리돈 (bis-acridone); 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜 저해제; 단백질 A-기계의 면역 조절인자; 단백질 키나제 C 저해제; 미세조류 (microalgal); 단백질 티로신 포스포타제 저해제; 푸린 뉴클레오타이드 포스포릴라제 저해제; 푸르푸린 (purpurin); 피라졸로아크리딘 (pyrazoloacridine); 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨쥬게이트; raf 길항제; 랄티트렉세드 (raltitrexed); 라모세트론 (ramosetron); ras 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 탈메틸화 레텔립틴 (retelliptine demethylated); 레늄 (rhenium) Re 186 에티드로네이트 (etidronate); 리죽신 (rhizoxin); 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드 (rogletimide); 로히투카인 (rohitukine); 로무르티드 (romurtide); 로קי니멕스 (roquinimex); 루비기논 (rubiginone) B1; 루복실 (ruboxyl); 사평골; 사인토피 (saintopin); SarcNU; 사르코피톨 (sarcophytol) A; 사르그라모스틴 (sargramostim); Sdi1 모방체 (mimetic); 세무스틴; 노화-유래 저해제



1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호전달 저해제; 신호전달 모듈레이터; 단쇄 항원 결합 단백질; 시조피란 (sizofiran); 소부죽산 (sobuzoxane); 소듐 보로캡테이트 (sodium borocaptate); 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤 (solverol); 소마토메딘 (somatomedin) 결합 단백질; 소네르민 (sonermin); 스파르포스산 (sparfosicacid); 스피카마이신 (spicamycin) D; 스피로무스틴 (spiromustine); 스플레노펜틴 (splenopentin); 스폰기스타틴 (spongistatin) 1; 스쿠알라민 (squalamine); 줄기 세포 저해제; 줄기 세포 분열 저해제; 스티피아미드 (stipiamide); 스트로멜리신 (stromelysin) 저해제; 설퍼노신 (sulfinosine); 과활성의 혈관작용성 장 펩타이드 길항제; 수라디스타 (suradista); 수라민 (suramin); 스와인소닌 (swainsonine); 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴 (tallimustine); 5-플루오로우라실; 루코보린 (leucovorin); 타목시펜 메트아이오다이드 (tamoxifenmethiodide); 타우로무스틴 (tauromustine); 타자로텐 (tazarotene); 테코갈란 (tecogalan) 소듐; 테가푸르 (tegafur); 텔루라피릴륨 (tellurapyrylium); 텔로머라제 저해제; 테모포르핀 (temoporfirin); 테모졸로마이드 (temozolomide); 테니포시드 (teniposide); 테트라클로로데카옥사이드 (tetrachlorodecaoxide); 테트라조민 (tetrazomine); 탈리블라스틴 (thaliblastine); 티오코랄린 (thiocoraline); 트롬보포이에틴 (thrombopoietin); 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신 (thymalfasin); 티모포이에틴 (thymopoietin) 수용체 작용제; 티모트리난 (thymotrinan); 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린 (etiopurpurin); 티라파자민 (tirapazamine); 티타노센 바이클로라이드 (titanocene bichloride); 톱센틴 (topsentin); 토레미펜 (toremifene); 만능성 줄기 세포 인자; 변역 저해제; 트레티노인 (tretinoin); 트라이아세틸우리딘 (triacyetyluridine); 트리시리빈 (triciribine); 트리메트렉세이트; 트립토텐린; 트로피세트론 (tropisetron); 투로스테라이드 (turosteride); 티로신 키나제 저해제; 티르포스틴 (tyrphostin); UBC 저해제; 우베니멕스 (ubenimex); 비노생식동-유래의 성장 저해 인자; 우로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드 (vapreotide); 바리올린 (variolin) B; 벡터 시스템, 적혈구 유전자 요법; 탈리도마이드; 벨라레솔 (velaresol); 베라민 (veramine); 베르딘 (verdin); 베르테포르핀 (verteporfin); 비노렐빈 (vinorelbine); 빈크살틴 (vinxaltine); 볼리티닙 (volitinib); 보로졸 (vorozole); 자노테론 (zanoterone); 제니플라틴 (zeniplatin); 질라스코르브 (zilascorb); 및 지노스타틴 스티말라머 (zinostatin stimalamer) 등으로부터 선택된다.

[0384] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 부가적인 물질은 1종 이상의 면역조절제(들)이다. 면역조절제에 대한 비-제한적인 예로는, 단백질성 물질, 예컨대 사이토카인, 펩타이드 모방체 및 항체 (예, 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 단일클론 항체, 다클론 항체, Fv, ScFv, Fab 또는 F(ab)<sub>2</sub> 단편 또는 에피토프 결합 단편), 핵산 분자 (예, 안티센스 핵산 분자 및 삼중 나선체 (triple helices)), 암 분자, 유기 화합물 및 무기 화합물을 포함한다.

[0385] 특히, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 하나 이상의 면역조절제로는, 메토트렉세이트, 레플루노마이드 (leflunomide), 사이클로포스파미드, 사이토산 (cytoxan), 사이클로스포린 A, 미노사이클린 (minocycline), 아자티오프린 (azathioprine) (Imuran<sup>®</sup>), 항생제 (예, FK506 (타크롤리무스 (tacrolimus))), 메틸프레드니솔론 (prednisolone) (MP), 코르티코스테로이드, 스테로이드, 마이코페놀레이트 모페틸 (mycophenolate mofetil), 라파마이신 (rapamycin) (시롤리무스), 미조리빈 (mizoribine), 데옥시스페르구알린 (deoxyspergualin), 브레퀴나르 (brequinar), 말로노니트릴로아민드 (malononitriloamine) (예, 레플루로나미드 (leflunamide)), T-세포 수용체 모듈레이터, 사이토카인 수용체 모듈레이터 및 비만 세포 모듈레이터를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0386] 일 구현예에서, 면역조절제는 화학치료제이다. 다른 구현예에서, 면역조절제는 화학치료제 이외의 면역조절제이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 사용되는 부가적인 물질은 면역조절제가 아니다.

[0387] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 부가적인 물질은 하나 이상의 항-혈관신생제(들)이다. 항-혈관신생제에 대한 비-제한적인 예로는, 혈관신생을 저하 또는 저해하는, 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드, 융합 단백질, 항체 (예, 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 단일클론 항체, 다클론 항체, Fv, ScFv, Fab 또는 F(ab)<sub>2</sub> 단편 또는 이들의 항원-결합 단편), 예를 들어, TNF- $\alpha$ 에 면역특이적으로 결합하는 항체, 핵산 분자 (예, 안티센스 분자 또는 삼중 나선체), 유기 분자, 무기 분자, 및 암 분자를 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 부가적인 물질은 항-혈관신생제가 아니다.

[0388] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 부가적인 물질은 1종 이상의 항-염증제(들)이다. 항-염증제에 대한 비-제한적인 예로는, 염증성 장애를 치료하는데 유용한 임의의 항-염증제를 포함한다. 항-염증제의 비-제한적인 예로는, 비-스테로이드계 항-염증성 약물 (NSAID), 스테로이드계 항-염증성 약물, 항-콜린성 물질 (예, 아트로핀 설페이트, 아트로핀 메틸나이트레이트 및 이프라트로핀

브로마이드 (ATROVENT<sup>®</sup>),  $\beta$ 2-작용제 (예, 알부테롤 (VENTOLIN<sup>®</sup> 및 PROVENTIL<sup>®</sup>), 비톨테롤 (TORNALATE<sup>®</sup>), 레브알부테롤 (XOPONEX<sup>®</sup>), 메타프로테레놀 (ALUPENT<sup>®</sup>), 피르부테롤 (MAXAIR<sup>®</sup>), 테르부틀라인 (BRETHAIRE<sup>®</sup> 및 BRETHINE<sup>®</sup>), 알부테롤 (PROVENTIL<sup>®</sup>, REPETABS<sup>®</sup>, 및 VOLMAX<sup>®</sup>), 포르모테롤 (FORADIL AEROLIZER<sup>®</sup>), 살메테롤 (SEREVENT<sup>®</sup> 및 SEREVENT DISKUS<sup>®</sup>), 메틸산틴 (예, 테오필린 (UNIPHYL<sup>®</sup>, THEO-DUR<sup>®</sup>, SLO-BID<sup>®</sup>, 및 TEHO-42<sup>®</sup>)) 등을 포함한다. NSAID의 예로는, 아스피린, 이부프로펜, 셀렉코십 (celecoxib) (CELEBREX<sup>®</sup>), 디클로페낙 (VOLTAREN<sup>®</sup>), 에토돌락 (etodolac) (LODINE<sup>®</sup>), 페노프로펜 (fenoprofen) (NALFON<sup>®</sup>), 인도메타신 (INDOCIN<sup>®</sup>), 케토랄락 (ketoralac) (TORADOL<sup>®</sup>), 옥사프로진 (DAYPRO<sup>®</sup>), 나부메톤 (nabumentone) (RELAFEN<sup>®</sup>), 설린닥 (CLINORIL<sup>®</sup>), 톨멘틴 (tolmentin) (TOLECTIN<sup>®</sup>), 로페코십 (rofecoxib) (VIOXX<sup>®</sup>), 나프록센 (ALEVE<sup>®</sup>, NAPROSYN<sup>®</sup>), 케토프로펜 (ketoprofen) (ACTRON<sup>®</sup>), 나부메톤 (nabumetone) (RELAFEN<sup>®</sup>) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이러한 NSAID는 사이클로옥시게나제 효소 (예, COX-1 및/또는 COX-2)를 저해함으로써 작용한다. 스테로이드계 항-염증성 약물의 예로는, 글루코코르티코이드, 텍사메타손 (DECADRON<sup>®</sup>), 코르티코스테로이드 (예, 메틸프레드니솔론 (MEDROL<sup>®</sup>)), 코르티손, 하이드로코르티손, 프레드니손 (PREDNISONE<sup>®</sup> 및 DELTASONE<sup>®</sup>), 프레드니솔론 (PRELONE<sup>®</sup> 및 PEDIAPRED<sup>®</sup>), 트리암시놀론, 아줄피딘 (azulfidine), 에이코사노이드 (eicosanoid)의 저해제 (예, 프로스타글란딘, 트롬복산 (thromboxane) 및 류코트리엔) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0389] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 추가적인 물질은 알킬화제, 니트로소우레아, 항-대사산물, 안트라사이클린 (anthracyclin), 토포이소머라제 II 저해제, 유사 분열 저해제 등이다. 알킬화제로는, 부설판, 시스플라틴, 카르보플라틴, 클로롬부실 (chlorombucil), 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 데카르바진 (decarbazine), 메클로레타민, 메팔렌, 테모졸로마이드 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 니트로소우레아로는, 카르무스틴 (BiCNU<sup>®</sup>), 로무스틴 (CeeNU<sup>®</sup>) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 항-대사산물로는, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 메토트렉세이트, 겐시타빈, 시타라빈, 플루다라빈 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 안트라사이클린의 예로는, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 토포이소머라제 II 저해제로는, 토포테칸, 이리노테칸, 에토피사이드 (etoposide) (VP-16), 테니포사이드 (teniposide) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 유사 분열 저해제로는, 탁산 (taxane) (파클리탁셀, 도세탁셀), 및 빈카 알칼로이드 (vinca alkaloid) (빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0390] 보다 구체적인 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 추가적인 항-암제, 항-증식제 또는 화학치료제로는, 아플리베르셉트 (aflibercept), 암사크린 (amsacrine), 블레오마이신 (bleomycin), 부설판, 카페시타빈 (capecitabine), 카르보플라틴, 카르무스틴 (carmustine), 클로람부실 (chlorambucil), 시스플라틴 (cisplatin), 클라드리빈 (cladribine), 클로파라빈 (clofarabine), 크리스탄타스파제 (crisantaspase), 사이클로포스파미드, 시타라빈 (cytarabine), 다카르바진 (dacarbazine), 닥티노마이신 (dactinomycin), 다우노루비신 (daunorubicin) (IV 및 리포조말 (liposomal)), 도세탁셀 (docetaxel), 독소루비신 (IV 및 리포조말), 엔자스타우린 (enzastaurin), 에피루비신 (epirubicin), 에토피사이드 (etoposide), 플루다라빈 (fludarabine), 5-플루오로우라실 (5-FU), 겐시타빈, 글리아텔 임플란트 (gliadel implant), 하이드록시카르바미드, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 이리노테칸, 란레오티드 (lanreotide), 레날리도마이드 (lenalidomide), 루코보린 (leucovorin), 로무스틴, 멜팔란, 머캅토포린, 메스나 (mesna), 메토트렉세이트, 미토마이신, 미톡산트론, 옥트레오티드 (octreotide), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 파클리탁셀, 페메트렉세드 (pemetrexed), 펜토스타틴, 프로카바진, 란티트렉세드 (raltitrexed), 사트라플라틴 (satraplatin), 소라페닙 (sorafenib), 스트렙토조신 (streptozocin), 서니티닙 (sunitinib), 테라푸르-우라실 (tegafur-uracil), 테모졸로마이드, 테니포시드 (teniposide), 탈리도마이드 (thalidomide), 티오테파, 티오구아닌 (tioguanine), 토포테칸, 트레오셀판, 바탈라닙 (vatalanib), 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 볼리티닙 (volitinib), ZD6474, 단일클론 항체 (예, 베바시주맵 (bevacizumab), 세투시맵 (cetuximab), IMC-A12, IMC-1121B, medi-522, 리툽시맵 (rituximab) 등), 호르몬제 (예, 아나스트로졸 (anastrozole), 비칼루타미드 (bicalutamide), 부세렐린 (buserelin), 사이프로테론 (cyproterone), 다이에틸stil베스트롤

(diethylstilbestrol), 엑세메스탄 (exemestane), 플루타미드, 고세렐린 (goserelin) (유방 및 전립선), 레트로졸 (letrozole), 루프로렐린 (leuprorelin), 메드록시프로게스테론, 메게스트롤 아세테이트, 타목시펜, 토레미펜 (toremifene), 트립토렐린 (triptorelin) 등), 생물 제제 (예, 인터페론, 인터루킨-12 등), 혈관신생 수용체 티로신 키나아제 (RTK) 저해제 (예, AE-941, 안지오테틴, 카르복시아미도트리아졸, 실렌기티드 (cilengitide), 엔도스타틴 (endostatin), 할로푸기논 (halofuginone) 하이드로브로마이드, 2-메톡시에스트라다이올, 스쿠알라민 락테이트, SU6668 등), 튜블린 결합제 (예, 콤브레타스타틴 A4 포스페이트 등), 매트릭스 메탈로프로테아제 저해제 (예, BMS-275291 등) 및/또는 세린/트레오닌/티로신 키나제 저해제 및 선택적인 비-스테로이드계 또는 COX-2 항-염증제 (예, 셀렉코싯 등) 또는 코르티코스테로이드 제제 (예, 프레드니손 등)를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0391] 보다 특정한 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 하나 이상의 추가적인 항-암제, 항-증식제 또는 화학치료제는 베바시주맵, 카르보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 독소루비신, 엑세메스탄, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 이마티닙, 이리노테칸, 소라페닙, 서니티닙, 테모졸로마이드, 볼리티닙 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

[0392] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 1종 이상의 추가적인 항-암제, 항-증식제 또는 화학치료제는, 암 세포 또는 종양 세포를 파괴하기 위해, x-선, 감마 선 및 그의 소스의 방사선의 사용을 포함하는, 방사선 치료와 조합하여 사용된다. 구체적인 구현예에서, 방사선 치료는 외부 빔 방사선 또는 텔레테라피 (teletherapy)로서 수행되며, 이때, 방사선은 원격 소스로부터 조사된다. 다른 구현예에서, 방사선 치료는 내부 치료법 또는 근접조사치료 (brachytherapy)로서 수행되며, 이때, 방사선 소스는 암 세포, 종양 세포 및/또는 종양 덩어리와 근접해서 위치한다.

[0393] 현재 이용가능한 항-암제, 항-증식제 또는 화학치료제, 이들의 투약 용법, 투여 경로, 및 단독 또는 조합 사용시의 권고 용량은 당해 기술분야에 공지되어 있으며, *Physician's Desk Reference* 등의 문헌에 기술되어 있다.

[0394] Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 유용한 것으로 알려져 있거나 또는 사용되어 왔거나 또는 현재 사용 중인 임의의 항-암제, 항-증식제 또는 화학치료제 또는 항암 요법은, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용할 수 있다. Bmi-1에 의해 매개되는 암의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용되어 왔거나 또는 현재 사용 중인 (예를 들어, 예방제 또는 치료제를 사용하는) 암 치료법에 관한 정보는, 예를 들어, Gilman *et al.*, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. *et al.* (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, 및 Physician's Desk Reference를 참조한다.

[0395] 약학 조성물

[0396] 본 발명은 또한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 포함하는, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

[0397] 본원에 기술되는 구현예는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하는 공정에 의해 제조되는 약학 조성물을 포함한다. 약학 조성물은 또한, 약 pH 3 내지 약 pH 11 범위의, 약 pH 7의 생리학적으로 상용가능한 pH를 달성하도록 제형화할 수 있다.

[0398] 본 발명의 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 포함하는, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물에서의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0399] 본원에서, 용어 "조성물"은, 명시된 성분을 명시된 함량으로 포함하는 산물 뿐만 아니라 명시된 성분들을 명시된 함량으로 조합하여 직접 또는 간접적으로 제조되는 임의의 산물을 의미한다.

[0400] 다른 구현예에서, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물은, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 유용한 1종 이상의 추가적인 물질, 예컨대 항-암제, 항-증식제, 화학치료제 또는 생화학치료제와의 조합 산물을 포함할 수 있다.

[0401] 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 등의 활성 약학 물질을 투여하기 위한 제형화를 달성하는 약리학적 불활성 성분을 지칭한다. 이 용어는, 과도한 독성없이 투여할 수 있는 모든 약제학적 부형제를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 투여 중인 구체적인 조성물 뿐



만 아니라 구체적인 투여 방식 및/또는 투약 형태에 의해 어느 정도 결정될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제의 비-제한적인 예로, 담체, 용매, 안정화제, 보강제, 희석제 등을 포함한다. 즉, 본원에 기술된 약학 조성물의 매우 다양한 적절한 제형들이 존재한다 (예, Remington's Pharmaceutical Sciences).

- [0402] 적절한 부형제는 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 아미노산 폴리머, 아미노산 공중합체 및 불활성 바이러스 입자 등의 크고, 느리게 대사되는 거대 분자인, 담체 (carrier) 분자일 수 있다. 다른 예시적인 부형제로는, 아스코르브산과 같은 항산화제; EDTA와 같은 킬레이트제; 텍스트린, 하이드록시알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등의 탄수화물; 오일, 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올 등의 액체; 습윤제 또는 유화제; pH 완충성 물질 등이 있다. 또한, 리포솜도 약제학적으로 허용가능한 부형제의 정의에 포함된다.
- [0403] 본원에 기술된 약학 조성물은 의도한 투여 방법에 적합한 임의의 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여에 적합한 제형으로는 고체, 액상 용액제 (liquid solution), 에멀전제 및 현탁제가 있으며, 폐 투여에 적합한 흡입 제형으로는 액체와 산제가 있다. 다른 제형으로는 시럽제, 크림제, 연고제, 정제 및 투여하기 전에 생리적으로 적합한 용매를 이용하여 재구성할 수 있는 동결건조된 고형제 (lyophilized solid)가 있다.
- [0404] 경구용으로 의도되는 경우, 예컨대 정제, 트로키제, 로젠제, 수성 또는 오일성 현탁제, 비수성 용액제, 분산성 산제 또는 과립제 (미소화된 입자 또는 나노입자 포함), 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐제, 시럽제 또는 엘릭서제 (elixir)로 제조할 수 있다. 경구용으로 의도되는 조성물은 약학 조성물 제조에 대해 당해 기술 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 풍미를 위해 감미제, 향제, 착색제 및 보존제 등의 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다.
- [0405] 정제와 함께 사용하기 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제로는, 예를 들어, 불활성 충전제, 예컨대 셀룰로스, 칼슘 또는 소듐 카보네이트, 락토스, 칼슘 또는 소듐 포스페이트; 붕해제, 예컨대 크로스카멜로스 소듐, 가교된 포비돈, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 포비돈, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크가 있다. 정제는, 코팅하지 않거나, 또는 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시켜 장기간 동안 지속적인 작용을 제공하기 위해, 마이크로엔캡슐화 등의 공지된 기법으로 코팅할 수 있다.
- [0406] 또한, 경구용 제형은, 활성 성분을 불활성 고체 희석제, 예컨대 셀룰로스, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합한 경질 젤라틴 캡슐제로서, 또는 활성 성분을 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 같은 비-수성 또는 오일성 매질과 혼합한, 연질 젤라틴 캡슐제로서 제공할 수 있다.
- [0407] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 약학 조성물은, 현탁제의 제조에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 형태로 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함하는, 현탁제로서 제형화할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 약학 조성물은 하나 이상의 부형제(들)를 첨가하여 현탁제의 제조에 적합한 분산성 산제 및 과립제로서 제형화할 수 있다.
- [0408] 현탁제와 함께 사용하기 적합한 부형제로는, 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검, 아카시아검, 분산제 또는 습윤제, 예를 들어, 천연 포스파티드 (예, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 산물 (예, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 산물 (예, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수화물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 산물 (예, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트); 및 증점제, 예로, 카보머, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 포함한다. 또한, 현탁제에는, 아세트산, 메틸 및/또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트 등의 하나 이상의 보존제; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향제; 및 슈크로스 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미제가 포함될 수 있다.
- [0409] 또한, 본원에 기술된 약학 조성물은 수중유 에멀전 형태일 수 있다. 오일 상은, 올리브 오일 또는 아라키스 오일 등의 식물성 오일, 액체 파라핀 등의 미네랄 오일, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제로는, 아카시아 검 및 트라가칸트 검 등의 천연 검; 대두 레시틴, 지방산 유래의 에스테르 또는 부분 에스테르 등의, 천연 포스파티드; 소르비탄 모노올레이트 등의 무수 헥시톨; 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 등의, 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 산물이 있다. 또한, 에멀전에는 감미제와 향제가 포함될 수 있다. 시럽제 및 엘릭서제는 글리세롤, 소르비톨 또는 슈크로스 등의 감미제와 함께 제형화될 수 있다. 또한, 이들 제형은 연화제 (demulcent), 보존제, 향제 또는 착색제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0410] 추가적으로, 본원에 기술된 약학 조성물은, 멸균 주사용 수성 에멀전 또는 오일성 현탁제 등의 멸균 주사용 조

제물의 형태일 수 있다. 이러한 에멀전 또는 현탁제는 상기에 언급된 적합한 분산제나 습윤제 및 현탁화제를 이용하여 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이 제형화할 수 있다. 또한, 멸균 주사용 조제물은 무독성의 비-경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,2-프로판-다이올 중의 용액일 수 있다. 멸균 주사용 조제물은 또한 동결건조된 분말로도 제조할 수 있다. 특히 채택될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거액, 등장성 소듐 클로라이드 용액 등이다. 또한, 멸균 불휘발성 오일(fixed oil)도 용매 또는 현탁성 매질로서 이용될 수 있다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 다이-글리세라이드 등의 임의의 블랜드 불휘발성 오일이 사용될 수 있다. 아울러, 올레산 등의 지방산도 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0411] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 예를 들어, 에스테르화, 당화, 폐길화 (PEGylation) 등에 의해, 전달에 보다 적합하게 만드는 (예, 용해성 증가, 생활성 증가, 기호성 (palatability) 증가, 부반응 감소 등), 화학 모이어티 또는 생화학 모이어티의 치환 또는 부가에 의해 실질적으로 변형시킬 수 있다.

[0412] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 이러한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 경구 생체이용성을 강화하는 제형으로 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 이처럼, 본원에 기술된 약학 조성물은, 중쇄 지방산 또는 이의 프로필렌 글리콜 에스테르 (예, 카프릴 지방산 및 카프르 지방산 등의 식용 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르)와 폴리옥실 40 수소화된 캐스터 오일 등의 약제학적으로 허용가능한 계면활성제 중에서 선택되는, 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 포함할 수 있다.

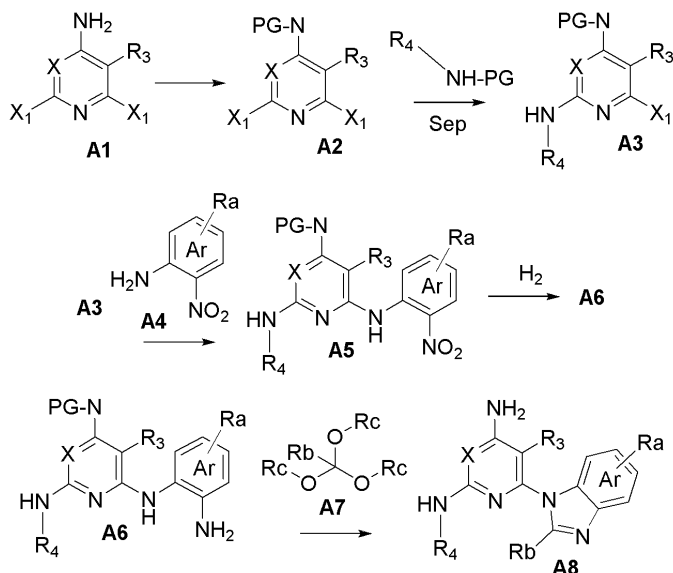
[0413] 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 생체이용성은, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하여, 비-제한적인 예로 나노입자 또는 나노현탁물의 제조를 비롯한 입자 크기 최적화 기법을 이용하여 높일 수 있다. 이러한 조제물에 존재하는 화합물 형태는 비정질 형태, 부분 비정질 형태, 부분 결정 형태 또는 결정 형태를 포함한다.

[0414] 다른 구현예에서, 약학 조성물은, 사이클로텍스트린과 같이 하나 이상의 수용해성 강화제(들)를 추가로 포함할 수 있다. 사이클로텍스트린의 비-제한적인 예로는, 알파-, 베타- 및 감마-사이클로텍스트린의 하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 글루코실, 말토실 및 말토트리오실 유도체들과, 하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린 (HPBC)이 있다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 HPBC를 약 0.1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15% 또는 약 2.5% 내지 약 10%의 범위로 추가로 포함한다. 용해성 강화제의 양은 조성물 내 활성 약제학적 성분의 함량에 따라 결정될 수 있다.

[0415] 일반적인 합성예

[0416] 본원에 개시된 바와 같이, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 제조 방법은 보편적으로 잘 알려진 표준적인 합성 방법을 이용한다. 다수의 출발 물질들은 상업적으로 입수가능하거나 또는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하는 하기의 특정 합성예에 따라 제조할 수 있다. 치환기를 변형하기 위한 기능적인 변형은 또한, 화학적으로 실현가능한 경우 이루어질 수 있으며, 이는일반적인 반응식 및 당해 기술분야의 당업자의 지식의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하기의 반응식으로 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0417] **반응식 A** 벤즈이미다졸-아미노 치환된 피리미딘 화합물



[0418]

[0419]

**화합물 A2**는, 아민 치환된 피리미딘 화합물 **A1** ( $X_1$ 은 브로모, 클로로 또는 요오드로부터 선택되는 할로젠 원자 임)을 보호기 (PG는 다이-*tert*-부틸다이카보네이트 등과 같은 보호기를 나타냄)와 용매 (예, 다이클로로메탄 등) 중의 촉매 (예, 4-다이메틸아미노피리딘 등)의 존재 하에 적정 온도에서 반응시켜, 제조한다.

[0420]

화합물 **A2**를 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 또는 아마이드 (PG는 선택적으로 아민 산에 1번 치환된 보호기를 나타냄)와 용매 (예, THF, DMF 등) 중의 강 염기 (예, K<sup>+</sup>OT<sup>-</sup>Bu, Na<sup>+</sup>OT<sup>-</sup>Bu, Na<sup>+</sup>Am<sup>-</sup>, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 커플링한 다음, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 탈보호하여, 화합물 **A3**를 수득하였다.

[0421]

다른 예로, 화합물 **A3**는, 포스피노 리간드:팔라듐 소스 (팔라듐 소스는 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(알릴), PdCl<sub>2</sub>(ACN), [Pd(OAc)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> 등으로부터 선택되고, 포스포 리간드는 PCy<sub>3</sub>, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되고; 다른 예로, 팔라듐:리간드 착물은 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 등으로부터 선택됨)의 혼합물을 이용한, 팔라듐 촉매화된 교차-커플링 반응을 통해 화합물 **A2**를 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 (보호기가 없음)과 반응시켜, 제조할 수 있다. 각 이성질체는, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 분리 기법을 이용하여 혼합물로부터 분리할 수 있으며, 이후 또한 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용해 탈보호화한다.

[0422]

어느 한가지 경로를 이용해, 중간산물은 위치이성질체의 혼합물로서 수득되며, 용어 "Sep"는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 분리 기법을 이용해 이 혼합물로부터 수행하여 원하는 화합물 **A3** 이성질체를 분리하는 것을 지칭한다.

[0423]

화합물 **A5**는, 포스피노 리간드:팔라듐 소스 (팔라듐 소스는 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(알릴), PdCl<sub>2</sub>(ACN), [Pd(OAc)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> 등으로부터 선택되고, 포스포 리간드는 PCy<sub>3</sub>, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되고; 다른 예로, 팔라듐:리간드 착물은 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 등으로부터 선택됨)의 혼합물을 이용한 팔라듐 촉매화된 교차-커플링 반응을 통해, 화합물 **A3**를 니트로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 아민 화합물 **A4** (Ar은 방향족 또는 헤테로 방향족 고리를 나타내며; Ra는 1, 2 또는 3개의 선택적인 R<sub>5</sub> 치환기를 나타냄)와 교차-커플링하여, 제조한다.

[0424]

화합물 **A6**는, 촉매 (예, 니켈, 탄소 상의 백금, 탄소 상의 팔라듐 등)의 존재 하에 수소화 시약 (예, 수소 기체 등)의 존재 중에 화합물 **A5**를 반응시켜, 제조한다.

[0425]

화합물 **A8**은, 산 (예, HOAc 등) 존재 하에 또는 승온된 조건에서, 화합물 **A6**를 오르토에스테르 화합물 **A7** (Rb는 부가적인 선택적인 R<sub>5</sub> 치환기를 나타내고, Rc는 C<sub>1-3</sub>알킬임)과 축합한 다음, 당해 기술 분야에 공지된 기법을 이용해 탈보호하여, 제조한다.

[0426]

또한, 화합물 **A8**은, 화합물 **A6**를 다양한 반응제와 고리화하여, 선택적인 R<sub>5</sub> 치환기를 수득함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어, 반응제는 TCDI일 수 있으며, 이때 부가적인 선택적인 R<sub>5</sub> 치환기는 추가로 치환될 수 있는 티

오-카르보닐이다.

[0427]

[0428]

다른 예로, 화합물 **A3**를, 포스피노 리간드:팔라듐 소스 (팔라듐 소스는  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{알릴})$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{ACN})$ ,  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$  등으로부터 선택되고, 포스포 리간드는  $\text{PCy}_3$ , Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되고; 다른 예로, 팔라듐:리간드 착물은  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  등으로부터 선택됨)의 혼합물을 이용한 팔라듐 촉매화된 교차-커플링 반응을 통해, 치환된 다이아민 화합물 **A9** (Ar은 방향족 또는 헤테로 방향족 고리를 나타내며, Ra는 1, 2, 또는 3개의 선택적인  $\text{R}_5$  치환기이고, PG는 선택적인 보호기임)과 반응시킨 후, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용해 탈보호하여 화합물 **A6**를 수득한다.

[0429]

[0430]

화합물 **A12**은, 화합물 **A10** ( $\text{X}_2$ 는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오드로부터 선택되는 할로젠임)을 화합물 **A11** ( $\text{R}_1$ 은 치환된 헤테로방향족 또는 헤테로사이클릭 단환식 또는 이환식 고리 시스템이고;  $\text{X}_3$ 는  $\text{R}_1$ 의 질소 원자에 결합된 반응성 수소 원자를 나타냄)과 반응시켜, 제조한다.

[0431]

[0432]

화합물 **A14**은, 화합물 **A13**을 용매 (용매는  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMSO, 이들의 혼합물 등으로부터 선택됨)의 혼합물 중에서 암 모니아 수용액 소스와 반응시켜 제조한 다음, 화합물 **A14**을 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 아민 (PG는 아민 상에 1회 치환된 선택적으로 존재하는 보호기임)과 강 염기 (예,  $\text{KOtBu}$ ,  $\text{NaOtBu}$ ,  $\text{NaO}^t\text{Am}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{NaHMDs}$  등)의 존재 하 용매 (예, THF, DMF, NMP 등) 중에서 반응시키고, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용해 탈보호하여 화합물 **A15**을 수득한다.

[0433]

기술한 반응들의 중간산물은 위치이성질체들의 혼합물로서 수득되며, 이때 용어 "Sep"는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 분리 기법을 이용해 이 혼합물로부터 수행되어 원하는 이성질체를 분리하는 것을 지칭한다.

[0434]

반응식 B 아미노 치환된 피리미딘 화합물

[0435]

[0436]

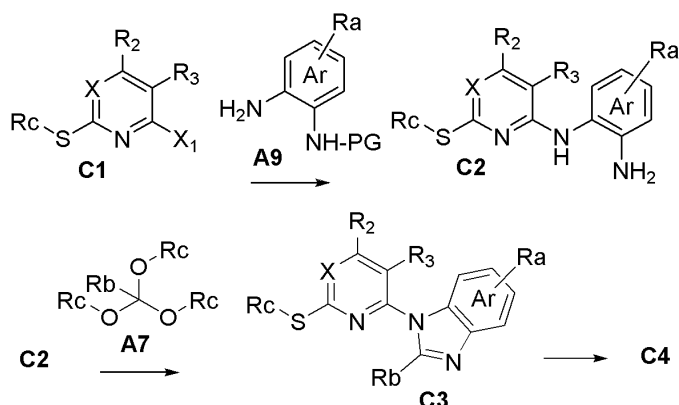
화합물 **B1**은, 화합물 **A6**를 치환된 아실 클로라이드 ( $\text{Rb}$ 는 선택적인  $\text{R}_6$  치환기임)와 유기 용매 (예, 아세토니트릴 등) 중에 환류 하에 커플링하여, 제조한다.

[0437]

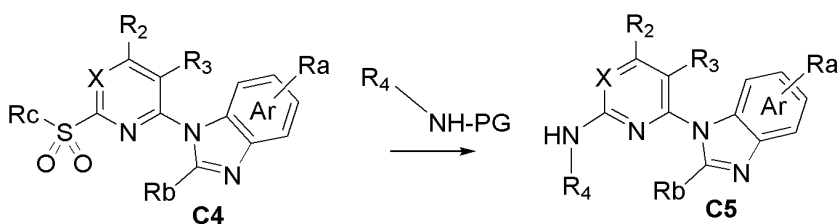
화합물 **A8**은, 유기 용매 (예, DMA 등) 중에 **B1**을 반응시켜 제조한다. 이 반응은 승온된 온도에서 수행할 수 있

다.

[0438] 반응식 C 벤즈이미다졸-아미노 치환된 피리미딘 화합물



[0439]



[0440]

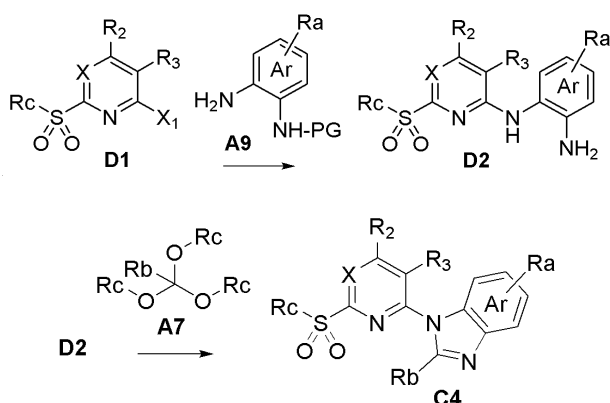
[0441] 화합물 C2는, 치환된 피리미딘 화합물 C1 (X<sub>1</sub> 은 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로젠 원자이고; R<sub>c</sub>는 C<sub>1-3</sub>알킬을)을 치환된 1,2-다이아미노벤젠 화합물 A9 (Ar은 방향족 또는 헤테로 방향족 고리를 나타내며, Ra는 1, 2, 또는 3개의 선택적인 R<sub>5</sub> 치환기이고, PG는 선택적인 보호기임)과 용매 (예, DMF 등) 중의 염기 (예, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 등)의 존재 하에 적정 온도에서 반응시켜, 제조하고, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 탈보호한다.

[0442] 화합물 C2를 오르토에스테르 화합물 A7 (R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 상기와 같이 정의됨)과 산 (예, HOAc 등)의 존재 하에 또는 승온된 온도에서 반응시켜, 치환된 벤즈이미다졸 화합물 C3를 수득한다.

[0443] 화합물 C4는, 화합물 C3를 산화제 (예, mCPBA, MPS, KMnO<sub>4</sub> 등)와 용매 (예, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 등) 중에서 적정 온도에서 반응시켜, 제조한다.

[0444] 화합물 C5는, 화합물 C4를 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 (PG는 아민 상에 1회 치환된 선택적으로 존재하는 보호기임)과 강 염기 (예, KO<sup>t</sup>Bu, NaO<sup>t</sup>Bu, NaO<sup>t</sup>Am, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 용매 (예, THF, DMF, 다이옥산 등 또는 이들의 혼합물) 중에 적정 온도에서 반응시켜, 제조하며, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 탈보호한다.

[0445] 반응식 D 벤즈이미다졸-아미노 치환된 피리미딘 중간산물

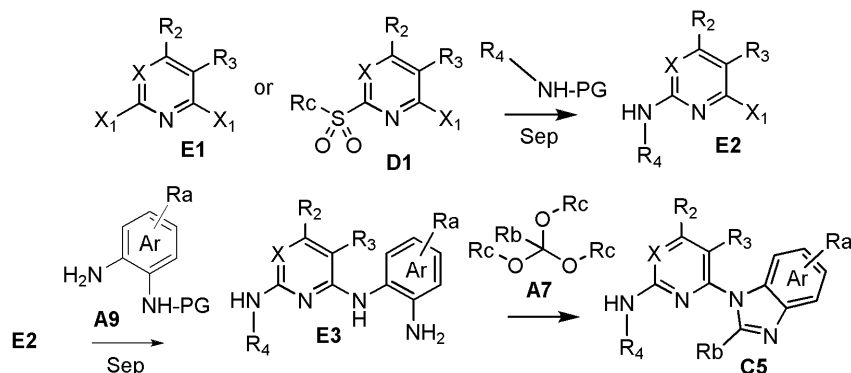


[0446]

[0447]

[0448] 치환된 피리미딘 화합물 **D1** ( $X_1$ 은 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로젠 원자이고,  $R_c$ 는  $C_{1-3}$ 알킬임)을 치환된 1,2-다이아미노벤젠 화합물 **A9** ( $Ar$ 은 방향족 또는 헤테로 방향족 고리를 나타내며,  $R_a$ 는 1, 2, 또는 3개의 선택적인  $R_5$  치환기이고,  $PG$ 는 선택적인 보호기임)과 용매 (예, DMSO 등) 중에 적정 온도에서 반응시켜, 화합물 **D2**를 수득하고, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용해 탈보호한 다음 오르토에스테르 화합물 **A7**과 산 (예, HOAc 등)의 존재 하에 또는 승온된 온도에서 축합시켜, 화합물 **C4**를 수득한다.

[0449] 반응식 E 벤즈이미다졸-아미노 치환된 피리미딘 화합물



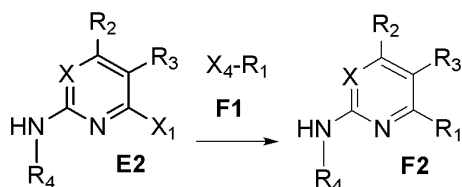
[0450]

[0451] 화합물 **E2**는, 치환된 피리미딘 화합물 **E1** ( $X_1$ 은 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로젠 원자임) 또는 화합물 **D1** ( $R_c$ 는  $C_{1-3}$ 알킬임)을 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 ( $PG$ 는 아민 상에 1회 치환된 선택적으로 존재하는 보호기임)과 염기 (예,  $KOtBu$ ,  $NaOtBu$ ,  $NaOtAm$ ,  $NaH$ ,  $NaHMDS$  등)의 존재 하에 용매 (예, THF, DMF 등) 중에서 적정 온도에서 반응시켜, 제조하고, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용해 탈보호한다.

[0452] 화합물 **E3**는 화합물 **E2**를 치환된 다이아미노벤젠 화합물 **A9**과 용매 (예, HOAc, EtOH 등) 중에서 적정 온도에서 반응시켜 제조하고, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용해 탈보호한다.

[0453] 화합물 **C5**는, 화합물 **E3**를 오르토에스테르 화합물 **A7**과 산 (예, HOAc 등)의 존재 하에 또는 승온된 온도에서 반응시켜 제조한다.

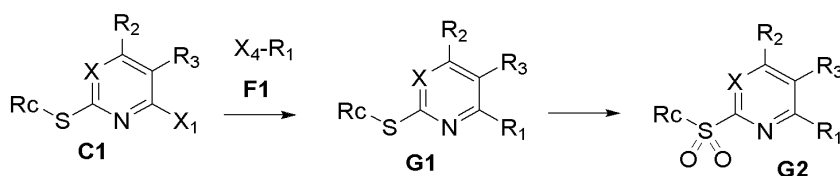
[0454] 반응식 F 치환된 피리미딘 화합물



[0455]

[0456] 화합물 **F2**는, 화합물 **E2**를 화합물 **F1** ( $R_1$ 은 치환된 헤테로방향족 또는 헤테로사이클릭 단환식 또는 이환식 고리 시스템이고,  $X_4$ 는  $R_1$ 의 탄소 원자에 결합된 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬주석, 아연 클로라이드 등과 같은 이탈기임)과, 포스피노 리간드:팔라듐 소스 (팔라듐 소스는  $Pd_2(dba)_3$ ,  $PdCl_2(알릴)$ ,  $PdCl_2(ACN)$ ,  $[Pd(OAc)_2]_3$  등으로부터 선택되고, 포스포 리간드는  $PCy_3$ , Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되고; 다른 예로, 팔라듐:리간드 착물은  $Pd(dppf)Cl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  등으로부터 선택됨)의 혼합물의 존재 하에 반응시켜, 제조한다.

[0457] 반응식 G 벤즈이미다졸-아미노 치환된 피리미딘 중간산물



[0458]

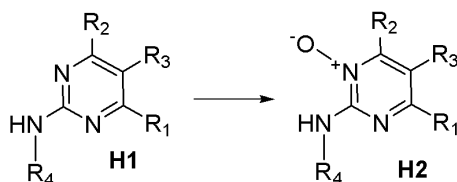


[0459] 화합물 **G1**은, 화합물 **C1** ( $X_1$ 은 브로모, 클로로 또는 요오드로부터 선택되는 할로겐 원자이고, Rc는  $C_{1-3}$ 알킬임)을 화합물 **F1** ( $R_1$ 은 치환된 헤테로방향족 또는 헤테로사이클릭 단환식 또는 이환식 고리 시스템이고,  $X_4$ 는  $R_1$ 의 탄소 원자에 결합된 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킨주석, 아연 클로라이드 등과 같은 반응기임)와, 포스피노 리간드:팔라듐 소스 (팔라듐 소스는  $Pd_2(dba)_3$ ,  $PdCl_2(알릴)$ ,  $PdCl_2(ACN)$ ,  $[Pd(OAc)_2]_3$  등으로부터 선택되고, 포스포 리간드는  $PCy_3$ , Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되고; 다른 예로, 팔라듐:리간드 착물은  $Pd(dppf)Cl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  등으로부터 선택됨)의 혼합물의 존재 중에 반응시켜, 제조한다.

[0460]  $R_2$ 와  $R_3$  중 하나 또는 둘다가 선택적으로 할로젠인 경우, 중간산물은 위치이성질체의 혼합물로서 수득되며, 여기서 용어 "Sep"는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 분리 기법을 이용해 이 혼합물로부터 수행되어 원하는 화합물 **G1** 이성질체를 분리하는 것을 지칭한다.

[0461] 화합물 **G2**는, 화합물 **G1**을 산화제 (예, mCPBA, MPS,  $KMnO_4$  등)와 용매 (예,  $CH_2Cl_2$  등) 중에서 반응시켜 제조한다. 화합물 **G2**는 반응식 E의 절차를 이용해 반응시켜, 식 (I)의 화합물을 나타내는 화합물을 수득할 수 있다.

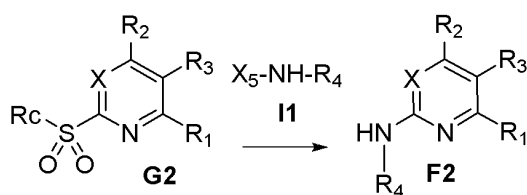
[0462] 반응식 H 옥사이드 치환된 피리미딘 화합물



[0463]

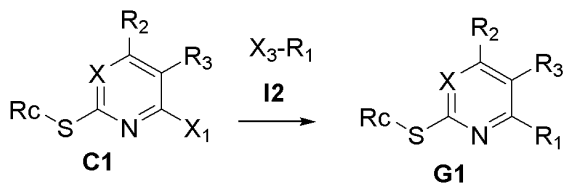
[0464] 화합물 **H2**는, 화합물 **H1**을 산화제 (예, mCPBA, MPS 등)와 반응시켜, 식 (IV)의 화합물로서, 제조한다.

[0465] 반응식 I 치환된 피리미딘 화합물 및 중간산물



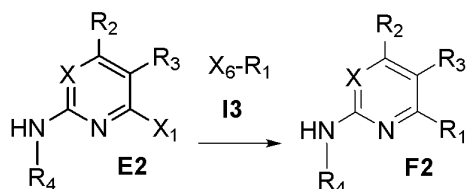
[0466]

[0467] 화합물 **F2**는, 치환된 화합물 **G2**를 화합물 **I1** ( $R_4$ 는 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템이고,  $X_5$ 는 치환된 카르보닐 이탈기이고, 이때 카르보닐은 수소 또는  $C_{1-3}$ 알킬 치환기로 치환됨)과 강 염기 (예,  $KOtBu$ ,  $NaOtBu$ ,  $NaO^tAm$ ,  $NaH$ ,  $NaHMDS$  등)의 존재 하에 용매 (예, THF, DMF 등) 중에서 반응시켜, 제조한다.



[0468]

[0469] 화합물 **C1**을 화합물 **I2** (예, 산성 프로톤 기를 가진  $R_1$  치환기,  $X_5$ 는  $R_1$ 의 질소 원자에 결합된 반응성 수소 원자임)과 강 염기 (예,  $KOtBu$ ,  $NaOtBu$ ,  $NaO^tAm$ ,  $NaH$ ,  $NaHMDS$  등)의 존재 하에 반응시켜, 화합물 **G1**을 제조한다.



[0470]

[0471]

화합물 **F2**는, 다른 예로, 화합물 **E2** ( $X_1$ 은 브로모, 클로로 또는 요오드로부터 선택되는 할로젠 원자임)를 화합물 **I3** ( $R_1$ 은 치환된 헤테로방향족 또는 헤테로사이클릭 단환식 또는 이환식 고리 시스템이고,  $X_6$ 는  $R_1$ 의 질소 원자에 결합된 반응성 수소 원자임)와, 포스피노 리간드:팔라듐 소스 (팔라듐 소스는  $Pd_2(dba)_3$ ,  $PdCl_2$ (알릴),  $PdCl_2(ACN)$ ,  $[Pd(OAc)_2]_3$  등으로부터 선택되고, 포스포 리간드는  $PCy_3$ , Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되고; 다른 예로, 팔라듐:리간드 착물은  $Pd(dppf)Cl_2$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  등으로부터 선택됨)의 혼합물과 염기 (예, 세슘 아세테이트 등)를 유기 용매 (예, DMA 등) 중에서 이용하는 팔라듐 촉매화된 교차-커플링 반응을 통해, 제조한다. 이 반응은 승온된 온도에서 수행할 수 있다.

[0472]

구체적인 합성에

[0473]

본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위에 대한 이해를 돕고자, 다음과 같은 구체적인 실시예를 기술한다. 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 관한 실험은, 자명하게도, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 현재 알려져 있거나 또는 이후에 개발될 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 변형물의 범위를 구체적으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며, 당해 기술분야의 당업자의 이해 범위 내에서 본원에 기술되며 후술된 청구 범위에 속하는 것으로 간주된다.

[0474]

작업 실시예 이외에서, 상충되지 않은 한, 명세서 및 청구항에서 사용되는 성분, 반응 조건, 실험 데이터 등의 양을 표현하는 모든 수들은 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해된다. 즉, 이러한 모든 수들은, 반응에 의해 수득되고자 하는 원하는 특성에 따라 또는 가변적인 실험 조건의 결과로서 다양할 수 있는 어림값을 나타낸다. 따라서, 예상되는 실험 재현성 범위 내에서, 결과 데이터의 맥락에서 용어 "약"은, 평균에 대한 표준 편차에 따라 다양할 수 있는, 주어진 데이터에 대한 범위를 지칭한다. 마찬가지로, 주어진 실험 데이터에 있어서, 결과 데이터는 유효 자릿수의 손실 없이, 일반적으로 반올림 또는 반내림되어 나타낼 수 있다. 적어도 최소한으로는 등가물의 원칙 적용을 청구항의 범위에 제한하고자 하지 않으며, 각각의 수치 파라미터는 유효 자릿수 및 일상적인 반올림 기법의 면에서 이루어져야 한다.

[0475]

본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 특징에 관한 수치 범위와 파라미터가 어림값이지만, 작업 실시예에 나타내는 수치는 가능한 한 정확하게 기록한다. 그러나, 임의의 수치는 본래, 각각의 테스트 측정에서 확인되는 표준 편차로 인해 생기는 소정의 오차를 포함한다.

[0476]

본원에 제공되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하기의 비-제한적인 실시예를 참조로 보다 상세히 설명되며, 실시예는 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위를 보다 충분히 예시하도록 제공되지만, 이의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 실시예는, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 제조 방법, 및 시험관내 및/또는 생체내에서 이들 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 검사를 예시한다. 당해 기술분야의 당업자는, 이들 실시예에 기술되는 합성 기법이 화학 분야의 당업자의 실무에 포함되는 기법을 나타내며, 마찬가지로 이의 실시예 바람직한 방식을 구성하는 것으로 이해할 것이다. 그러나, 당해 기술분야의 당업자는, 본 개시내용에 비추어, 본원에 기술된 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 유사하거나 또는 비슷한 결과를 여전히 수득하면서도, 본원에 개시된 구체적인 방법에 여러 변화를 줄 수 있음을 인지하여야 한다.

[0477]

시약과 용매는, 기재한 경우를 제외하고는, (다양한 공급업체로부터) 구매한 그대로 사용하였다. 적용되는 경우, 용어 "셀라이트 (Celite)"는 하기의 실시예에서 나타난 바와 같이 제품명 CELITE<sup>®</sup> (규조토 브랜드)를 의미한다. 적절한 경우, 크로마토그래피 분리는 상업적으로 입수가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예컨대, ISCO CombiFlash<sup>®</sup> Rf 시스템을 사용하여 수행하였다. 적용가능한 경우, NMR 스펙트럼은 상업적으로 입수가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예컨대, 표준 물질로 중수소화된 용매, 예컨대 DMSO- $d_6$  또는 잔류 용매를 Bruker Avance III<sup>500</sup> 분광계와 함께 사용하여, 수득하였다. 적용가능한 경우, 융점은 상업적으로 입수가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예컨대, SRS OptiMelt<sup>®</sup> MPA100 (커렉션(correction)/보정 없이 수득된 값)을 사용하여 측정하였다.



적용가능한 경우, TLC 분석은 상업적으로 입수가 가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예를 들어, Aldrich 254 nm 유리-후면 (glass-backed) 플레이트 (60 Å, 250 µm)를 사용하여 수행하고, UV 및 I<sub>2</sub> 염료를 사용해 가시화하였다. 적용가능한 경우, ESI 질량 스펙트럼은 상업적으로 입수가 가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예를 들어, 달리 언급되지 않는 한, ACQUITY UPLC<sup>®</sup> 시스템을 사용하여 취득하였으며, [M+H]<sup>+</sup> 또는 [M-H]<sup>-</sup> 값으로서 표현하였다. 적용가능한 경우, 산물의 구조는 2D NOESY (Nuclear Overhauser Spectroscopy) 실험을 통해 입수하였다.

[0478] 하기의 약어들은 본원에 사용되는 용어를 당해 기술분야의 당업자에게 명확하게 하기 위해 제공된다:

표 3

[0479]

약어	의미
AcOH 또는 HOAc	아세트산
ACN 또는 MeCN	아세토니트릴
AlMe <sub>3</sub>	트리메알루미늄
APC	알릴팔라듐 (II) 클로라이드 다이머
Boc	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
CsOAc	세슘 아세테이트
DCM 또는 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	다이클로로메탄
DME	다이메틸 에테르
DMF	다이메틸 포름아미드
DMA	다이메틸아세트아미드
DMAP	4-다이메틸아미노피리딘
DMSO	다이메틸설폭사이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
HPLC	고 성능 액체 크로마토그래피
h, hr, min, s	시 (h 또는 hr), 분 (min), 초 (s)
iPrMgCl*LiCl	이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체
iPrOAc	이소프로필 아세테이트
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	포타슘 카보네이트
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	포타슘 포스페이트
KOtBu 또는 t-BuOK	포타슘 <i>tert</i> -부톡사이드
LC/MS, LCMS, LC-MS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정
MeOH	메탄올
MeNH <sub>2</sub> x HCl	메탄아민 하이드로클로라이드
MS	질량 분광측정
m.p.	융점 (°C로 나타냄)
MPS	포타슘 퍼옥시모노설페이트 또는 OXONE <sup>®</sup>
NaH	소듐 하이드라이드
NaHCO <sub>3</sub>	소듐 바이카보네이트
NaHMDS	소듐 헥사메틸다이실라지드
NaIO <sub>4</sub>	소듐 퍼아이오테이트
NaOH	소듐 하이드록사이드
NaOtAm	소듐 <i>tert</i> -펜톡사이드
NaOMe	소듐 메톡사이드
NaOEt	소듐 에톡사이드
NaOtBu	소듐 <i>tert</i> -부톡사이드
NCS	N-클로로숙신이미드
NH <sub>4</sub> Cl	암모늄 클로라이드
NH <sub>4</sub> OH	암모늄 하이드록사이드
NIS	N-요오도숙신이미드
NMP	N-메틸피롤리돈

NMR	핵 자기 공명
PCl <sub>5</sub>	포스포러스 퍼클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드
PCy <sub>3</sub>	트리사이클로헥실포스핀
[Pd]	팔라듐
Pd/C <sup>0</sup>	탄소 상의 팔라듐
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 또는 Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)
PdCl <sub>2</sub> (ACN)	비스(아세토니트릴)다이클로로팔라듐(II)
PdCl <sub>2</sub> (알릴)	클로로알릴팔라듐(II) 다이머
[Pd(OAc) <sub>2</sub> ] <sub>3</sub>	팔라듐 (II) 아세테이트
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐
POCl <sub>3</sub>	포스포러스 옥시클로라이드
PPh <sub>3</sub>	트리페닐포스핀
psi	1평방 인치에 작용하는 압력을 나타내는 파운드의 힘
Pt/C	탄소 상의 백금
PTSA	p-톨루엔설폰산
Q-Phos 또는 QPhos	1,2,3,4,5-벤자페닐-1'-(다이-tert-부틸포스피노)페로센
RT	실온
TBSO 또는 OTBS	tert-부틸다이메틸실릴옥시
TCDI	1,1'-티오키아르보닐다이이미다졸
t-Bu	tert-부틸
TEA, NEt <sub>3</sub> , Et <sub>3</sub> N	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
TFAA	무수 트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란
TsOH X H <sub>2</sub> O	p-톨루엔설폰산 일수화물
UPLC	울트라 성능의 액체 크로마토그래피
Xphos 또는 XPhos	2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐

[0480]

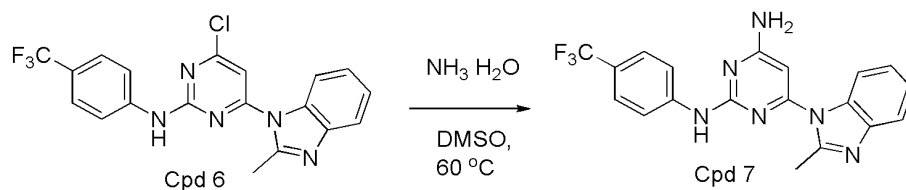
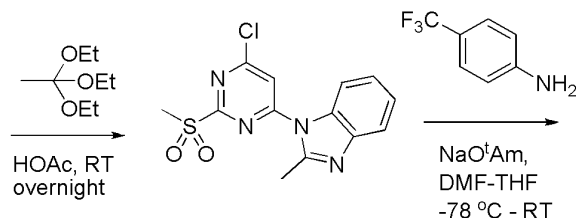
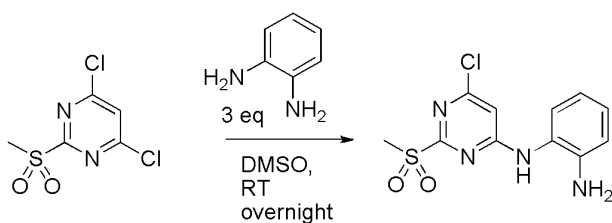
실시예 1

[0481]

4-클로로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민 (화합물 6)

[0482]

6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 7)



공정 1. DMSO (200 mL)에 용해한 2-메틸설포닐-4,6-다이클로로피리미딘 (18 g, 75 mmol) 혼합물에 1,2-다이아미노벤젠 (24.75 g, 225 mmol, 3 Eq.)을 첨가하였다. 반응물을 LC-MS에서 출발 물질이 소모된 것으로 나타날 때까지 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 에스테르 층을 물로 여러 번 행구고, 브린으로 행군 다음, 잔류물을 건조하여 출발 물질 1,2-다이아미노벤젠이 잔류량으로 함유된 갈색 분말로서 수득하였다 (23.1 g).

공정 2. 갈색 분말 (11.5 g, 37.5 mmol)을 HOAc (50 mL)에 용해한 다음, 트리에틸오르토아세테이트 (8 mL, 50 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 LC-MS로 확인하여 반응이 완료될 때까지 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고형물을 50% EtOAc/헥산으로 세척한 다음, 100% 헥산으로 세척하여, 오프-화이트 분말로서 순수한 산물을 수득하였다 (11.23 g, 2번의 단계에서 93%).

공정 3. DMF (30 mL) 중의 오프-화이트 분말 용액 (6.44 g, 20 mmol)을  $-78^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각시키고, 4-트리플루오로메틸아닐린 (2.5 mL, 20 mmol)을 첨가한 다음,  $\text{NaO}^t\text{Am}$  용액 (1.4 N in THF, 30 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 점진적으로 실온으로 승온시킨 후 물로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 에스테르 층을 물로 3번 행군 다음, 브린으로 행구고, 농축하여 조산물을 수득하였다. 산물을 소량의 EtOAc로 행구어, 오프-화이트 결정으로서 화합물 6을 수득하였다 (6.68 g, 83%);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (3H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.61 (3H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.35 -7.29 (2H, m), 7.00 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS  $m/z$  404.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

공정 4. 압력 튜브 안에서, 화합물 6 (3g, 7.4 mmol)을 DMSO (30 mL)에 용해하고,  $\text{NH}_3 \times \text{H}_2\text{O}$  (10 mL)를 서서히 첨가하였다. 튜브의 마개를 막고, LC-MS에서 반응 완료가 확인될 때까지 하루 동안  $50^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음/물에 부은 다음 EtOAc로 추출하였다. 에스테르 층을 물과 브린으로 순차적으로 행군 다음 농축하여 화합물 7 (2.85g, 100%)을 백색 분말로서 수득하였다;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (1H, br s), 8.09 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.62 (2H, m), 7.58 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.24 (2H, m), 6.67 (2H, br s), 6.35 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS  $m/z$  386.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 1의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 4

[0490]

화합물	화합물명 & 데이터
8	4-클로로-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.83 -7.75 (3H, m), 7.61 (1H, d, $J$ = 7.2 Hz), 7.57 (1H, t, $J$ = 8.3 Hz), 7.36 -7.31 (3H, m), 7.06 (1H, s), 2.79 (3H, s); MS $m/z$ 422.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
13	$\text{N}^2$ -[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.16 (1H, br s), 8.27 (1H, dd, $J$ = 14.4, 1.2 Hz), 7.65 -7.61 (3H, m), 7.56 (1H, t, $J$ = 8.5 Hz), 7.26 -7.23 (2H, m), 6.83 (2H, br s), 6.40 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS $m/z$ 403.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
14	$\text{N}^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.76 (1H, br s), 8.15 (1H, dd, $J$ = 13.9, 2.4 Hz), 7.63 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.26 - 7.21 (4H, m), 6.68 (2H, br s), 6.90 (1H, t, $J$ = 7.4 Hz), 6.33 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS $m/z$ 401.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
15	2-([6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-([4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)피리미딘-4-일]아미노)에탄올 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.93 (1H, br s), 8.09 (2H, d, $J$ = 8.6 Hz), 7.61 (4H, m), 7.22 (2H, m), 6.38 (1H, s), 3.82 (2H, m), 3.69 (2H, br), 2.70 (3H, s); MS $m/z$ 429.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
16	2-([2-([3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노)에탄올 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.16 (1H, br), 8.18 (1H, br), 7.69 -7.57 (4H, m), 7.23 (2H, m), 7.13 (1H, br), 6.42 (1H, s), 3.83 (2H, m), 3.69 (2H, br), 2.70 (3H, s); MS $m/z$ 447.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
17	2-([2-([4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]아미노)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노)에탄올 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.83 (1H, br), 8.08 (1H, br d, $J$ = 12.9 Hz), 7.61 (2H, m), 7.55 (1H, br d, $J$ = 7.8 Hz), 7.23 (3H, m), 6.90 (1H, t, $J$ = 7.4 Hz), 6.35 (1H, s), 3.82 (2H, m), 3.67 (2H, br), 2.69 (3H, s); MS $m/z$ 445.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
18	4-클로로-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.73 (1H, br s), 8.05 (2H, d, $J$ = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, $J$ = 10.9, 7.4 Hz), 7.72 (2H, d, $J$ = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd, $J$ = 7.5, 5.7 Hz), 7.34 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS $m/z$ 440.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
19	4-클로로-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.92 (1H, br s), 8.03 (1H, d, $J$ = 14 Hz), 7.86 (1H, dd, $J$ = 10.7, 7.4 Hz), 7.71 (2H, m), 7.55 (1H, dd, $J$ = 10.7, 7.4 Hz), 7.39 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS $m/z$ 458.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
20	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 MS $m/z$ 421.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

21	2-{[6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]아미노}에탄올 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.98 (1H, br s), 8.07 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz), 7.66 (1H, dd, $J$ = 10.8, 7.4 Hz), 7.61 (2H, d, $J$ = 8.5 Hz), 7.50 (1H, dd, $J$ = 10.8, 7.5 Hz), 3.82 (2H, m), 3.69 (2H, br m), 2.70 (3H, s); MS $m/z$ 465.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
22	$\text{N}^4$ -하이드록시-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세토니트릴- $d_3$ ) $\delta$ 8.48 (1H, br. s.) 8.22 (1H, s) 7.93 (2H, d, $J$ =8.83 Hz) 7.64 - 7.73 (2H, m) 7.60 (2H, d, $J$ =8.51 Hz) 7.26 - 7.34 (2H, m) 6.56 (1H, s) 2.74 (3H, s); MS $m/z$ 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
23	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.72 (1H, s) 8.01 (2H, d, $J$ =8.51 Hz) 7.63 - 7.70 (1H, m) 7.53 - 7.60 (3H, m) 7.22 - 7.30 (2H, m) 7.17 (2H, br. s.) 6.19 (1H, s) 3.07 (2H, q, $J$ =7.36 Hz) 1.32 (3H, t, $J$ =7.41 Hz); MS $m/z$ 399.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
24	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.14 (1H, br s), 8.25 (1H, d, $J$ = 14.6 Hz), 7.69 (1H, dd, $J$ = 10.8, 7.4 Hz), 7.63 -7.56 (2H, m), 7.52 (1H, dd, $J$ = 10.8, 7.4 Hz), 6.82 (2H, br s), 6.39 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS $m/z$ 438.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
28	[3-(6-아미노-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]메탄올 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 4.95 (s, 2H) 5.89 (s, 1H) 6.96 (td, $J$ =6.90, 0.90 Hz, 1H) 7.40 - 7.47 (m, 1H) 7.55 - 7.66 (m, 6H) 10.06 (d, $J$ =6.94 Hz, 1H); MS $m/z$ 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
29	[3-(6-아미노-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]메탄올 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 메탄올- $d_4$ ) $\delta$ 5.14 (s, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 2 H) 7.61 - 7.68 (m, 3 H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 10.34 (d, $J$ =2.84 Hz, 1 H); MS $m/z$ 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
30	4-클로로-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.57 (1H, br s), 7.96 (1H, dd, $J$ = 13.1, 2.6 Hz), 7.78 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.35 (1H, t, $J$ = 8.9 Hz), 7.30 (2H, m), 7.28 (1H, s), 6.96 (1H, t, $J$ = 73.6 Hz), 2.77 (3H, s); MS $m/z$ 420.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
31	6-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 2.75 (s, 3 H) 6.17 - 6.27 (m, 1 H) 7.10 - 7.28 (m, 2 H) 7.53 - 7.63 (m, 2 H) 7.94 - 8.04 (m, 2 H) 8.16 - 8.24 (m, 1 H) 8.38 - 8.50 (m, 1 H) 9.75 (br. s, 1 H); MS $m/z$ 420.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
32	6-(6-클로로-2-에틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.28 - 1.38 (m, 3 H) 3.06 - 3.15 (m, 2 H) 6.18 - 6.23 (m, 1 H) 7.13 - 7.29 (m, 2 H) 7.52 - 7.62 (m, 2 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 8.11 - 8.18 (m, 1 H) 8.41 - 8.48 (m, 1 H) 9.72 - 9.78 (m, 1 H); MS $m/z$ 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

36	4-클로로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.89 (1H, br s), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.30 (2H, m), 2.78 (3H, s); MS $m/z$ 405.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
37	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 - 7.24 (3H, m), 6.16 (1H, s), 5.13 (2H, br s), 2.75 (3H, s); MS $m/z$ 386.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
38	4-클로로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2-아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9.92 (1H, br s), 9.07 (1, d, J = 2.3 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.11 (1h, m), 2.79 (3H, s); MS $m/z$ 423.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
39	6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.10 (1H, br s), 8.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.04 (1H, td, J = 9.4, 2.5 Hz), 6.79 (2H, br s), 6.39 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS $m/z$ 404.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
40	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.14 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.60 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 5 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.05 (1H, ddd, J = 9.7, 8.8, 2.5 Hz), 2.69 (3H, s); MS $m/z$ 404.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
43	6-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.08 (1H, br s), 8.59 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.9, 4.7 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.05 (1H, td, J = 9.3, 2.5 Hz), 6.80 (1H, br s), 6.38 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz); MS $m/z$ 418.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
44	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.09 (1h, br, s), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 5, Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.05 (1H, m), 6.80 (2H, br s), 6.38 (1H, s), 3.09 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS $m/z$ 418.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$
61	6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.96 (1H, br s), 8.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, m), 7.57-7.55 (3H, m), 7.20 (2H, m), 6.72 (2H, br), 6.45 (1H, s), 2.50 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.07 (2H, m); MS $m/z$ 411.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$



64	6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.95 (1H, br s), 8.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 1.9, 7.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 6.71 (2h, br), 6.47 (1h, s), 2.46 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.12 (2H, m); MS m/z 447.4 [M+H] <sup>+</sup>
65	6-(2-에틸-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.8, 7.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.8, 7.5 Hz), 6.70 (2H, br), 6.33 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 435.4 [M+H] <sup>+</sup>
66	6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.61 (1H, br s), 7.91 (2H, d, J = 9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9 Hz), 6.88 (1H, t, J = 75.2 Hz), 6.58 (2H, br), 6.39 (1H, s), 2.46 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.12 (2H, m); MS m/z 445.4 [M+H] <sup>+</sup>
76	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (1H, br s), 7.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.9, 7.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.59 (2H, br), 6.26 (1H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 433.4 [M+H] <sup>+</sup>
77	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.56 (2H, br), 6.27 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS m/z 419.3 [M+H] <sup>+</sup>
83	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.62 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.9 Hz), 6.61 (2H, br), 6.28 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 383.3 [M+H] <sup>+</sup>
84	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.53 (1H, br s), 7.89 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.88 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.55 (2H, br), 6.26 (1H, s), 3.09 (2H, q, = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 397.4 [M+H] <sup>+</sup>
85	6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.58 (1H, br s), 7.94 (2H, d, J = 9 Hz), 7.63 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.20 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 9 Hz), 6.89 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.57 (2H, br), 6.36 (1H, s), 2.49 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m); MS m/z 409.3 [M+H] <sup>+</sup>

95	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 9.14 (1H, d, J =2.2 Hz), 9.06 (1H, br s), 8.61 (8.7, 2.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.64 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.24 2H, m), 6.77 (2H, br), 6.38 (1H, s), 2.81 (3H, s); MS m/z 400.4 [M+H] <sup>+</sup>
100	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.94 (1H, br s), 8.35 1H, dd, J = 2.7, 1.7 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J =8.9, 2.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (2H, br), 6.39 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS m/z 404.3 [M+H] <sup>+</sup>
101	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 (1H, br s), 8.34 (1H, dd, J = 2.7, 1.7 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1H, t, J = 74.8 Hz), 6.62 (2H, br), 6.32 (1H, s), 2./76 (3H, s); MS m/z 402.3 [M+H] <sup>+</sup>
102	6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.88 (1H, br s), 8.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 4.7 Hz), 7.59 (2H, d, J =8.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.5, 2.5 Hz), 7.05 (1H, m), 6.,66 (2H, br), 6.34 (1H, s), 2.80 (3H, s); MS m/z 403.3 [M+H] <sup>+</sup>
108	6-(6-플루오로-2-메틸-4-옥시도-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 10.13 (1H, br s), 8.36 (1H, dd, J = 2.7, 1.8 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, br), 6.83 (1H, s), 2.77 (3H, s); MS m/z 420.3 [M+H] <sup>+</sup>
123	6-[2-(메틸설페닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 2.73 (s, 3 H) 6.41 (s, 1 H) 6.66 (br. s., 2 H) 7.16 - 7.29 (m, 2 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.15 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 8.85 (s, 1 H); MS m/z 417.3 [M+H] <sup>+</sup>
127	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 MS m/z 331 [M+H] <sup>+</sup>
129	N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.09 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.66-7.59 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.97 (2H, br), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.10 (1H, s), 3.74 (3H, s), 2.69 (3H, s); m.p. 149-150 °C; MS m/z 347.1 [M+H] <sup>+</sup>
130	N <sup>2</sup> -(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (1H, s), 7.67-7.56 (3H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.03 (2H, br), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.11 (1H, s), 5.98 (2H, s), 2.69 (3H, s); m.p. 118-119 °C; MS m/z 361.1 [M+H] <sup>+</sup>
131	N <sup>2</sup> -(4-브로모페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.66 (1H, br s), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz), 7.62 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, m), 6.61 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 397.2 [M+H] <sup>+</sup>

132	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-니트로페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 9.20 (1H, br s), 8.17 (4H, m), 7.63 (2H, m), 7.25 (2H, m), 6.74 (2H, br), 6.41 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS m/z 362.3 [M+H] <sup>+</sup>
144	N <sup>2</sup> -[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.12 (1H, br s), 7.62-7.58 (4H, m), 7.23-7.19 (2H, m), 6.71 (2H, br d, J = 8.4 Hz), 6.31 (2H, br), 6.17 (1H, s), 2.91 (6H, s), 2.68 (3H, s); MS m/z 360.4 [M+H] <sup>+</sup>
145	4-{[4-아미노-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노}벤조니트릴 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 9.04 (1H, br s), 8.11 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.65-7.61 (4H, m), 7.24 (2H, m), 6.74 (2H, br), 6.37 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 342.3 [M+H] <sup>+</sup>
146	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.71 (1H, br s), 7.97 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (2H, m), 7.25-7.21 (4H, m), 6.61 (2H, br), 6.30 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 401.3 [M+H] <sup>+</sup>
147	N <sup>2</sup> -(2,2-다이플루오로-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.74 (1H, br s), 8.19 (1H, s), 7.62 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9, 2.3 Hz), 7.23 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.67 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS m/z 397.3 [M+H] <sup>+</sup>
148	N <sup>2</sup> -(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.30 (1H, s), 7.87 (1H, br d, J = 14.2 Hz), 7.67-7.60 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, J = 8.9, 2.5, 1.2 Hz), 7.31-7.25 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 18.8 Hz), 7.08 (2H, br s), 6.14 (1H, s), 3.82 (3H, s), 2.70 (3H, s); m.p. 186-187 °C; MS m/z 365.2 [M+H] <sup>+</sup>
149	N <sup>2</sup> -(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.27 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66-7.61 (3H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (2H, br), 6.15 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.70 (3H, s); m.p. 113-114 °C; MS m/z 379.2 [M+H] <sup>+</sup>
150	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.46 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29-7.26 (2H, m), 7.12 (2H, br s), 6.16 (1H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 172-173 °C; MS m/z 365.2 [M+H] <sup>+</sup>
151	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.09 (1H, s), 7.70-7.66 (3H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.99 (2H, br s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.09 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 144-145 °C; MS m/z 361.2 [M+H] <sup>+</sup>
152	6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(2-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.41 (1H, s), 7.67-7.63 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.28-7.24 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.06 (1H, td, J = 7.5, 1.0 Hz), 6.92 (2H, br s), 6.07 (1H, s), 3.00 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 119-120 °C; MS m/z 344.9 [M+H] <sup>+</sup>

153	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (1H, s), 7.71-7.67 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59-7.55 (1H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, br s), 6.11 (1H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.27 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 159-160 °C; MS m/z 345.2 [M+H] <sup>+</sup>
154	N <sup>2</sup> -(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.17 (1H, s), 7.70-7.67 (1H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.05 (2H, br s), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.10 (1H, s), 5.98 (2H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 119-121 °C; MS m/z 375.2 [M+H] <sup>+</sup>
155	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.30 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 14.0 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.60-7.56 (1H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.0, 2.5, 1.5 Hz), 7.31-7.27 (2H, m), 7.09 (2H, br s), 7.08 (1H, t, J = 9.5 Hz), 6.12 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 104-106 °C; MS m/z 379.2 [M+H] <sup>+</sup>
156	N <sup>2</sup> -(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.26 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.72-7.68 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.61-7.57 (1H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, br s), 6.13 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.09 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.5 Hz); m.p. 100-103 °C; MS m/z 395.2 [M+H] <sup>+</sup>
157	N <sup>2</sup> -(6-메톡시피리딘-3-일)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.22 (1H, s), 8.60 (1H, br s), 8.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.68-7.61 (2H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.07 (2H, br s), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.13 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.68 (3H, s); m.p. 104-106 °C; MS m/z 348.2 [M+H] <sup>+</sup>
177	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.67 (1H, br s), 7.88 (2H, d, J = 9 Hz), 7.62 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.22 (2H, m), 6.62 (2H, br), 6.29 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 351.3 [M+H] <sup>+</sup>
179	N <sup>2</sup> -(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.85 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 12.7, 2.5 Hz), 7.64 -7.60 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.7 Hz), 7.23 (2H, m), 6.72 (2H, br), 6.33 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS m/z 369.3 [M+H] <sup>+</sup>
180	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 2.67 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 6.20 (s, 1 H) 6.45 (br. s., 2 H) 6.82 - 6.89 (m, 2 H) 7.49 (dd, J=10.72, 7.57 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=11.03, 7.25 Hz, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 2 H) 8.29 (br. s., 1 H); MS m/z 383.3 [M+H] <sup>+</sup>
181	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 2.27 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 6.23 (s, 1 H) 6.49 (br. s., 2 H) 7.08 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.50 (dd, J=10.72, 7.57 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=11.03, 7.25 Hz, 1 H) 7.68 - 7.73 (m, 2 H) 8.38 (br. s., 1 H); MS m/z 366.9 [M+H] <sup>+</sup>

182	$N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 2.68 (s, 3 H) 6.28 (s, 1 H) 6.60 (br. s., 2 H) 7.25 - 7.30 (m, 2 H) 7.50 (dd, J=10.88, 7.41 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=10.72, 7.25 Hz, 1 H) 7.86 - 7.93 (m, 2 H) 8.65 (br. s, 1 H); MS $m/z$ 387.2 [M+H] $^+$
183	$N^2$ -(4-메틸페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.15 (1H, br s), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, br s), 6.09 (1H, s), 3.37 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p. 111-112 °C; MS $m/z$ 359.1 [M+H] $^+$
184	$N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.44 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (2H, br s), 6.14 (1H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p. 111-112 °C; MS $m/z$ 379.1 [M+H] $^+$
185	$N^2$ -(4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.06 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.40 (2H, s), 6.94 (2H, br s), 6.86 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.07 (1H, s), 3.74 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.33 (3H, s); m.p. 113-114 °C; MS $m/z$ 375.4 [M+H] $^+$
186	$N^2$ -(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.28 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 2.4, 1.3 Hz), 7.41 (2H, s), 7.08 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.04 (2H, br s), 6.11 (1H, s), 3.82 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s); m.p. 120-121 °C; MS $m/z$ 393.4 [M+H] $^+$
187	$N^2$ -(3-클로로-4-메톡시페닐)-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.25 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.02 (2H, br s), 6.12 (1H, s), 3.83 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p. 129-131 °C; MS $m/z$ 409.3 [M+H] $^+$
188	$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.36 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.413 (1H, s), 7.412 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 74.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.04 (2H, br s), 6.13 (1H, s), 2.66 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.34 (3H, s); m.p. 89-91 °C; MS $m/z$ 411.1 [M+H] $^+$
191	$N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.63 (1H, br s), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz), 7.63 (8.9, 4.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.2, 2.5 Hz), 7.26 (2H, 9 Hz), 7.03 (1H, td, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.60 (2H, br), 6.28 (1H, s), 5.61 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS $m/z$ 369.3 [M+H] $^+$
192	$N^2$ -(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.81 (1H, br s), 8.18 (1H, dd, J = 12.7, 2.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.8, 4.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.38 - 7.31 (2H, m), 7.04 (1H, td, J = 9.2, 2.5 Hz), 6.71 (2H, br), 6.32 (1H, s), 5.62 (1H, s), 2.69 (3H, s); MS $m/z$ 387.3 [M+H] $^+$
193	$N^2$ -(3-클로로페닐)-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 MS $m/z$ 387.1 [M+H] $^+$

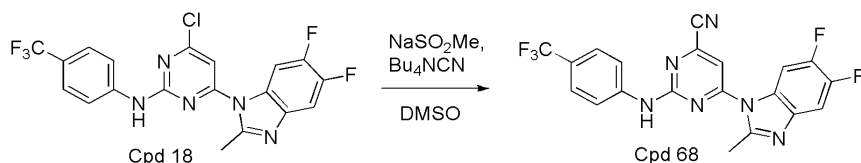
194	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-니트로페닐)피리미딘-2,4-다이아민 MS <i>m/z</i> 398.2 [M+H] <sup>+</sup>
195	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 MS <i>m/z</i> 367.3 [M+H] <sup>+</sup>
196	6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 MS <i>m/z</i> 383.3 [M+H] <sup>+</sup>

[0491]

### 실시예 2

[0492]

6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-([4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)피리미딘-4-카르보니트릴 (화합물 68)



[0493]

[0494]

DMSO (2mL) 중의 화합물 18 (44 mg, 0.1 mmol), NaSO<sub>2</sub>Me (10 mg, 0.1 mmol) 및 Bu<sub>4</sub>NCN (30 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 수성 워크업 후 플래시 크로마토그래피를 수행하여, 표제 화합물을 84% 수율로 백색 고형물로서 수득하였다 (36 mg). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.89 (1H, br s), 8.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 10.9, 7.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 10.6, 7.5 Hz), 2.84 (3H, s); MS *m/z* 431.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0495]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 2의 공정에 따라 제조할 수 있다:

### 표 5

[0496]

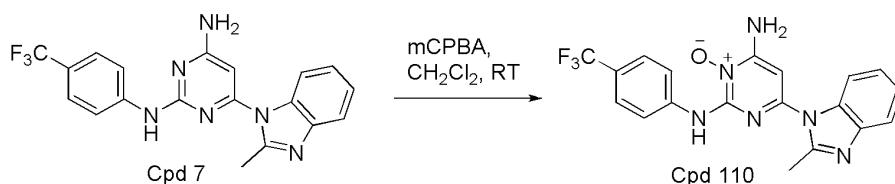
화합물	화합물명 및 데이터
67	6-(2-사이클로프로필-5,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-([4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)피리미딘-4-카르보니트릴 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.92 (1H, br s), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 10.7, 7.5 Hz), 7.90 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 10.6, 7.5 Hz), 2.54 (1H, m), 1.32 (2H, m), 1.22 (2H, m); MS <i>m/z</i> 457.4 [M+H] <sup>+</sup>

[0497]

### 실시예 3

[0498]

6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드 (화합물 110)



[0499]

[0500]

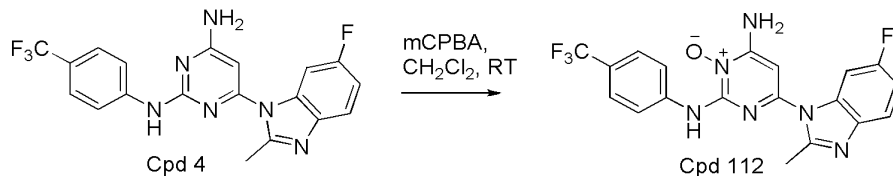
화합물 7 (153 mg, 0.4 mmol)과 mCPBA (70% pure, 123 mg, 0.5 mmol)의 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL)에 현탁하여, 1일간 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 순차적으로 1N NaOH, 물 및 브린으로 행구었다. 에스테르 층을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 짧은 실리카 겔 컬럼을 사용해 EtOAc로 그리고 0-10% MeOH/EtOAc



로 용출시켜 정제하여, 표제 화합물을 얻은 노란색 분말로서 수득하였다 (127 mg, 79% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (1H, br s), 8.12 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.68 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.63 (3H, m), 7.24 (2H, m), 6.77 (1H, s), 2.70 (3H, s); MS  $m/z$  401.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0501] 실시예 4

[0502] 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드 (화합물 112)

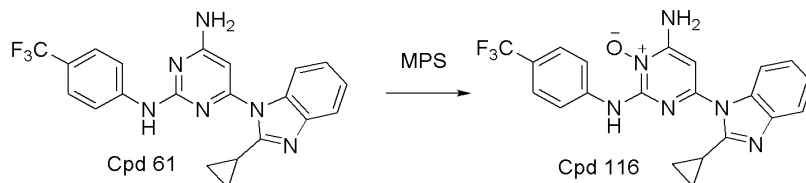


[0503]

[0504] 화합물 4 (168 mg, 0.4 mmol)와 mCPBA (123 mg, 70% pure, 0.5 mmol)의 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 중에서 실온에서 밤새 교반한 다음, mCPBA (60 mg)를 첨가하여 혼합물을 하루동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N NaOH, 물 및 브린으로 세척하였다. 에스테르 층을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 얻은 노란색 분말로서 수득하였다 (126 mg, 75% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (1H, br s), 8.10 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.72 (2H, br), 7.66 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.59 (1H, dd,  $J$  = 8.7, 5 Hz), 7.43 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 7.05 (1H, m), 6.77 (1H, s), 2.68 (3H, s); MS  $m/z$  419.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0505] 실시예 5

[0506] 6-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드 (화합물 116)



[0507]

[0508] MeOH (2 mL) 중의 화합물 61 (41 mg, 0.1 mmol) 용액에 MPS (123 mg, 0.2 mmol) 수용액 (1 mL)을 첨가하였다. 즉각적으로 백색 석출물이 형성되었다. 현탁액을 LC-MS에서 반응 완료가 확인될 때까지 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고,  $\text{NaHCO}_3$  및 브린으로 행구었다. 에스테르 층을 건조하고, 표제 화합물을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (42 mg, 98% 수율).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  10.18 (1H, br s), 8.17 (2H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.67-7.63 (4H, m), 7.56 (1H, m), 7.22 (2H, m), 6.85 (1H, s), 2.46 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.07 (2H, m); MS  $m/z$  427.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0509] 본원에 언급된 추가적인 화합물들은 실시예 5의 공정에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써 제조할 수 있다:

표 6

화합물	화합물명 및 데이터
115	$\text{N}^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.93 (1H, br s), 7.87 (2H, d, $J$ = 9 Hz), 7.65 (1H, dd, $J$ = 10.7, 7.4 Hz), 7.60 (2H, br), 7.51 (1H, dd, $J$ = 10.7, 7.4 Hz), 7.18 (2H, d, $J$ = 9 Hz), 6.93 (1H, t, $J$ = 74.4 Hz), 6.71 (1H, s), 2.67 (3H, s); MS $m/z$ 435.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

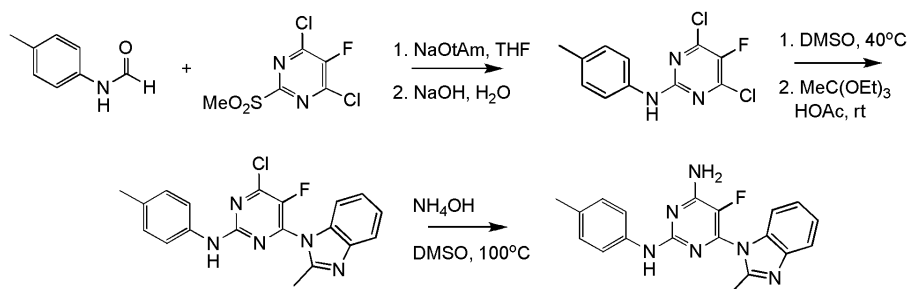
118	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 10.04 (1H, br s) 7.99 (2H, d, J=8.51 Hz) 7.45 - 7.60 (6H, m) 7.11 - 7.18 (2H, m) 6.64 (1H, s) 2.98 (2H, q, J=7.46 Hz) 1.24 (3H, t, J=7.41 Hz); MS m/z 415.3 [M+H] <sup>+</sup>
119	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 10.3 (1H, br s), 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (2H, br), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.05 (2H, m), 6.78 (1H, s), 3.06 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.5 Hz); MS m/z 433.4 [M+H] <sup>+</sup>
199	6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 3-옥사이드 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 10.13 (1H, br s), 8.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 4.8 Hz), 7.59 (2H, br), 7.35 (1H, dd, J = 9.4, 7.5 Hz), 7.07 (1H, td, J = 9.3, 7.5 Hz), 6.78 (1H, s), 2.71 (3H, s); MS m/z 419.3 [M+H] <sup>+</sup>

[0511]

### 실시예 6

[0512]

5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 178)



[0513]

[0514]

공정 1. THF (6 mL) 중의 N-p-톨릴포름아미드 (270 mg, 2.0 mmol)와 4,6-다이클로로-5-플루오로-2-(메틸설포닐)피리미딘 (490 mg, 2.0 mmol) 혼합물에, 0°C에서 NaOtAm (2.5 M THF 용액, 0.88 mL)을 서서히 첨가하였다. 30분 후, 2M NaOH 수용액 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (80 mL)로 희석하고, 물로 행군 다음 유기층을 분리하여 감압하에 농축하였다. 조산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4,6-다이클로로-5-플루오로-N-p-톨릴피리미딘-2-아민을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (204 mg, 38%).

[0515]

공정 2. DMSO (1 mL) 중의 4,6-다이클로로-5-플루오로-N-p-톨릴피리미딘-2-아민 (60 mg, 0.2 mmol)과 페닐렌다이아민 (86 mg, 0.8 mmol) 혼합물을 20시간 동안 40°C까지 가열하였다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 형성되는 석출물을 여과하여, 다음 공정에 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 아세트산 (0.5 mL) 중의 조 물질에, 트리에틸오르토아세테이트 (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C로 24시간 가열하였다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하여, 조산물 4-클로로-5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-p-톨릴피리미딘-2-아민을 수득하였다. 조산물을 여과하여, 추가로 정제하지 않고 다음 공정에 사용하였다.

[0516]

공정 3. DMSO (1 mL) 중의 조 물질 혼합물에, NH<sub>4</sub>OH 용액 (0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C까지 24시간 동안 가열한 다음 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가하였다. 수득되는 석출물을 여과한 다음 물로 행구고 질소 하에 건조하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (55 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 8.33 (1H, s) 7.62 - 7.70 (3H, m) 7.39 - 7.45 (1H, m) 7.23 - 7.30 (2H, m) 7.08 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.83 (2H, br. s.) 2.63 (3H, s) 2.27 (3H, s); MS m/z 349.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0517] 본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 실시예 6의 공정에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 제조할 수 있다:

표 7

[0518]

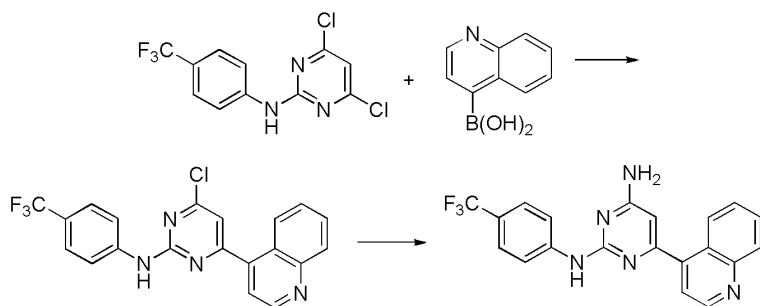
화합물	화합물명 및 데이터
56	5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.88 (1H, s) 8.03 (2H, d, <i>J</i> =8.51 Hz) 7.60 - 7.67 (1H, m) 7.57 (2H, d, <i>J</i> =8.83 Hz) 7.38 - 7.45 (1H, m) 7.22 - 7.29 (2H, m) 7.02 (2H, br. s) 2.62 (3H, s); MS <i>m/z</i> 403.1 [M+H] <sup>+</sup>
57	6-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.75 (1H, s) 7.89 (2H, d, <i>J</i> =8.51 Hz) 7.51 - 7.57 (1H, m) 7.44 (2H, d, <i>J</i> =8.51 Hz) 7.24 - 7.30 (1H, m) 7.09 - 7.17 (2H, m) 6.90 (2H, br. s.) 2.86 (2H, q, <i>J</i> =7.46 Hz) 1.23 (3H, t, <i>J</i> =7.41 Hz); MS <i>m/z</i> 417.2 [M+H] <sup>+</sup>
58	5-플루오로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.77 (1H, s) 7.89 (2H, d, <i>J</i> =8.51 Hz) 7.45 (2H, d, <i>J</i> =8.51 Hz) 7.30 - 7.35 (1H, m) 7.24 (1H, dd, <i>J</i> =9.46, 2.21 Hz) 6.88 - 6.98 (3H, m) 2.50 (3H, d, <i>J</i> =1.26 Hz); MS <i>m/z</i> 421.2 [M+H] <sup>+</sup>
59	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.76 (1H, s) 7.89 (2H, d, <i>J</i> =8.51 Hz) 7.45 (2H, d, <i>J</i> =8.83 Hz) 7.23 - 7.33 (2H, m) 6.88 - 6.98 (3H, m) 2.86 (2H, q, <i>J</i> =7.57 Hz) 1.23 (3H, t, <i>J</i> =7.41 Hz); MS <i>m/z</i> 434.2 [M+H] <sup>+</sup>
62	5-플루오로-6-(2-메틸-1H-이미다조[4,5- <i>b</i> ]피리딘-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.59 (1H, dd, <i>J</i> =4.73, 1.58 Hz) 8.19 (1H, s) 7.99 (2H, d, <i>J</i> =8.83 Hz) 7.90 - 7.94 (1H, m) 7.71 (2H, d, <i>J</i> =8.51 Hz) 7.39 (1H, dd, <i>J</i> =7.88, 4.73 Hz) 6.29 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS <i>m/z</i> 404.2 [M+H] <sup>+</sup>
94	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.59 (1H, s) 7.83 - 7.87 (2H, m) 7.62 - 7.68 (1H, m) 7.41 - 7.46 (1H, m) 7.24 - 7.31 (2H, m) 7.08 - 7.13 (2H, m) 6.73 - 7.05 (3H, m) 2.63 (3H, s); MS <i>m/z</i> 401.2 [M+H] <sup>+</sup>
176	5-플루오로-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.13 (1H, s) 7.46 - 7.55 (3H, m) 7.27 (1H, dt, <i>J</i> =6.86, 2.40 Hz) 7.08 - 7.14 (2H, m) 6.62 - 6.72 (4H, m) 3.61 (3H, s) 2.48 (3H, s); MS <i>m/z</i> 366.2 [M+H] <sup>+</sup>

[0519]

실시예 7

[0520]

6-(퀴놀린-4-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 25)



[0521]

[0522]

공정 1. 다이옥산 (1 mL)과 물 (0.2 mL) 중의, 4,6-다이클로로-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (60 mg, 0.2 mmol), 퀴놀린-4-일보론산 (52 mg, 0.3 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 된 혼합물을 100℃로 30분간 가열하였다. 수득되는 조 혼합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-클로로-6-(퀴놀린-4-일)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (34 mg, 42%)을 수득하였다.

[0523]

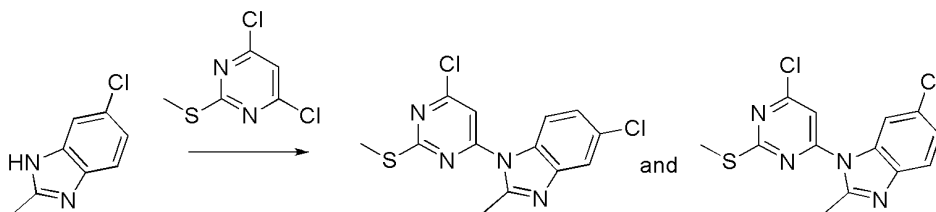
공정 2. CH<sub>3</sub>CN (0.5 mL) 중의 4-클로로-6-(퀴놀린-4-일)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (34 mg, 0.08 mmol) 혼합물에, NH<sub>4</sub>OH 용액 (0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 20시간 교반한 다음 혼합물에 물 (5 mL)을 첨가하였다. 수득되는 석출물을 여과하여 물로 행균 다음 질소 하에 건조하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (22 mg, 73%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.66 (1H, s) 9.01 (1H, d, *J*=4.10 Hz) 8.28 (1H, dd, *J*=8.51, 0.95 Hz) 8.12 (1H, d, *J*=7.57 Hz) 8.04 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.83 (1H, ddd, *J*=8.43, 6.86, 1.42 Hz) 7.60 - 7.68 (2H, m) 7.53 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.01 (2H, br. s.) 6.29 (1H, s); MS *m/z* 382.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0524]

#### 실시예 8

[0525]

6-(6-클로로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 45)



[0526]

[0527]

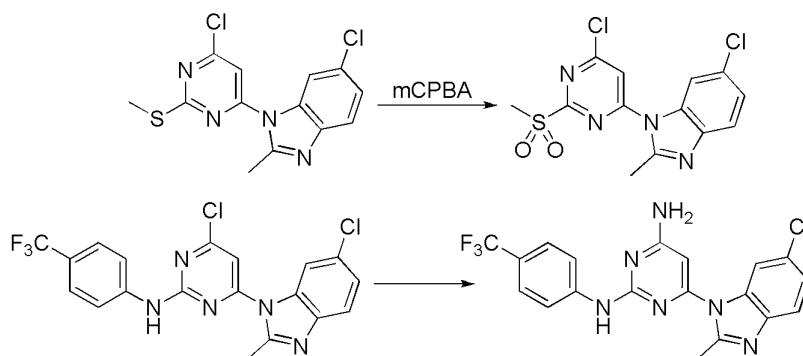
공정 1. 드라이 DMF (4 mL) 중의 6-클로로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (612 mg, 3.67 mmol) 용액에 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.4 g, 7.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 4,6-다이클로로-2-(메틸티오)피리미딘 (1.43 g, 7.35 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 승온시키고, UPLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인될 때까지 14시간 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭하고, 수득되는 석출물을 여과한 다음 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하여, NOESY 분석을 통해 확립된 리지오케미스트리 (regiochemistry)를 가지는 2종의 이성질체로서 수득하였다:

[0528]

5-클로로-1-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (312 mg, 26%); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS *m/z* 325.1, 327.1 [M+H].

[0529]

6-클로로-1-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (388 mg, 32%), 둘다 밝은 노란색 고형물임; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.59 - 2.62 (m, 3H); MS *m/z* 325.1, 327.1 [M+H].



[0530]

[0531]

공정 2.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 중의 6-클로로-1-(4,6-다이클로로피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (130 mg, 0.4 mmol) 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, mCPBA (230 mg, 0.8 mmol, 순도 70%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분간 교반한 다음 주위 온도로 승온시켜 다시 30분간 교반하였다. 반응물을  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 퀀칭하고, 유기 부분을 분리한 다음 건조 및 농축하여, 조산물 6-클로로-1-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (61 mg, 43%)을 노란색 고형물로서 수득하였다.

[0532]

공정 3. 드라이 THF (2 mL) 중의 6-클로로-1-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (61mg, 0.17 mmol)과 4-트리플루오로메톡시 아닐린 (33 mg, 0.2 mmol) 혼합물을 -78℃까지 냉각시키고, THF (0.15 mL, 0.37 mmol) 중의  $\text{NaOAm}$  (2.5 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 -78℃에서 교반한 다음 물로 퀀칭하고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 3번 추출하였다. 유기 추출물을 조합하여 브린으로 행구고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조 및 농축한 다음 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 4-클로로-6-(6-클로로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (46 mg, 77%)을 노란색이 도는 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (br. s., 1H), 8.31 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 8.12 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J$  = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H); MS  $m/z$  439.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0533]

공정 4. 다이옥산 (2 mL) 중의 4-클로로-6-(6-클로로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (46 mg, 0.11 mmol) 혼합물에,  $\text{NH}_4\text{OH}$  포화 수용액 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을, UPLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인될 때까지, 밀폐된 튜브 안에서 16시간 100℃에서 가열하였다. 물 (반응 혼합물 용액의 5배)을 첨가하여 조산물로 석출시킨 다음 여과하고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (15 mg, 34%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.77 (br. s., 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 3H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (br. s., 2H), 6.22 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); MS  $m/z$  419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0534]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써 실시예 8의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 8

[0535]

화합물	화합물명 및 데이터
46	6-(6-클로로-2-메틸-1H-벤조이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-올 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.58 (br. s., 1H), 7.86 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J$ = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 2.59 (s, 3H); MS $m/z$ 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$
47	6-(5-클로로-2-메틸-1H-벤조이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-디아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.77 (s, 1H), 7.96 (d, $J$ = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, $J$ = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, $J$ = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (br. s., 2H), 6.21 (s, 1H), 2.57 (s, 3H); MS $m/z$ 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

86	6-(5-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (br. s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.72 (br. s., 2H), 6.46 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 1.23 - 1.33 (m, 2H), 1.11 - 1.17 (m, 2H); MS m/z 445 [M+H] <sup>+</sup>
87	6-(6-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.82 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.58 (br. s., 2H), 6.33 (s, 1H), 2.22 - 2.44 (m, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 2H), 0.92 - 1.03 (m, 2H); MS m/z 445 [M+H] <sup>+</sup>
92	6-(5-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (br. s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 2H), 6.38 (s, 1H), 2.49 (ddq, J = 8.2, 4.7, 3.4 Hz, 1H), 1.26 (ddt, J = 4.7, 3.4, 3.2 Hz, 2H), 1.13 (ddt, J = 8.2, 3.4, 3.2 Hz, 2H); MS m/z 443 [M+H] <sup>+</sup>
93	6-(6-클로로-2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.49 (br. s, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 6.27 (s, 1H), 2.29 - 2.40 (m, 1H), 1.10 - 1.15 (m, 2H), 1.00 (ddt, J = 8.2, 3.4, 3.3 Hz, 2H); MS m/z 443 [M+H] <sup>+</sup>
96	6-(5-클로로-2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.90 (br. s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.72 (br. s., 2H), 6.35 (s, 1H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 433 [M+H] <sup>+</sup>
97	6-(6-클로로-2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.92 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 2H), 6.36 (s, 1H), 3.12 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS m/z 433 [M+H] <sup>+</sup>

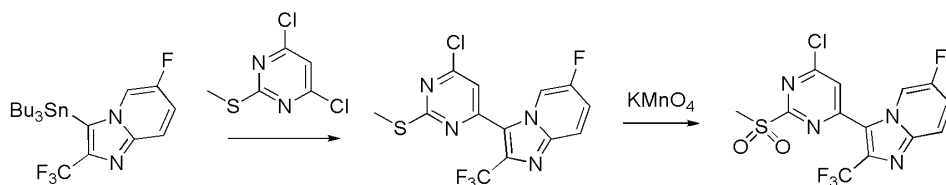
[0536]

실시예 9

[0537]

6-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 50)





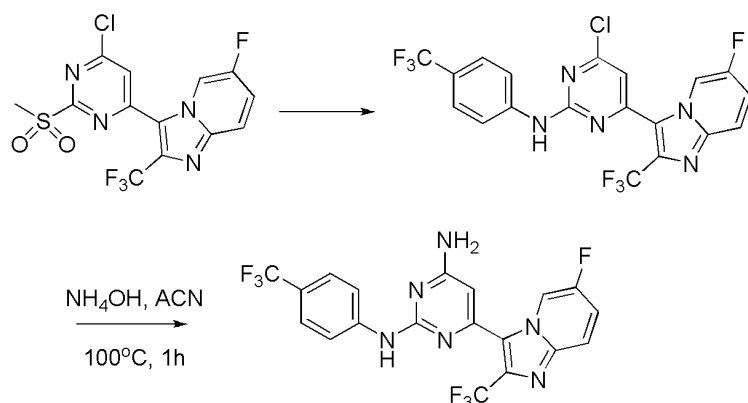
[0538]

[0539]

공정 1. 다이옥산 (2 mL) 중의, 6-플루오로-3-(tri부틸stannyl)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘 (322 mg, 0.65 mmol), 4,6-다이클로로-2-(메틸티오)피리미딘 (253 mg, 1.3 mmol), 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(다이-*tert*-부틸포스포노)페로센 (43 mg, 0.06 mmol) 및 비스(아세토니트릴)다이클로로팔라듐(II) (22 mg, 0.06 mmol) 혼합물을, 3 사이클의 N<sub>2</sub> 퍼징 (진공을 이용한 N<sub>2</sub> 제거)에 의해 탈기시켰다. 그런 후, 혼합물을 30 분간 100℃까지 가열하였다. 용액을 냉각시켜 셀라이트를 통해 여과한 다음 EtOAc (3 x 5 mL)로 세척하여 농축하였다. 잔류 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘 (137 mg, 58% 수율)을 노란색이 도는 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.29 (ddd, J = 5.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 10.1, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 10.0, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); MS *m/z* 363.1 [M+H].

[0540]

공정 2. ACN (10 mL) 중의 3-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘 (137 mg, 0.377 mmol) 혼합물에 KMnO<sub>4</sub> (89 mg, 0.566 mmol)와 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL, 2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 10분간 교반한 다음 NaHSO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 퀀칭하고, KOAc로 약 pH 7로 중화하여, EtOAc로 3번 추출하였다. 유기 분획을 조합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 농축함으로써, 3-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘 (121 mg, 82%)을 갈색 고형물로서 수득하였다.



[0541]

[0542]

공정 3. 드라이 THF (2 mL) 중의 3-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘 (61mg, 0.154 mmol)과 4-트리플루오로메톡시 아닐린 (30 mg, 0.185 mmol) 혼합물을 0℃까지 냉각시킨 다음, THF (0.14 mL, 0.34 mmol) 중의 NaOAm (2.5 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 0℃에서 교반한 다음 물 퀀칭하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 3번 추출하였다. 유기 추출물을 조합하여 브린으로 행구고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 농축한 다음 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 4-클로로-6-(6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (41 mg, 56%)을 백색 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.76 (br. s., 1H), 9.41 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (ddd, J = 10.1, 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (ddd, J = 10.0, 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H); MS *m/z* 476.2 [M+H].

[0543]

공정 4. ACN (2 mL) 중의 4-클로로-6-(6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (41 mg, 0.09 mmol) 혼합물에, NH<sub>4</sub>OH 포화 수용액 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐된 튜브에서 UPLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인될 때까지 5시간 동안 100℃에서 가열하였다. 수득되는 조 산물을 물 (반응 혼합물 부피의 5배)을 첨가하여 석출시킨 후, 여과 및 건조하여, 표

제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (20 mg, 51%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.30 (ddd,  $J$  = 5.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.92 (br. s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (ddd,  $J$  = 10.1, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 3H), 6.68 (br. s., 2H), 6.51 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H); MS  $m/z$  457  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0544]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 9의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 9

[0545]

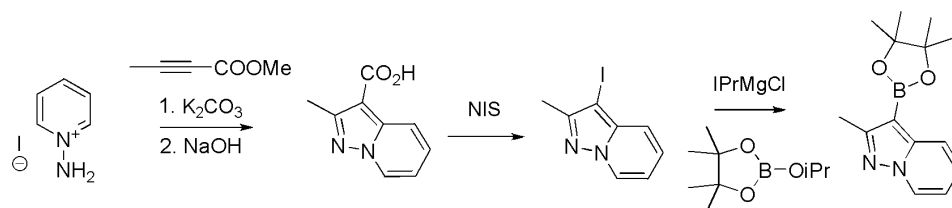
화합물	화합물명 및 데이터
48	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 MS $m/z$ 404.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
55	$\text{N}^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.15 (ddd, $J$ = 5.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.44 (br. s, 1H), 7.70 - 7.82 (m, 2H), 7.66 (ddd, $J$ = 10.0, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J$ = 10.0, 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.94 - 7.02 (m, 2H), 6.75 (t, $J$ = 75.0 Hz, 1H), 6.43 (br. s., 2H), 6.30 (s, 1H); MS $m/z$ 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0546]

실시예 10

[0547]

6-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)- $\text{N}^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 82)



[0548]

[0549]

공정 1. DMF (50 mL) 중의 1-아미노피리디늄 아이오다이드 (9.59 g, 43.2 mmol)와 에틸 but-2-이노에이트 (5.2 mL, 51.83 mmol) 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.94 g, 86.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고, UPLC에서 출발 물질의 완전한 변환이 관찰될 때까지 3일간 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc로 분배하였다. 유기 분획을 농축한 다음 MeOH (50 mL)와 NaOH (6 mL, 50% 수용액)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 70°C에서 가열하였다. MeOH를 증발시키고, 잔류 혼합물을 1N HCl을 첨가하여 약 pH 4로 산성화하였다. 제조되는 2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복시산을 필터로 분리하여, 진공 건조하였다.

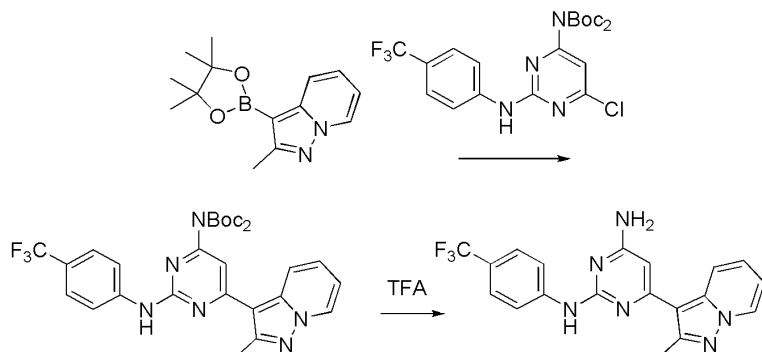
[0550]

공정 2. 공정 1에서 수득한 고형물을 MeOH (50 mL)와  $\text{CHCl}_3$  (100 mL)에 용해한 다음 N-요오도숙신이미드 (7.3 g, 32.4 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반하였다. MeOH를 증발시키고, 잔류물을  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 3번 행구었다. 유기 분획을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조하고, 용매를 감압 하에 제거한 다음 조산물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 3-요오도-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘 (4.2 g, 3가지 공정들에서 38%)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.51 (dt,  $J$  = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dt,  $J$  = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J$  = 8.8, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (td,  $J$  = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); MS  $m/z$  298.1  $[\text{M}+\text{H}]$ .

[0551]

공정 3. THF (5 mL) 중의 3-요오도-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘 (780 mg, 3.02 mmol)에 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체 용액 (THF 중의 1.3 M, 3.5 mL, 4.5 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 20분간 교반한 다음 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (1.68 g, 9.07 mmol)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을, UPLC에서 출발 물질의 완전한 소모가 확인될 때까지, 20분간 0°C에서

교반하였다. 그런 후, 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 분배하였다. 유기 상을 브린으로 행구고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 농축하였다. 잔류 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (587mg, 75%)을 투명한 고형물로 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.52 (dt, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.8, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.37 (s, 12H); MS *m/z* 259.1 [M+H].



[0552]

[0553]

공정 4. 다이옥산 (2.5 mL)과 물 (0.05 mL) 중의, 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (32 mg, 0.124 mmol), 다이-*tert*-부틸 2-클로로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카보네이트 (90 mg, 0.186 mmol), 트리스 (다이벤질리덴아세톤) 다이팔라듐(0) (11 mg, 0.012 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (9 mg, 0.031 mmol), 트리 베이직 포타슘 포스페이트 (537.0 mg, 0.248 mmol) 혼합물을, 아르곤 퍼징에 의해 탈기시켰다. 혼합물을 85 °C로 2시간 동안 가열한 다음 냉각시키고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, *tert*-부틸 3,3-다이메틸부타노일(2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-(4-(트리플루오로메틸) 페닐아미노)피리미딘-4-일)카바메이트 (49mg, 68%)를 투명한 오일로서 수득하였다. 중간 산물을 다이클로로메탄 (1 mL)에 용해하여, 0°C에서 TFA (0.1 mL)를 처리하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 30분간 교반하고, 용매를 증발시켰다. 잔류 물질을 에틸 아세테이트와 포화 NaHCO<sub>3</sub> 간에 분배하였다. 유기층을 분리하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과하고, 농축하였다. 산물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (12 mg, 31%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 (br. s., 1H), 8.47 (dt, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (ddd, J = 9.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (br. s., 2H), 2.60 (s, 3H); MS *m/z* 385 [M+H]<sup>+</sup>

[0554]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 10의 공정에 따라 제조할 수 있다:

### 표 10

[0555]

화합물	화합물명 및 데이터
90	6-(2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.35 (br. s., 1H), 8.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 2H), 6.31 (s, 1H), 3.08 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 399 [M+H] <sup>+</sup>

91	$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.39 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.74 - 7.82 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 9.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 6.93 - 7.00 (m, 2H), 6.78 (td, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.92 (br. s., 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS $m/z$ 397 $[M+H]^+$
98	$N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-[2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.57 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (br. s, 1H), 8.21 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (ddd, J = 9.1, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24 (br. s., 2H); MS $m/z$ 439 $[M+H]^+$
109	6-(5-플루오로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.78 (br. s., 1H), 8.59 (ddd, J = 7.6, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (td, J = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H); MS $m/z$ 403 $[M+H]^+$
113	4-클로로-6-(5-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.23 (br. s, 1H), 8.47 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); MS $m/z$ 434 $[M+H]^+$
114	6-(5-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.52 (br. s., 1H), 8.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 7.3, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.09 (br. s., 2H), 3.82 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS $m/z$ 415 $[M+H]^+$
120	6-(5-아미노-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.30 (br. s., 1H), 8.04 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.85 (br. s., 2H), 5.11 (br. s., 2H), 2.40 (s, 3H); MS $m/z$ 400 $[M+H]^+$
121	6-(5-클로로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.54 (ddd, J = 4.7, 2.2, 0.9 Hz, 2H), 8.35 (br. s, 1H), 7.84 - 8.00 (m, 2H), 7.08 - 7.20 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.09 (br. s., 2H), 2.65 (s, 3H); MS $m/z$ 417 $[M+H]^+$
122	6-(5-클로로-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.72 (br. s, 1H), 8.51 - 8.59 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.20 (br. s., 2H), 2.66 (s, 3H); MS $m/z$ 419 $[M+H]^+$

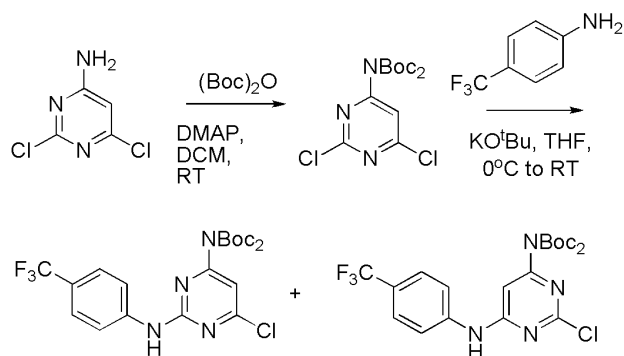
124	6-(5-클로로-2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.56 (br. s, 1H), 8.42 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.07 (br. s., 2H), 2.97 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 433 [M+H] <sup>+</sup>
125	6-(5-클로로-2-에틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.41 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 6.96 - 7.01 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.96 (br. s., 2H), 2.96 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS <i>m/z</i> 431 [M+H] <sup>+</sup>

[0556]

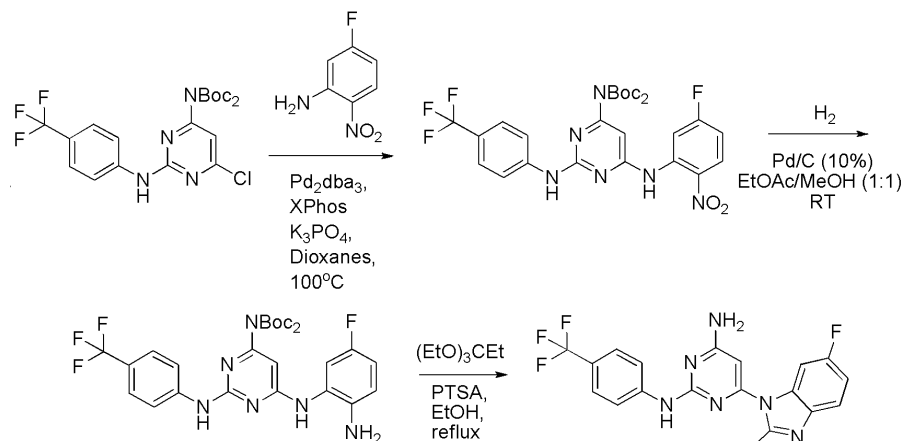
실시예 11

[0557]

6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 26)



[0558]



[0559]

[0560]

공정 1. 다이클로로메탄 (20 mL) 중의 2,6-다이클로로피리미딘-4-아민 (3.78 g, 23.05 mmol), DMAP (촉매) 혼합물에 다이-*tert*-부틸다이카보네이트 (11.05 g, 50.71 mmol)를 0°C에서 처리하였다. 첨가 후, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 빙수 (120 mL)에 부어 다이클로로메탄 (150 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 분리하여 브린으로 행구고 (100 mL), MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 실리카 겔 패드 (150 g)로 분리하여, 다이-*tert*-부틸 (2,6-다이클로로피리미딘-4-일)이미도다이카보네이트를 오일로써 수득하였다 (7.55 g, 90% 수율).

[0561]

공정 2. THF (10 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (2,6-다이클로로피리미딘-4-일)이미도다이카보네이트 (1.75 g, 4.81 mmol), 4-트리플루오로메틸아닐린 (775.0 mg, 4.81 mmol) 용액에 포타슘 *tert*-부톡사이드 용액 (THF 중의 1M, 9.62 mL, 9.62 mmol)을 -78°C에서 처리하였다. 혼합물을 교반하고, 20분간 0°C로 승온시킨 다음, 빙수

(120 mL)에 부어 다이클로로메탄 (150 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 분리하여 브린 (100 mL)으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 헥산과 2% 에틸 아세테이트-헥산을 이용해 용출시키면서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여, 다이-*tert*-부틸 6-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카보네이트 (750.0 mg, 32% 수율)를 수득한 후, 4% 에틸 아세테이트-헥산으로 용출시켜, 다이-*tert*-부틸 2-클로로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카보네이트 (1.08 g, 46% 수율)를 수득하였다.

[0562] 공정 3. 다이옥산 (2 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 2-클로로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카보네이트 (393.0 mg, 0.80 mmol), 5-플루오로-2-니트로아닐린 (125.5 mg, 0.80 mmol), 2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐 (XPhos, 38.4 mg, 0.08 mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0) (37.0 mg, 0.04 mmol) 및 트리베이직 포타슘 포스페이트 (512.0 mg, 2.4 mmol) 혼합물을, 진공 펌핑과 N<sub>2</sub> 퍼징을 3사이클로 실시하여 탈기시킨 후 4시간 동안 100℃까지 가열하였다. 용액을 냉각시켜 물 (20 mL)에 부은 다음 다이클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과하고, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 1:1 다이클로로메탄-헥산과 이후 1:2 에틸 아세테이트-다이클로로메탄으로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여, 다이-*tert*-부틸 6-(5-플루오로-2-니트로페닐아미노)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카보네이트 (760.0 mg, 80% 수율)를 수득하였다.

[0563] 공정 4. 압력 반응 바셀에, 다이-*tert*-부틸 6-(5-플루오로-2-니트로페닐아미노)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카보네이트 (300.0 mg, 0.49 mmol), Pd/C (10%, wet, 30.0 mg) 및 1:1 에틸 아세테이트-메탄올 (5 mL)을 넣고, Parr 교반기 위에 두었다. 혼합물을 진공 펌핑과 N<sub>2</sub> 퍼징으로 구성된 사이클 3회를 통해 탈기시켰다. 바셀에 수소 (45 psi)를 충전하여, Parr 교반기 위에 2시간 두었다. 차콜 (charcoal)을 여과 제거하고, 용매를 증발시켜 다이-*tert*-부틸 6-(2-아미노-5-플루오로페닐아미노)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카보네이트를 잔류물로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0564] 공정 5. 다이-*tert*-부틸 6-(2-아미노-5-플루오로페닐아미노)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카보네이트 (285.0 mg, 0.49 mmol), 1,1,1-트리에톡시프로판 (173.0 mg, 0.98 mmol), *p*-톨루엔설폰산 (5.0 mg, 0.025 mmol) 및 에탄올 (2.0 mL) 혼합물을 3시간 환류 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 다이클로로메탄 (20 mL)과 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 (10 mL)으로 분배하였다. 유기 상을 브린 (10mL)으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 오일을 에틸 에테르로 트리투레이션하여, 표제 화합물을 수득하였다 (128.0 mg, 63% 수율). m.p. 236-238℃. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.73 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.20 Hz, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.20 Hz, 2H), 7.40 (td, *J* = 1.00, 12.61 Hz, 1H), 7.18 (br. s, 2H), 7.06 - 7.15 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.96 - 3.11 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.41 Hz, 3H). MS (ES+) *m/e* 417.3 (100)

[0565] 본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 11의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 11

화합물	화합물명 및 데이터
5	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.38 (br. s., 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 4.57, 8.35 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1H), 6.88 - 7.31 (m, 6H), 6.95 - 7.25 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H); m.p.: 141-143 °C; MS <i>m/z</i> 401.5 [M+H] <sup>+</sup>



10	$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.58 (s, 1H), 8.05 (d, $J$ = 12.61 Hz, 1H), 7.63 (dd, $J$ = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 6.96 - 7.21 (t, $J$ = 62.50 Hz, 1H), 7.08 - 7.20 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS $m/z$ 419.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
11	$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.56 (s, 1H), 7.96 - 8.14 (m, 1H), 7.65 (dd, $J$ = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.38 (dd, $J$ = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.96 - 7.25 (t, $J$ = 72.50 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 13.87 Hz, 1H), 7.16 (br. s., 2H), 7.06 - 7.13 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.98 - 3.07 (m, 2H), 1.30 (t, $J$ = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 159-161 °C; MS $m/z$ 433.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
71	$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.35 (s, 1H), 7.78 (d, $J$ = 9.14 Hz, 2H), 7.58 - 7.70 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 6.95 - 7.25 (t, $J$ = 75.00 Hz, 1H), 7.01 - 7.16 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 2.90 - 3.11 (m, 2H), 1.28 (t, $J$ = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 171-173 °C; MS $m/z$ 415.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; MS (ES+) $m/e$ (100), 416.4 (30)

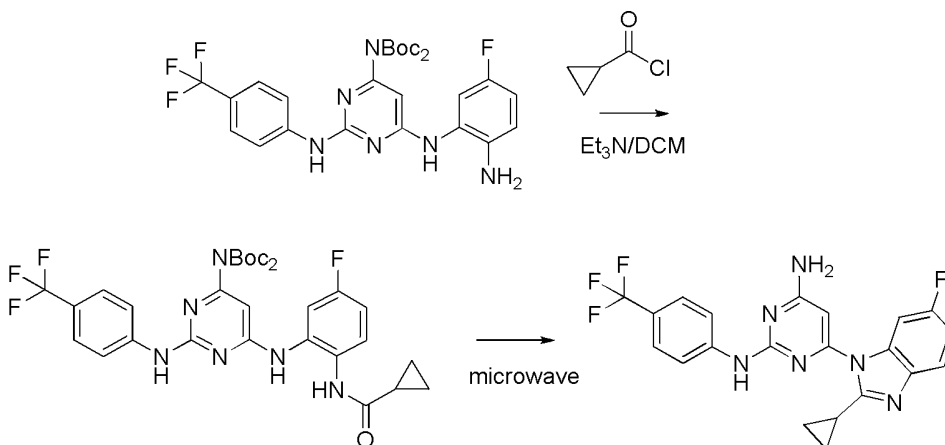
[0567]

실시예 12

[0568]

6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 27)

[0569]



[0570]

[0571]

공정 1. 다이클로로메탄 (2 mL) 중의 tert-부틸 6-(2-아미노-5-플루오로페닐아미노)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일카바메이트 (212.0 mg, 0.37 mmol), 트리에틸아민 (42.0 mg, 0.41 mmol) 용액에 사이클로카르보닐 클로라이드 (38.3 mg, 0.37 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 주위 온도에서 3 시간 교반한 다음 다이클로로메탄과 물로 분배하였다. 유기 상을 브린으로 행구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 다음 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 고형물은 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0572]

공정 2. tert-부틸 6-(2-(사이클로프로판카르복사미도)-5-플루오로페닐아미노)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일카바메이트 (필요한 양), 4-메틸벤젠설포산 (7.0 mg, 0.037 mmol) 및 아세트니트릴 (3 mL) 혼합물을 마이크로웨이브 오븐 안에서 30분간 180°C에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와  $\text{NaHCO}_3$  포화 수용액으로 분배하였다. 유기 상을 브린으로 행구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 다음 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 DCM 중의 1:1 다이클로로메탄-헥산과 이후 1:5 MeOH:EtOAc (50%)로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여, 표제 화합물을 수득하였다 (35.0mg, 2번의 단계에서 22% 수율). m.p. 246-248

℃.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63 - 9.83 (m, 1H), 7.85 - 8.12 (d,  $J$  = 8.20 Hz, 2H), 7.52 - 7.62 (m, 3H), 7.40 - 7.50 (m, 1H), 7.21 (br. s, 2H), 7.02 - 7.13 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.30 - 2.46 (m, 1H), 1.13 - 1.18 (m, 2H), 1.08 - 1.12 (m, 2H). MS (ES+)  $m/e$  429.2 (100), 430.2 (20).

[0573]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 12의 공정에 따라 제조할 수 있다:

## 표 12

[0574]

화합물	화합물명 및 데이터
12	6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.61 (s, 1H), 8.10 (dd, $J$ = 2.21, 13.87 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J$ = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.96 - 7.26 (t, $J$ = 72.50 Hz, 1H), 7.18 (br. s., 2H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 1.13 - 1.20 (m, 2H), 1.11 (m, 2H); m.p.: 185-186 °C; MS $m/z$ 445.5 [M+H] <sup>+</sup>
33	6-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.72 (s, 1H), 7.98 (d, $J$ = 8.51 Hz, 2H), 7.91 (dd, $J$ = 4.89, 8.98 Hz, 1H), 7.54 - 7.75 (t, $J$ = 52.50 Hz, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 7.18 - 7.36 (m, 3H), 6.30 (s, 1H); m.p.: 201-203 °C; MS $m/z$ 439.4 [M+H] <sup>+</sup>
69	6-[2-(다이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.88 (s, 1H), 8.14 (d, $J$ = 8.83 Hz, 2H), 8.03 (d, $J$ = 7.88 Hz, 1H), 7.72 - 7.93 (t, $J$ = 52.50 Hz, 1H), 7.91 (d, $J$ = 8.20 Hz, 1H), 7.73 (d, $J$ = 8.83 Hz, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.61 (m, $J$ = 6.90 Hz, 1H), 7.44 (br. s, 2H), 6.46 (s, 1H); m.p.: 186-189 °C; MS $m/z$ 439.4 [M+H] <sup>+</sup>
70	6-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.39 (s, 1H), 7.83 (d, $J$ = 9.14 Hz, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 6.98 - 7.27 (t, $J$ = 72.50 Hz, 1H), 7.08 (s, 5H), 6.21 (s, 1H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 1.14 - 1.18 (m, 2H), 1.07 - 1.13 (m, 2H); m.p.: 177-179 °C; MS $m/z$ 427.4 [M+H] <sup>+</sup>
72	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.38 (s, 1H), 7.88 - 7.95 (m, 1H), 7.79 (d, $J$ = 9.14 Hz, 2H), 7.55 - 7.76 (t, $J$ = 52.50 Hz, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 6.98 - 7.27 (t, $J$ = 72.50 Hz, 1H), 7.18 (br. s., 2H), 7.09 (d, $J$ = 9.14 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H); m.p.: 143-145 °C; MS $m/z$ 437.4 [M+H] <sup>+</sup>
73	6-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, $J$ = 8.83 Hz, 2H), 7.72 - 7.75 (m, 1H), 7.68 - 7.71 (m, 1H), 7.57 (d, $J$ = 8.83 Hz, 2H), 7.33 (dt, $J$ = 1.26, 8.04 Hz, 2H), 7.18 (br. s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.27 (s, 3H); m.p.: 209-211 °C; MS $m/z$ 415.4 [M+H] <sup>+</sup>

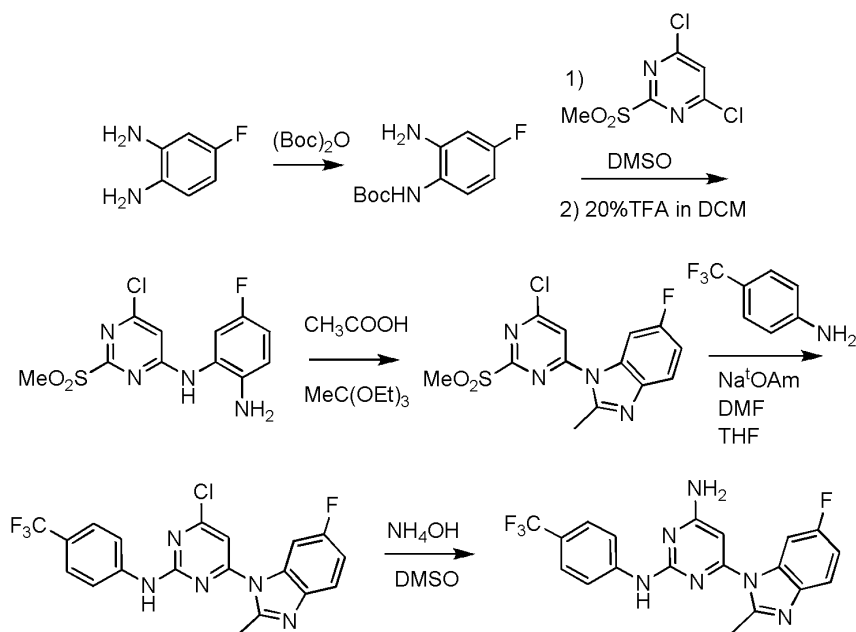
74	6-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.64 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 7.22 (s, br, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 168-171 °C; MS <i>m/z</i> 413.4 [M+H] <sup>+</sup>
78	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[6-플루오로-2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.35 (br. s., 1H), 7.66 - 8.01 (m, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.31 Hz, 1H), 6.83 - 7.36 (m, 5H), 6.96 - 7.26 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 6.20 (br. s., 1H), 4.79 (br. s., 2H), 3.27 (s, 3H); m.p.: 120-122 °C; MS <i>m/z</i> 431.3 [M+H] <sup>+</sup>
79	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[6-플루오로-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.38 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 6.95 - 7.25 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.01 - 7.17 (m, 5H), 6.08 (s, 1H), 3.50 - 3.72 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 167-169 °C; MS <i>m/z</i> 429.5 [M+H] <sup>+</sup>
80	6-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.41 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.14 Hz, 2H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 7.34 - 7.43 (m, 1H), 6.97 - 7.26 (t, <i>J</i> = 72.50 Hz, 1H), 7.03 - 7.16 (m, 5H), 6.18 (s, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 1H), 1.15 - 1.21 (m, 2H), 1.09 - 1.14 (m, 2H); m.p.: 136-138 °C; MS <i>m/z</i> 427.3 [M+H] <sup>+</sup>
81	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[5-플루오로-2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 6.95 - 7.25 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 7.01 - 7.17 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 3.50 - 3.72 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.94 Hz, 6H); m.p.: 118-120 °C; MS <i>m/z</i> 429.5 [M+H] <sup>+</sup>
88	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(다이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.36 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 3H), 7.56 - 7.76 (t, <i>J</i> = 50.00 Hz, 1H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 6.96 - 7.26 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), (7.17 (br. s., 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.83 Hz, 3H); m.p.: 114-115 °C; MS <i>m/z</i> 419.4 [M+H] <sup>+</sup>
89	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.36 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.77 Hz, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 1H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 6.94 - 7.27 (t, <i>J</i> = 75.00 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 3.52 - 3.68 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.62 Hz, 6H); m.p.: 184-187 °C; MS <i>m/z</i> 411.4 [M+H] <sup>+</sup>
103	6-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 m.p.: 237-238 °C; MS <i>m/z</i> 429.4 [M+H] <sup>+</sup>

[0575]

실시예 13

[0576]

6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 4)



[0577]

[0578]

공정 1. 4-플루오로벤젠-1,2-다이아민 (13.88 g, 110.04 mmol)에 다이-*tert*-부틸다이카보네이트 (50 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 5분간 교반한 다음 빙수 (500 mL)에 희석하고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산 (500 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 브린 (300 mL)으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 고형물을 헥산으로 세척하여, *tert*-부틸 (2-아미노-4-플루오로페닐)카바메이트 (17.0 g, 69% 수율)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 7.48 (br. s, 1H), 7.05 - 7.26 (m, 1H), 6.51 - 6.59 (m, 1H), 6.27 - 6.38 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

[0579]

공정 2a. DMSO (100 mL) 중의 *tert*-부틸 (2-아미노-4-플루오로페닐)카바메이트 (17.0 g, 74.80 mmol)와 4,6-다이클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘 (22.1 g, 97.2 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 차가운 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 (500 mL)에 부어, 에틸 아세테이트 (500 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물 (500 mL)로 2번, 그리고 브린 (300 mL)으로 행군 다음 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 실리카 겔 패드 (300 mg)를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0580]

공정 2b. 다이클로로메탄 (300 mL) 중의 잔류물에 TFA (100 mL)를 0℃에서 처리하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 로타랩을 통해 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (500 mL)와 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 (400 mL)으로 분배하였다. 유기 상을 물 (300 mL)과 브린 (300 mL)으로 행군 다음, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과하고, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 고형물을 에틸 에테르로 세척하여, N<sup>2</sup>-[6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]-4-플루오로벤젠-1,2-다이아민 (19.5 g, 81% 수율)을 수득하였다. MS (ES+) *m/e* 317.1 (100), 319.2 (60).

[0581]

공정 3. 산성 산 (50 mL) 및 아세트니트릴 (70 mL) 중의, N<sup>2</sup>-[6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]-4-플루오로벤젠-1,2-다이아민 (14.5 g, 45.89 mmol), 1,1,1-트리에톡시에탄 (22.1 g, 138.10 mmol) 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 서서히 차가운 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 (500 mL)에 첨가하여, 고형물을 수득하고, 이를 여과를 통해 채집하였다. 고형물을 물 (500 mL)과 이후 아세트니트릴 (300 mL)로 행구었다. 고형물을 진공 건조하여, 1-[6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]-6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸 (13.6 g, 87% 수율)을 수득하였다. MS (ES+) *m/e* 341.1 (100), 343.1 (80).

[0582]

공정 4. DMF:THF (80 mL) 1:4 용액 중의, 1-[6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]-6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸 (12.97 g, 38.06 mmol), 4-(트리플루오로메틸)아닐린 (6.13 g, 38.07 mmol) 현탁물에, 소듐 *tert*-펜톡사이드 (THF 중의 2.5 M 용액)를 -78℃에서 처리하였다. 혼합물을 -78℃에서 5분간 교반한 다음 15분간 -10℃에서 교반하였다. 혼합물을 빙수 (600 mL)에 부어, 고형물을 수득하였다. 고형물을 여과를 통해 수득하여 물 (300 mL)로 행군 다음, 아세트니트릴 (200 mL)과 헥산 (200 mL)으로 행구고, 진공 건조하여, 4-클로로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민 (13.6 g, 85%

수율)을 수득하였다. MS (ES+)  $m/e$  422.0 (70), 424.2 (100).

[0583]

공정 5. 4-클로로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2-아민 (10.25 g, 48.79 mmol)과 DMSO (80 mL)의 혼합물을 350 mL 압력 바틀에 넣었다. 혼합물에 암모늄 하이드록사이드 (28 - 30%, 7 mL)를 60℃에서 5분간 처리하였다. 첨가 후, 바틀을 밀폐하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음 에틸 아세테이트 (500 mL)와 물 (500 mL)로 분배하였다. 유기 상을 물 (300 mL)로 2번, 그리고 브린 (300 mL)으로 행군 다음  $MgSO_4$  상에서 건조 및 여과하고, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 아세토니트릴로 행구고, 진공 건조하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (8.32 g, 85% 수율). m.p. 234 - 236℃.  $^1H$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 8.51 Hz, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 3H), 7.44 (dd,  $J$  = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.97 - 7.09 (m, 1H), 6.69 (br. s., 2H), 6.35 (s, 1H), 2.69 (s, 3H). MS (ES+)  $m/e$  403.3 (100), 404.3 (70).

[0584]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 13의 공정에 따라 제조할 수 있다:

### 표 13

[0585]

화합물	화합물명 및 데이터
104	6-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.87 (s, 1H), 8.09 (d, $J$ = 8.51 Hz, 2H), 7.53 - 7.73 (m, 3H), 7.36 (dd, $J$ = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.05 (dt, $J$ = 2.52, 9.30 Hz, 1H), 6.68 (br. s., 2H), 6.33 (s, 1H), 3.10 (q, $J$ = 7.57 Hz, 2H), 1.36 (t, $J$ = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 236-237℃; MS $m/z$ 418.3 $[M+H]^+$
105	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-6-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 m.p.: 172-173℃; MS $m/z$ 419.3 $[M+H]^+$

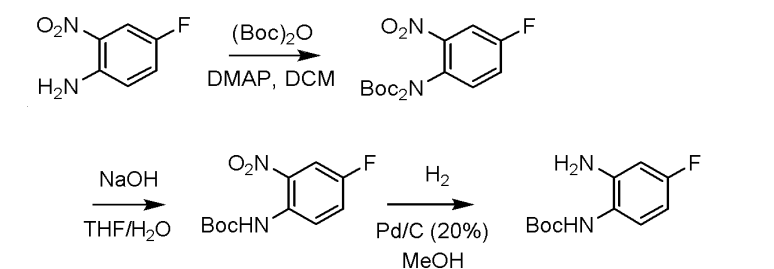
[0586]

### 실시예 14

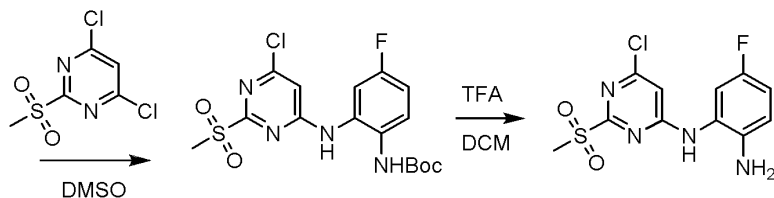
[0587]

6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 133)

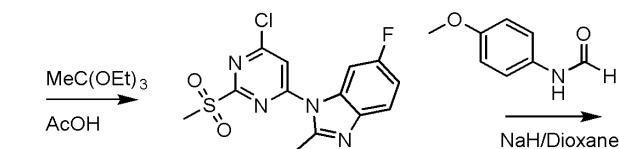
[0588]

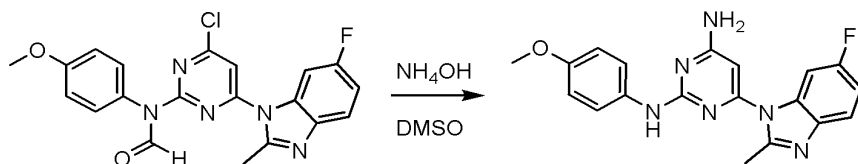


[0589]



[0590]





[0591]

[0592]

공정 1. 다이클로로메탄 (50 mL) 중의 4-플루오로-2-니트로아닐린 (8.27 g, 51.43 mmol) 용액에 투입 깔대기를 통해 다이-*tert*-부틸다이카보네이트 (24.7 g, 113.15 mmol)를 처리하였다. 첨가 후, 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 다이클로로메탄과 물로 분배하였다. 유기 상을 브린으로 행구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 고형물을 헥산으로 세척하여, 다이-*tert*-부틸 4-플루오로-2-니트로페닐이미노다이카보네이트 (15.0 g, 89% 수율)를 수득하였다.

[0593]

공정 2. 다이-*tert*-부틸 4-플루오로-2-니트로페닐이미노다이카보네이트 (15.0 g, 42.13 mmol),  $\text{NaOH}$  (6.74 g, 168.5 mmol), THF (50 mL) 및 물 (50 mL)로 이루어진 혼합물을  $70^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. THF를 rotovap을 통해 증발시키고, 잔류 물질을 물 (200 mL)로 희석하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하여, 0.5N  $\text{HCl}$ 과 물로 행군 다음, 건조하여 *tert*-부틸 4-플루오로-2-니트로페닐카바메이트 (10.43 g, 95% 수율)를 수득하였다.

[0594]

공정 3. *tert*-부틸 4-플루오로-2-니트로페닐카바메이트 (7.23 g, 28.2 mmol),  $\text{Pd/C}$  (10%, wet, 723.0 mg) 및 메탄올 (30 mL)이 충전된 압력 반응 바셀을 Parr 교반기 위에 두었다. 혼합물을, 진공 펌핑과  $\text{N}_2$  퍼징으로 이루어진 사이클 3회 실시하여 탈기시켰다. 바셀에 수소 (45 psi)를 충전하여, Parr 교반기 위해 2시간 두었다. 차를 여과하고, 용매를 잔류하는 *tert*-부틸 2-아미노-4-플루오로페닐카바메이트로부터 증발시켜, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0595]

공정 4. *tert*-부틸 2-아미노-4-플루오로페닐카바메이트 (2.70 g, 11.95 mmol), 4,6-다이클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘 (2.71 g, 11.95 mmol) 및  $\text{DMSO}$  (15 mmol) 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 분배하였다. 유기 상을 물로 2번 행군 다음 브린으로 행구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 남아있는 *tert*-부틸 2-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로페닐카바메이트를 다음 공정에 바로 사용하였다.

[0596]

공정 5. 다이클로로메탄 (20 mL) 중의 잔류물 *tert*-부틸 2-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일아미노)-4-플루오로페닐카바메이트의 용액에 TFA (5 mL)를  $0^\circ\text{C}$ 에서 처리하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 rotovap을 통해 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)와  $\text{NaHCO}_3$  포화 용액 (100 mL)으로 분배하였다. 유기 상을 물 (100 mL)과 브린 (100 mL)으로 순차적으로 행구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 고형물을 에틸 에테르로 트리투레이션하여,  $\text{N}^2$ -[6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]-4-플루오로벤젠-1,2-다이아민을 수득하였다 (3.46 g, 92% 수율).

[0597]

공정 6. 산성 산 (3 mL)과 아세트니트릴 (10 mL) 중의,  $\text{N}^2$ -[6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]-4-플루오로벤젠-1,2-다이아민 (1.35 g, 5.65 mmol), 1,1,1-트리에톡시에탄 (3.62 g, 22.59 mmol) 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 서서히 차가운  $\text{NaHCO}_3$  포화 용액 (100 mL)에 첨가하였으며, 형성되는 고형물을 여과를 통해 수집한 다음, 물 (100 mL)과 헥산 (100 mL)으로 순차적으로 행구었다. 고형물을 진공 건조하여, 1-[6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]-6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸을 수득하였다 (1.25 g, 85% 수율).

[0598]

공정 7. 다이옥산 (2 mL)을, 1-[6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]-6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸 (120.0 mg, 0.35 mmol),  $\text{N}$ -(4-메톡시페닐)포름아미드 (53.2 mg, 0.35 mmol) 및  $\text{NaH}$  (8.5 mg, 0.35 mmol) 혼합물에  $0^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 90분간 교반한 다음 에틸 아세테이트와 물로 분배하였다. 유기 상을 물과 브린으로 순차적으로 행구고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류물  $\text{N}$ -[4-클로로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]- $\text{N}$ -(4-메톡시페닐)포름아미드를 정제하지 않고 다음 공정에 바로 사용하였다.

[0599]

공정 8. 마이크로웨이브 튜브 (5 mL)에,  $\text{N}$ -[4-클로로-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]- $\text{N}$ -(4-메톡시페닐)포름아미드,  $\text{DMSO}$  (3 mL) 및 암모늄 하이드록사이드 (28 - 30%, 0.3 mL)를 투입하였다. 튜브를 밀봉하여 마이크로웨이브 오븐에 넣은 다음 40분간  $100^\circ\text{C}$ 에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와



물로 분배하고, 유기 상을 물로 2번 행군 다음 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 다이클로로메탄-헥산으로 트리투레이션하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (102.7 g, 80% 수율); m.p. 161 - 162℃; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 8.20 - 8.39 (br, s, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.51 Hz, 2 H), 7.57 (dd, *J* = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 6.86 (d, *J* = 8.51 Hz, 2 H), 6.45 (br. s., 2 H), 6.21 (s, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H). MS (ES+) *m/e* 365.2 (100), 366.2 (20).

[0600]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 14의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 14

[0601]

화합물	화합물명 및 데이터
134	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (br. s., 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 6.47 (br. s., 2 H), 6.23 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H); m.p.: 118-120 °C; MS <i>m/z</i> 349.2 [M+H] <sup>+</sup>
135	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 2 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 9.62, 2.36 Hz, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.30 Hz, 2 H), 7.04 (ddd, <i>J</i> = 9.77, 8.83, 2.52 Hz, 1 H), 6.58 (br. s., 2 H), 6.29 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 149-151 °C; MS <i>m/z</i> 369.1 [M+H] <sup>+</sup>
136	N <sup>2</sup> -[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.11 (br. s., 1 H), 7.51 - 7.68 (m, 3 H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 6.93 - 7.10 (m, 1 H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 2 H), 6.37 (br. s., 2 H), 6.16 (s, 1 H), 2.91 (s, 6 H), 2.67 (s, 3 H); m.p.: 232-235 °C; MS <i>m/z</i> 378.2 [M+H] <sup>+</sup>
137	4-{[4-아미노-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노}벤조니트릴 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.95 - 9.30 (m, 1 H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 8.99, 7.41 Hz, 2 H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 14.50, 8.83 Hz, 2 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 4.73 Hz, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 1 H), 6.99 - 7.09 (m, 1 H), 6.71 (br. s, 1 H), 6.47 (br. s, 1 H), 6.37 (d, <i>J</i> = 4.10 Hz, 1 H), 2.83 (s, 3 H); m.p.: 183-185 °C; MS <i>m/z</i> 360.2 [M+H] <sup>+</sup>
138	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-플루오로페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.72 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> = 12.61 Hz, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 2.52, 0.63 Hz, 1 H), 6.66 (br. s., 2 H), 6.31 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H); m.p.: 239-241 °C; MS <i>m/z</i> 353.1 [M+H] <sup>+</sup>
139	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1 H), 6.99 - 7.08 (m, 1 H), 6.75 - 6.84 (m, 1 H), 6.49 (br. s., 2 H), 6.25 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); m.p.: 156-158 °C; MS <i>m/z</i> 349.1 [M+H] <sup>+</sup>



140	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.21 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.57 Hz, 1 H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.57 Hz, 1 H), 6.97 - 7.07 (m, 2 H), 6.41 (br. s., 2 H), 6.22 (s, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H); m.p.: 127-129 °C; MS <i>m/z</i> 365.2 [M+H] <sup>+</sup> ; MS (ES+) <i>m/e</i> (100), 366.2 (20)
141	N <sup>2</sup> -(3-클로로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.67 (s, 1 H), 8.13 (t, <i>J</i> = 2.05 Hz, 1 H), 7.70 (ddd, <i>J</i> = 8.28, 1.97, 0.79 Hz, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.04 Hz, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 6.63 (br. s., 2 H), 6.31 (s, 1 H), 2.69 (s, 3 H); m.p.: 211-213 °C; MS <i>m/z</i> 369.2 [M+H] <sup>+</sup>
142	N <sup>2</sup> -(3-플루오로-4-메톡시페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.43 - 8.57 (s, 1 H), 7.83 - 7.99 (m, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.67, 4.89 Hz, 1 H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.21 Hz, 2 H), 6.98 - 7.11 (m, 2 H), 6.58 (br. s., 2 H), 6.26 (s, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 166-167 °C; MS <i>m/z</i> 383.2 [M+H] <sup>+</sup>
143	6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -페닐피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (s, 1 H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.67, 1.10 Hz, 2 H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.83, 5.04 Hz, 1 H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 9.46, 2.52 Hz, 1 H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.51, 7.57 Hz, 2 H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 9.77, 8.83, 2.52 Hz, 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 6.52 (br. s., 2 H), 6.25 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H); m.p.: 158-161 °C; MS <i>m/z</i> 335.1 [M+H] <sup>+</sup>
158	N <sup>2</sup> -(4-클로로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 2.21, 9.46 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.04 (ddd, <i>J</i> = 2.68, 8.75, 9.69 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 2H), 6.20 - 6.25 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); m.p.: 185-187 °C; MS <i>m/z</i> 385.2 [M+H] <sup>+</sup>
159	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -페닐피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.47 (br. s., 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 0.95, 8.51 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 7.03 (ddd, <i>J</i> = 2.52, 8.83, 9.77 Hz, 1H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 6.56 (br. s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.08 (q, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 2.05 (td, <i>J</i> = 2.21, 4.41 Hz, 3H); m.p.: 160-162 °C; MS <i>m/z</i> 350.2 [M+H] <sup>+</sup>
160	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.37 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.20 Hz, 2H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 6.51 (br. s., 2H), 6.19 - 6.25 (m, 1H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.57 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 3H); m.p.: 187-189 °C; MS <i>m/z</i> 364.2 [M+H] <sup>+</sup>
161	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.29 (br. s., 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 9.14 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 2.36, 9.30 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 0.95, 2.52 Hz, 1H), 6.82 - 6.93 (d, <i>J</i> = 9.14 Hz, 2H), 6.47 (br. s., 2H), 6.21 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.09 (q, <i>J</i> = 7.46 Hz, 2H), 1.30 - 1.41 (m, 3H); m.p.: 166-168 °C; MS <i>m/z</i> 380.2 [M+H] <sup>+</sup>

162	$N^2$ -[4-(다이메틸아미노)페닐]-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.12 (br. s., 1H), 7.51 - 7.68 (m, 4H), 7.36 (dd, $J$ = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.94 - 7.09 (m, 1H), 6.71 (d, $J$ = 8.51 Hz, 2H), 6.40 (br. s., 1H), 6.15 (s, 1H), 3.07 (q, $J$ = 7.46 Hz, 2H), 2.77 - 2.96 (m, 6H), 1.32 (t, $J$ = 7.57 Hz, 3H); m.p.: 230-232 °C; MS $m/z$ 392.3 [M+H] <sup>+</sup>
163	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-플루오로페닐)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.73 (br. s., 1H), 7.98 (d, $J$ = 12.61 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J$ = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 7.88 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J$ = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 1H), 6.97 - 7.11 (m, 1H), 6.63 - 6.79 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 3.09 (q, $J$ = 7.57 Hz, 2H), 1.30 - 1.41 (m, 3H); m.p.: 169-171 °C; MS $m/z$ 367.0 [M+H] <sup>+</sup>
164	$N^2$ -(3-클로로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.69 (s, 1H), 8.06 - 8.17 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.61 (dd, $J$ = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J$ = 2.36, 9.30 Hz, 1H), 7.26 (t, $J$ = 8.04 Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J$ = 2.52, 8.67, 9.62 Hz, 1H), 6.97 (ddd, $J$ = 0.79, 2.05, 7.88 Hz, 1H), 6.68 (br. s., 2H), 6.30 (s, 1H), 3.02 - 3.22 (m, 2H), 1.33 - 1.37 (m, 3H); m.p.: 170-172 °C; MS $m/z$ 383.0 [M+H] <sup>+</sup>
165	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.47 (s, 1H), 7.55 - 7.68 (m, 2H), 7.39 (dd, $J$ = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.15 (t, $J$ = 8.20 Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J$ = 2.52, 8.83, 9.77 Hz, 1H), 6.59 (br. s., 2H), 6.51 - 6.56 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.09 (q, $J$ = 7.36 Hz, 2H), 1.25 - 1.40 (t, $J$ = 7.40 Hz, 3H); m.p.: 133-135 °C; MS $m/z$ 379.0 [M+H] <sup>+</sup>
166	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.40 (dd, $J$ = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.14 (t, $J$ = 7.88 Hz, 1H), 7.00 - 7.09 (m, 1H), 6.78 (d, $J$ = 7.57 Hz, 1H), 6.54 (br. s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.10 (q, $J$ = 7.57 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (t, $J$ = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 149-150 °C; MS $m/z$ 363.0 [M+H] <sup>+</sup>
167	4-([4-아미노-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2-일]아미노)벤조니트릴 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.01 (br. s., 1H), 8.09 (d, $J$ = 8.51 Hz, 2H), 7.53 - 7.76 (m, 3H), 7.30 - 7.44 (m, 1H), 7.05 (t, $J$ = 8.04 Hz, 1H), 6.75 (br. s., 2H), 6.36 (s, 1H), 3.09 (q, $J$ = 7.25 Hz, 2H), 1.25 - 1.47 (m, 3H); m.p.: 252-255 °C; MS $m/z$ 375.2 [M+H] <sup>+</sup>
168	6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)- $N^2$ -(3-플루오로-4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.48 (br. s., 1H), 7.86 - 8.00 (m, 1H), 7.60 (dd, $J$ = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.38 (dt, $J$ = 2.05, 10.01 Hz, 2H), 6.95 - 7.11 (m, 2H), 6.60 (br. s., 2H), 6.24 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (q, $J$ = 7.46 Hz, 2H), 1.35 (t, $J$ = 7.41 Hz, 3H); m.p.: 129-131 °C; MS $m/z$ 397.0 [M+H] <sup>+</sup>
174	$N^2$ -(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1H$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.30 (s, 1H), 8.57 - 8.73 (m, 1H), 8.04 (dd, $J$ = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.94 - 7.99 (m, 1H), 7.89 (dd, $J$ = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 7.82 (t, $J$ = 8.67 Hz, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.18 (br. s., 2H), 6.78 (s, 1H), 3.14 (s, 3H); m.p.: 258-260 °C; MS $m/z$ 389.2 [M+H] <sup>+</sup>

175	$N^2$ -(4-클로로-3-플루오로페닐)-6-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 8.83 (s, 1H), 8.20 (dd, $J$ = 2.36, 12.77 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J$ = 4.89, 8.67 Hz, 1H), 7.52 (td, $J$ = 1.22, 8.91 Hz, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.05 (ddd, $J$ = 2.52, 8.67, 9.62 Hz, 1H), 6.74 (br. s., 2H), 6.32 (s, 1H), 3.09 (q, $J$ = 7.36 Hz, 2H), 2.06 (td, $J$ = 2.21, 4.41 Hz, 3H); m.p.: 209-211 °C; MS $m/z$ 401.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
-----	--

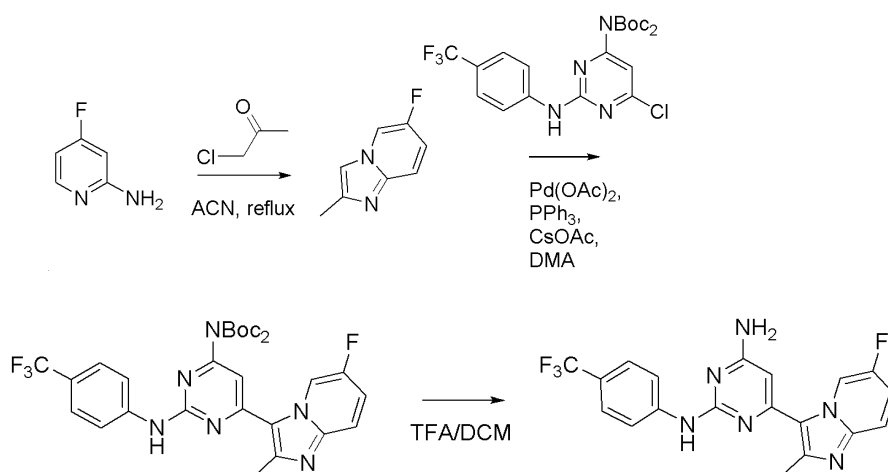
[0602]

실시예 15

[0603]

6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 1)

[0604]



[0605]

[0606]

공정 1. 4-플루오로피리딘-2-아민 (8.57 g, 76.44 mmol)과 클로로아세트 (12.99 g, 71.67 mmol)을 미리 혼합하여, 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에서 0°C에서 15분간 교반하였다. 수득한 혼합물을 아세토니트릴 (80 mL)로 희석하여, 밤새 환류 교반하였다. 아세토니트릴을 증발시키고, 에틸 에테르 (200 mL)를 첨가하여, 석출물을 형성시켰으며, 이를 여과에 의해 수집하였다. 고형물을 다이클로로메탄 (300 mL)과  $\text{NaHCO}_3$  (250 mL)로 분배하였다. 유기층을 분리하여,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (1: 1 에틸 아세테이트-헥산), 6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘 (5.20 g, 46% 수율)을 유리질 고형물로 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  7.95 - 7.99 (m, 1H), 7.46 (dd,  $J$  = 5.04, 9.77 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 2.44 (d,  $J$  = 0.63 Hz, 3H). MS (ES+)  $m/e$  151.0 (100)

[0607]

공정 2. 6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘 (445.0 mg, 2.97 mmol), 다이-*tert*-부틸 [6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]이미도다이카보네이트 (1.0 g, 5.78 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (33.4 mg, 0.149 mmol), 트리페닐포스판 (46.7 mg, 0.178 mmol), 세슘 아세테이트 (1.14 g, 5.94 mmol) 및 DMA (5 mL)로 이루어진 혼합물을, 진공 펌핑과  $\text{N}_2$  퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기시켰다. 혼합물을 1시간 동안 100°C로 가열한 다음 냉각시켜 물 (50 mL)에 부은 다음 다이클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과하고, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 에테르로 트리투레이션하여, 다이-*tert*-부틸 [6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]이미도다이카보네이트를 수득하였다 (706.0 mg, 83% 수율).

[0608]

공정 3. 다이클로로메탄 (2 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 [6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]이미도다이카보네이트 (140 mg, 0.24 mmol) 용액에 TFA (0.4 mL)를 0 °C에서 처리하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 4시간 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류 물질을 에틸 에테르로 트리투레이션하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (87.0 mg, 87% 수율). m.p. 216-218 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77 (dd,  $J$  = 2.21, 5.67 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  =

8.51 Hz, 2H), 7.64 (dd,  $J = 5.52, 9.62$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.51$  Hz, 2H), 7.38 - 7.49 (m, 1H), 6.86 (br. s., 2H), 6.32 (s, 1H), 2.60 (s, 3H). MS (ES+)  $m/e$  403.4 (100), 404.4 (30)., 405.5 (10).

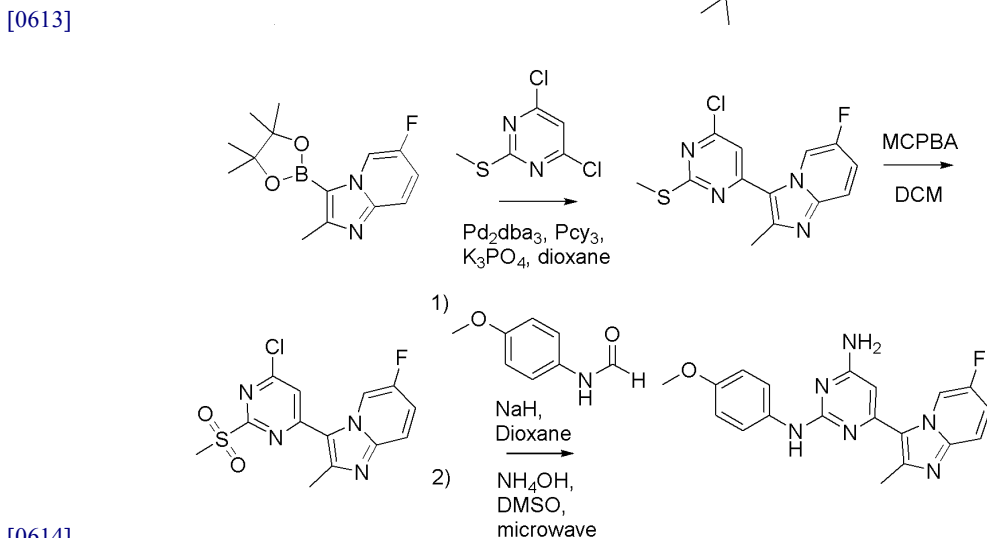
[0609] 본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 15의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 15

화합물	화합물명 및 데이터
2	$N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.91 (br. s, 1H), 9.48 - 9.67 (m, 1H), 7.91 - 8.01 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.83$ Hz, 2H), 7.61 - 7.68 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.83$ Hz, 2H), 6.77 - 7.06 (t, $J = 72.50$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.68 (s, 3H); m.p.: 189-190 °C; MS $m/z$ 401.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
9	6-(2-사이클로프로필-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.72 - 9.85 (m, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.25 - 8.38 (m, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 1H), 7.58 - 7.68 (m, 2H), 7.36 - 7.50 (m, 1H), 7.16 - 7.44 (t, $J = 70.00$ Hz, 1H), 7.05 (br. s, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.43 - 2.57 (m, 1H), 1.25 (m, 4H); m.p.: 189-190 °C; MS $m/z$ 445.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$
63	6-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10.79 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.57 - 9.63 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 8.83$ Hz, 1H), 7.22 - 7.43 (t, $J = 52.50$ Hz, 1H); m.p.: 242-245 °C; MS $m/z$ 439.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0611] 실시예 16

[0612] 6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 170)



- [0615] 공정 1. 6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (5.0 g, 33.33 mmol), N-요오도숙신아미드 (5.28 g, 33.33 mmol) 및 클로로포름 (60 mL)으로 이루어진 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (250 mL)과 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 (150 mL)으로 분배하였다. 유기 상을 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 헥산으로 행구어, 6-플루오로-3-요오도-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘을 수득하였다 (7.63 g, 83% 수율). MS (ES+) *m/e* 277.4 (80), 278.0 (100).
- [0616] 공정 2. THF (25 mL) 중의 6-플루오로-3-요오도-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (3.56 g, 12.90 mmol) 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체 용액 (12.0 mL, THF 중의 1.3 M 용액)을 -78℃에서 점적 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃까지 승온시키고, 0℃에서 30분간 교반하였다. 한번에, 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (3.12 g, 16.8 mmol)을 -78℃에서 첨가한 다음 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다.
- [0617] 공정 3. 4,6-다이클로로-2-(메틸티오)피리미딘 (5.03 g, 25.8 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (916.0 mg, 0.645 mmol), 트리사이클로헥실포스핀 (361.2 mg, 1.3 mmol), 트리베이지 포타슘 포스페이트 (5.50 g, 25.80 mmol), 다이옥산 (25 mL) 및 물 (3.0 mL)로 이루어진 혼합물을 질소 하에 진공 펌핑과 N<sub>2</sub> 퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기시킨 후, 80℃까지 3시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각시켜 물 (20 mL)에 부은 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과하고, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 1:4 에틸 아세테이트:다이클로로메탄을 이용해 용출하면서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여, 3-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘을 수득하였다 (773.0 mg, 20% 수율).
- [0618] 공정 4. DCM (5 mL) 중의 3-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (515.0 mg, 1.67 mmol) 현탁액에, *meta*-클로로퍼옥시벤조산 (1.24 g, 7.19 mmol)을 여러번에 나누어 0℃에서 첨가하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 1시간 교반한 다음 DCM과 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 분배하였다. 유기 상을 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켜 3-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘을 수득하였다 (567.0 mg, 71% 수율).
- [0619] 공정 5. 3-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘을 이용해, 실시예 26의 공정 1 및 2에 기술된 절차에 따라, 표제 화합물을 제조하였다; m.p. 197-199 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>) δ 9.74 - 9.82 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 5.36, 9.77 Hz, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 1H), 6.84 - 6.89 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.13 (br. s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). MS (ES+) *m/e* 365.2 (100).
- [0620] 본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 16의 공정에 따라 제조할 수 있다:

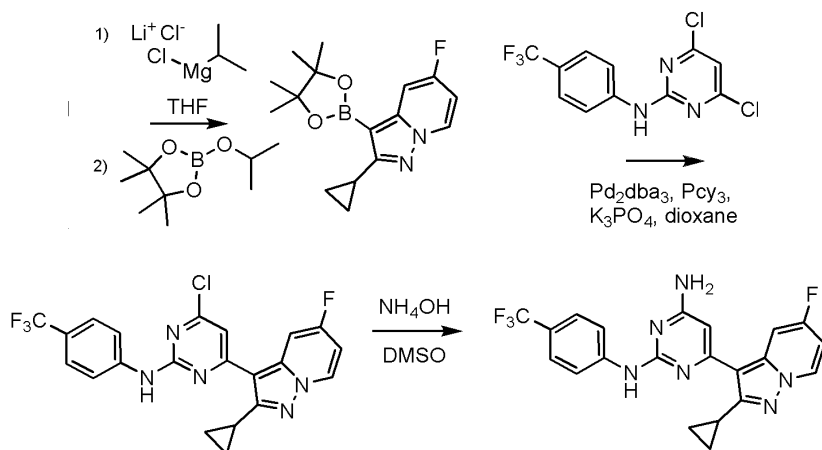
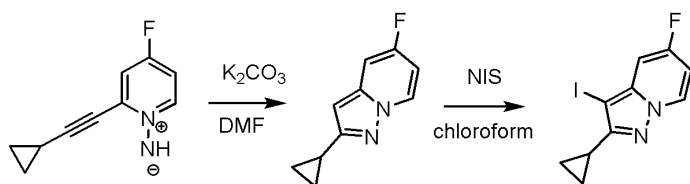
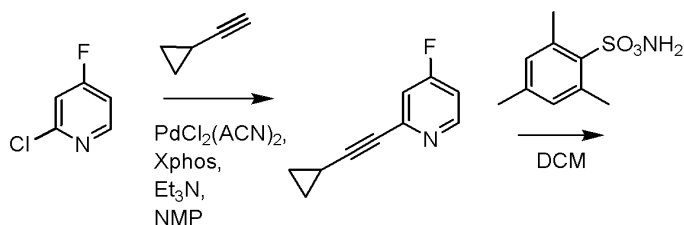
표 16

화합물	화합물명 및 데이터
169	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -(4-플루오로페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.79 (dd, <i>J</i> = 2.21, 5.67 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.76 - 7.91 (m, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 5.36, 9.77 Hz, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 1H), 6.96 - 7.08 (m, 2H), 6.46 (br. s., 2H), 6.37 (s, 1H), 2.61 (s, 3H); m.p.: 250-253 °C; MS <i>m/z</i> 355.2 [M+H] <sup>+</sup>
171	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.80 (d, <i>J</i> = 3.47 Hz, 1H), 8.21 - 8.46 (m, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 1.00, 8.83 Hz, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.51 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.19 (br. s., 2H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); m.p.: 217-220 °C; MS <i>m/z</i> 350.2 [M+H] <sup>+</sup>

172	$N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.78 (dd, $J$ = 2.21, 5.67 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.88 (d, $J$ = 8.83 Hz, 2H), 7.55 (dd, $J$ = 5.36, 9.77 Hz, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (d, $J$ = 8.83 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 2.62 (s, 3H); m.p.: 243-246 °C; MS $m/z$ 371.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
173	6-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -(3-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ ) $\delta$ 9.83 (dd, $J$ = 2.36, 5.83 Hz, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 - 7.64 (m, 2H), 7.28 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (t, $J$ = 7.72 Hz, 1H), 6.76 (d, $J$ = 7.57 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.37 (br. s., 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); m.p.: 250-252 °C; MS $m/z$ 350.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

# 실시예 17

6-(2-사이클로프로필-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)- $N^2$ -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 107)



공정 1. NMP (40 mL) 중의, 2-클로로-4-플루오로피리딘 (7.13 g, 54.20 mmol), 에틸사이클로프로판 (10.2 g, 81.31 mmol), 비스(아세트니트릴)다이클로로팔라듐(II) (352.4 mg, 1.35 mmol) 및 2-다이사이클로헥실포스포피노-2',4',6'-트리소프로필바이페닐 (649.0 mg, 1.36 mmol) 혼합물을 진공 펌핑과  $\text{N}_2$  퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기한 후, 트리에틸아민 (15.3 mL, 107.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기 및  $\text{N}_2$  퍼징한 다음 밤새 60°C까지 가열하였다. 용액을 냉각시켜 물에 부은 다음 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조 및 여과하고, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 0:10% 다이클로로메탄:

헥산으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 2-(사이클로프로필에틸)-4-플루오로피리딘을 오일로 서 수득하였다 (6.0 g, 69% 수율).

[0629] 공정 2. 다이클로로메탄 (3.0 mL) 중의 2-(사이클로프로필에틸)-4-플루오로피리딘 (291.0 mg, 1.81 mmol) 용액에 2-[(아미노옥시)설폰닐]-1,3,5-트리메틸벤젠 (584.0 mg, 2.72 mmol)을 나누어 0℃에서 첨가하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 2일간 교반하였다. 용매를 N<sub>2</sub> 스트림을 이용해 제거하여, 조 혼합물을 수득하였다.

[0630] 공정 3. DMF (3 mL) 중의 조 혼합물에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500.1 mg, 3.62 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 수득한 혼합물을 주위 온도에서 24시간 교반한 다음 에틸 아세테이트와 물로 분배하였다. 유기 상을 물과 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 0:10% 에틸 아세테이트:다이클로로메탄으로 용출시키면서 컬럼 크로마토그래피로 분리하여, 2-사이클로프로필-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘을 오일로 서 수득하였다 (204.1 mg, 64% 수율).

[0631] 공정 4. 클로로포름 (2 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘 (194.0 mg, 1.10 mmol), N-요오도숙신이미드 (247.7 mg, 1.10 mmol) 혼합물을 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물로 분배하였다. 유기 상을 물과 브린으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 1:1 다이클로로메탄:헥산과 이후 1:4 에틸 아세테이트:다이클로로메탄실리카 중의 1% 메탄올로 용출시켜 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여, 2-사이클로프로필-5-플루오로-3-요오도피라졸로[1,5-a]피리딘을 수득하였다 (329.0 mg, 98% 수율).

[0632] 공정 5. 실시예 10의 공정 3에 기술된 절차와 2-사이클로프로필-5-플루오로-3-요오도피라졸로[1,5-a]피리딘을 이용해, 2-사이클로프로필-5-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘을 제조하였다 (95.0 mg, 37% 수율).

[0633] 공정 6. 실시예 10의 공정 4에 기술된 절차를 이용해, 표제 화합물을 제조하였다; m.p. 130-132℃. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.45 - 8.58 (m, 1H), 8.04 - 8.20 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.85 (dt, J = 3.00, 7.33 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.19 (br. s., 2H), 2.38 - 2.46 (m, 1H), 1.04 - 1.11 (m, 4H).

[0634] 본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 17의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 17

화합물	화합물명 및 데이터
106	6-(2-사이클로프로필-5-메톡시피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.74 (br. s, 1H), 8.31 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.47 - 7.73 (m, 3H), 6.47 - 6.77 (m, 2H), 6.18 (br. s., 2H), 3.79 (s, 3H), 2.34 - 2.47 (m, 1H), 0.96 - 1.18 (m, 4H); m.p.: 172-174 °C
111	6-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 아세톤-d <sub>6</sub> ) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 - 8.63 (m, 1H), 8.13 (dd, J = 2.68, 10.25 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 6.86 (dt, J = 2.84, 7.41 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.18 (br. s., 2H), 3.08 (q, J = 7.57 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.57 Hz, 3H); m.p.: 153-157 °C
117	3-(6-아미노-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)-2,5,6-트리메틸피라졸로[1,5-c]피리미딘-7(6H)-온 m.p.: 270-273 °C; MS m/z 430.3 [M+H] <sup>+</sup>



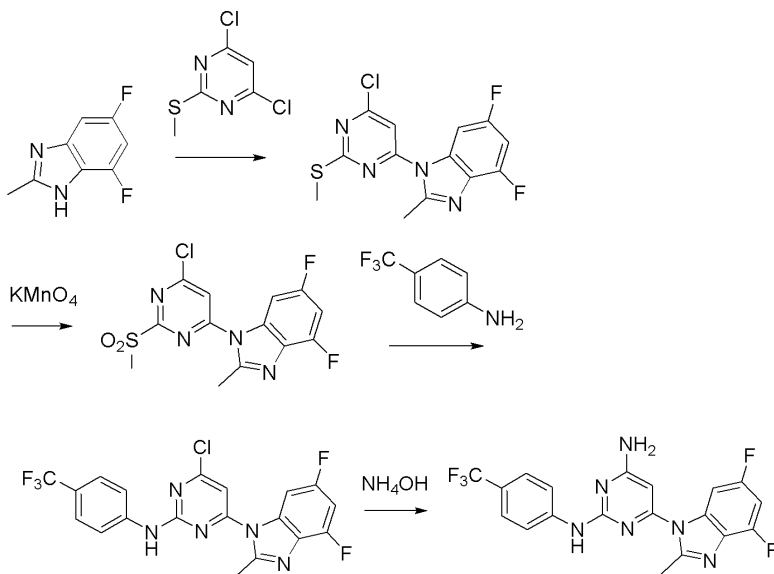
126	<p>6-(2-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민</p> <p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 0.95, 6.94 Hz, 1H), 8.28 - 8.41 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.51 Hz, 2H), 7.29 (ddd, J = 1.26, 6.78, 8.99 Hz, 1H), 6.91 (dt, J = 1.26, 6.78 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.15 (br. s., 2H), 2.37 - 2.58 (m, 1H), 1.00 - 1.19 (m, 4H); m.p.: 181-183 °C</p>
-----	--

[0636]

실시예 18

[0637]

6-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤조이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 34)



[0638]

[0639]

[0640]

공정 1. 5,7-다이플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (600 mg, 3.57 mmol)에 4,6-다이클로로-2-(메틸티오)피리미딘 (1.4 g, 7 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.3 g, 4 mmol) 및 아세토니트릴 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 25분간 교반한 다음 냉각시켜 다이클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 농축한 후 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하여 (에틸 아세테이트:헥산 1:10 -> 1:2으로의 농도 구배), 1-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (0.70 g, 60 %)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다.

[0641]

공정 2. 1-(6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)-4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸에, 다이클로로메탄 (10 mL), 아세토니트릴 (10 mL), 물 (10 mL) 및 KMnO<sub>4</sub> (0.47 g, 3 mmol)를 첨가한 다음, 황산 수용액 (1 mL, 4N)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 다음 NaHSO<sub>3</sub>로 탈색시키고, 과량의 KOAc로 중화시킨 후 다이클로로메탄으로 추출하였다. 산물을 진공 농축하여, 1-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (818 mg, 107 %).

[0642]

공정 3. 1-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸에 4-(트리플루오로메틸)아닐린 (640 mg, 4 mmol), DMF (2 mL) 및 THF (6 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -60°C로 냉각시키고, THF (5 mL, 5 mmol) 중의 KOt-Bu (1M) 용액을 첨가하였다. -60°C에서 1시간 후, 반응물을 AcOH로 키텔한 다음 용액을 물로 희석하여 여과함으로써, 조산물 4-클로로-6-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민을 수득하였다.

[0643]

공정 4. 조 물질을, DMSO (2 mL), 아세토니트릴 (10 mL) 및 NH<sub>4</sub>OH (3 mL) 가 담긴 밀봉된 튜브 안에서 17시간 동안 110°C (가열 블록 온도)에서 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 여과한 후, 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하여 (에틸 아세테이트:헥산 1:2 -> 에틸 아세테이트:메탄올 10:1로 농도 구배), 4가지 공정을 통해 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (0.59 g, 39 %). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.77 (s, 1H), 8.00 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H),

7.21 (br. s., 2H), 7.17 (td, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.67 (s, 3H); MS (ESI) M+1=421.

[0644]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 18의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 18

[0645]

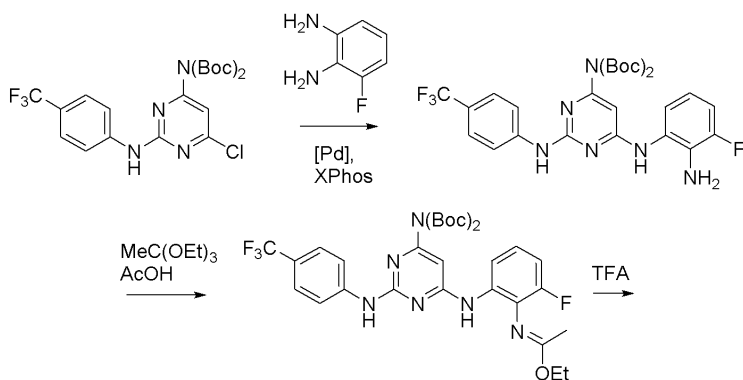
화합물	화합물명 및 데이터
49	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(5,7-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.39 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.91 - 7.24 (m, 6H), 6.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H); MS m/z 419 [M+H] <sup>+</sup>
51	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.40 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (d(AB), J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 7.04 - 7.13 (m, 5H), 7.11 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.67 (s, 3H); MS m/z 401 [M+H] <sup>+</sup>
52	6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.65 (s, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 2H), 7.08 (dd, J = 10.7, 8.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); MS m/z 417 [M+H] <sup>+</sup>
53	6-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N <sup>2</sup> -[3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.63 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 7.08 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); MS m/z 412 [M+H] <sup>+</sup>
54	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.35 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.99 - 7.09 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); MS m/z 397 [M+H] <sup>+</sup>
60	N <sup>2</sup> -[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-6-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.38 (s, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.14 (td, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (br. s., 2H), 7.07 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.65 (s, 3H); MS m/z 419 [M+H] <sup>+</sup>

[0646]

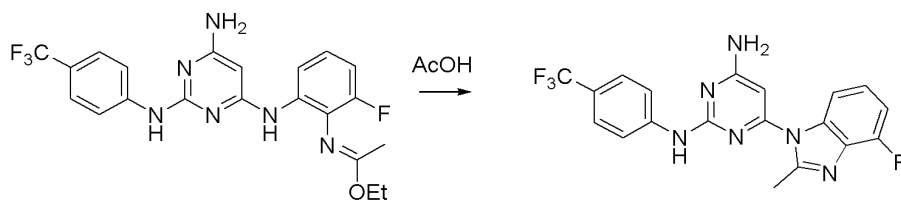
실시예 19

[0647]

6-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 35)



[0648]



[0649]

[0650]

공정 1. 다이-*tert*-부틸 (6-클로로-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)이미도다이카보네이트 (104 mg, 0.21 mmol)에, 3-플루오로벤젠-1,2-다이아민 (50 mg, 0.4 mmol), XPhos (6 mg, 6 %), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (6 mg, 3 %), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (90 mg, 2 equiv) 및 DME (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 가열하고, 냉각 후 AcOH (1 mL)와 트리에틸 오르토아세테이트 (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14시간 유지시킨 후 물과 에틸 아세테이트로 분배하였다. 유기 층을 건조하고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (에틸 아세테이트:헥산 1:10 → 1:4의 농도 구배를 사용함), 다이-*tert*-부틸 (6-[(2-아미노-3-플루오로페닐)아미노]-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)이미도다이카보네이트를 노란색의 오일성 물질로서 수득하였다 (96 mg).

[0651]

공정 2. 다이-*tert*-부틸 (6-[(2-아미노-3-플루오로페닐)아미노]-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일)이미도다이카보네이트를 TFA (1 mL)에 용해하여, 실온에서 1시간 유지하였다. 반응 혼합물을 에테르에 용해하고, 헥산을 사용해 석출시킨 다음 에테르로 세척하여, (*E*)-에틸 N-2-(6-(비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-6-플루오로페닐아세트이미데이트 (모노-TFA 염)를 백색 고형물로서 수득하였다 (46 mg, 39 %). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.01 (br. s., 1H), 8.98 (br. s., 1H), 7.82 (d(AB), J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 5.42 (br. s., 1H), 4.20 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) M+1=449.

[0652]

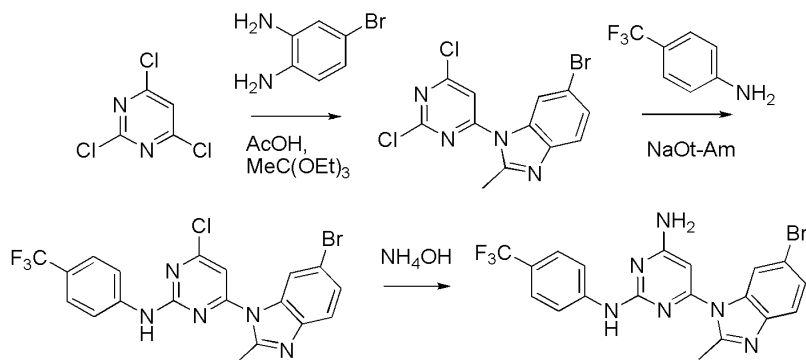
공정 3. (*E*)-에틸 N-2-(6-(비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-6-플루오로페닐아세트이미데이트 (모노-TFA 염) (31 mg, 0.055 mmol)에 AcOH (1 mL)를 첨가하였다. 용액을 5분간 120℃ (가열 블럭 온도)로 가열한 다음 NH<sub>4</sub>OH 수용액으로 희석하고 여과한 후, 물로 세척하여 표제 화합물을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (21 mg). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.77 (s, 1H), 7.93 - 8.04 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.61 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 7.09 (dd, J = 10.6, 7.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.68 (s, 3H); MS (ESI) M+1=403.

[0653]

#### 실시예 20

[0654]

6-(6-브로모-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 41)



[0655]

[0656]

공정 1. 4-브로모벤젠-1,2-다이아민 (1.46 g, 7.8 mmol)에 DMF (12 mL)를 첨가하였다. 용액을 -60℃까지 냉각시킨 다음, 2,4,6-트리클로로피리미딘 (1.03 mL, 9 mmol)과 NaOt-Am (THF 중의 2.5 M 용액, 6.9 mL, 2.2 equiv)을 순차적으로 첨가하였다. -60℃에서 1시간 후, AcOH (5 mL)와 트리메틸 오르토아세테이트 (5 mL)를 순차적으로 첨가한 다음, 반응 혼합물을 1시간 동안 60℃로 가열하였다. 그런 후, 혼합물을 물과 다이클로로메탄으로 분배하고, 유기 층을 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제 (에틸 아세테이트:헥산:다이클로로메탄 from 1:20:1 → 1:4:1의 농도 구배를 사용함)한 다음 에테르로 세척하여, 6-브로모-1-(2,6-다이클로로피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (TLC 및 RP-UPLC 둘다에서 극성이 더 높음)을 갈색 고형물로서 수득하였다 (770 mg, 28 %). 구조체를 NOESY NMR 분석으로 검증하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

[0657]

공정 2. 6-브로모-1-(2,6-다이클로로피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (235 mg, 0.65 mmol)에 4-(트리플루오로메틸)아닐린 (161 mg, 1 mmol)과 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -60℃까지 냉각시키고, NaOt-Am을 첨가하였다 (THF 중의 2.5 M 용액, 6 mL, 2.2 equiv). 20분 후, 반응 혼합물을 AcOH로 킁치고, 물로 희석한 다음 고형 석출물을 여과하고, 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하였다 (에틸 아세테이트:헥산 1:4 → 1:0의 농도 구배를 사용함).

[0658]

극성이 낮은 이성질체를 에테르로 세척하여, 4-(6-브로모-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-클로로-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (52 mg)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.77 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H).

[0659]

극성이 더 높은 이성질체의 구조는 NOESY NMR 분석에 의해 6-(6-브로모-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-2-클로로-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-4-아민으로서 확인되었다 (밝은 노란색 고형 물질, 160 mg). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.72 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

[0660]

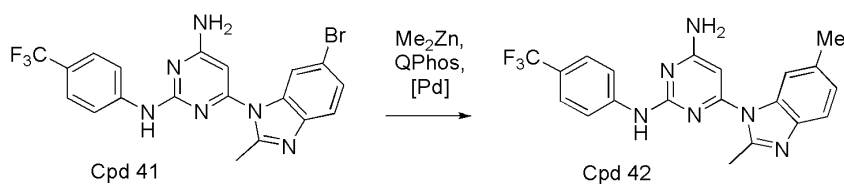
공정 3. 4-(6-브로모-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-6-클로로-N-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2-아민 (50 mg, 0.1 mmol)에 DMSO (0.5 mL)와 NH<sub>4</sub>OH (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀폐된 튜브에서 110℃에서 (가열 블록 온도) 21시간 동안 가열하고, 물로 희석한 후 여과하고, 물과 헥산으로 순차적으로 세척하여, 표제 화합물 (44 mg, 95 %)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (ESI) M+1=463.

[0661]

### 실시예 21

[0662]

6-(2,6-다이메틸-1H-벤조이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 42)



[0663]

[0664]

화합물 41 (40 mg, 0.09 mmol), QPhos (6 mg, 0.1 equiv), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (4 mg, 0.05 equiv), THF (3 mL) 및 Me<sub>2</sub>Zn

(헵탄 중의 1 M 용액, 0.5 mL, 0.5 mmol)로 이루어진 혼합물 (기체 발생)을 실온에서 1시간 교반한 다음 50℃에서 1시간 교반하였다. 혼합물을 EtOAc와 물 (100 방울)로 순차적으로 희석하고, MeOH를 첨가하였다. 혼합물을 짧은 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 농축한 다음 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하고 (에틸 아세테이트:헥산 1:2 → EtOAc:MeOH 10:1으로의 농도구배를 사용함), 에테르로 세척하여 표제 화합물을 회색 고형물로서 수득하였다 (18 mg, 50 %).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.48 (br. s, 1H), 7.78 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (br. s, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI) M+1=399.

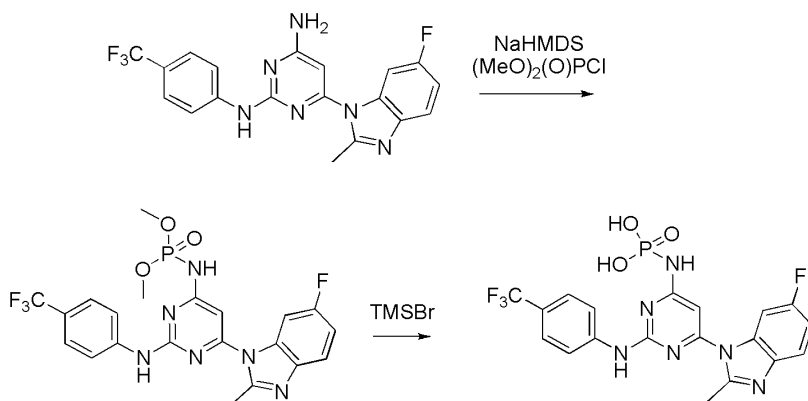
[0665]

실시예 22

[0666]

[6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조이미다졸-1-일)-2-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]포스포르아미드산 (화합물 99)

[0667]



[0668]

[0669]

공정 1. 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피리미딘-2,4-다이아민 (164 mg, 0.41 mmol)에 THF (2 mL, -60℃까지 냉각됨), NaHMDS (THF 중의 1 M 용액, 0.9 mL, 0.9 mmol) 및 다이메틸 포스포로클로리데이트 (0.065 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 -10℃까지 승온시킨 다음, 아세트산으로 퀀칭하고, 물과 EtOAc로 분배하였다. 유기 층을 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제하고 (에틸 아세테이트:헥산 1:1 → EtOAc:MeOH 10:1로 농도구배를 사용함), 에테르로 세척하여 다이메틸 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일포스포르아미데이트를 백색 고형물로서 수득하였다 (138 mg, 66 %).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.32 (br. s, 1H), 8.44 (br. d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.8, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

[0670]

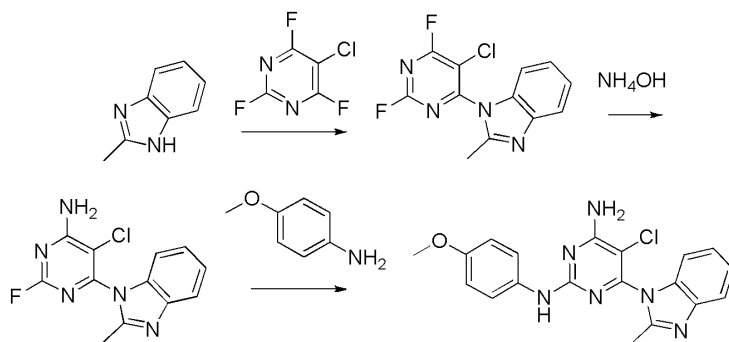
공정 2. 다이메틸 6-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일포스포르아미데이트를 아세트니트릴 (3 mL)에 현탁하고, TMSBr (0.36 mL, 2.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 반응 혼합물을 4℃에서 15시간 방치하였다. 반응 혼합물을 농축한 다음 물:헥산 혼합물과 함께 초음파처리한 다음 여과하여 표제 화합물 (110 mg)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (s, 1H), 9.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.70 (s, 3H); MS (ESI) M+1=483.

[0671]

실시예 23

[0672]

5-클로로-N<sup>2</sup>-(4-메톡시페닐)-6-(2-메틸-1H-벤조이미다졸-1-일)피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 197)



[0673]

[0674]

공정 1. 2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (493 mg, 3.7 mmol)을  $K_2CO_3$  (515 mg, 3.7 mmol)와 ACN (5 mL)에 첨가하였다. 혼합물을  $-60^\circ C$ 까지 냉각시키고, 5-클로로-2,4,6-트리플루오로피리미딘 (1.2 mL, 3 Eq.)을 첨가한 다음 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하면서  $10^\circ C$ 까지 승온시켰다.

[0675]

실리카 겔에서의 크로마토그래피로 정제하여, 주류이지만 다소 불안정한, 극성이 더 높은 이성질체 1-(5-클로로-2,6-다이플루오로피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸을 조 오일 물질로서 수득하였다 (450 mg).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H), 7.25 - 7.33 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

[0676]

극성이 더 낮은 분획은 이성질체 1-(5-클로로-4,6-다이플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸로서 백색 고형물로서 수득하였다 (23 mg).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.14 - 8.19 (m, 1H), 7.62 - 7.67 (m, 1H), 7.36 (app. quind,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 2H), 2.84 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  166.3 (dd,  $J = 251.6, 12.7$  Hz), 152.2, 151.4 (t,  $J = 21.8$ , Hz), 142.2, 132.7, 124.2, 124.0, 119.0, 114.6, 96.8 (t,  $J = 32.7$ , Hz), 18.3.

[0677]

공정 2. 조산물 1-(5-클로로-2,6-다이플루오로피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (450 mg)에 ACN (5 mL)과  $NH_4OH$  (1 mL)를 순차적으로 첨가하였다. 실온에서 5분 후, 반응 혼합물을 농축하고, 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제한 다음 에테르에 용해하여 헥산으로 석출시켜, 5-클로로-2-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피리미딘-4-아민을 백색 고형물로서 수득하였다 (257 mg).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.72 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.60 - 7.67 (m, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 3H), 2.49 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  164.4 (d,  $J = 19.1$  Hz), 159.7 (d,  $J = 210.7$  Hz), 152.5 (d,  $J = 19.1$  Hz), 150.5, 142.2, 134.0, 122.8, 122.6, 118.7, 111.0, 106.2 (d,  $J = 8.2$  Hz), 14.0.

[0678]

공정 3. 5-클로로-2-플루오로-6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피리미딘-4-아민 (241 mg, 0.87 mmol)에 4-메톡시아닐린 (369 mg, 3 mmol)과 NMP (2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 오븐에서 30분간  $160^\circ C$ 에서 가열한 다음 물로 희석하고, 수득되는 석출물을 실리카 겔에서 크로마토그래피로 정제한 후 에테르/EtOAc 혼합물로 행구어, 표제 화합물을 회색 고형물로서 수득하였다 (230 mg, 70 %).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 3H), 7.4 (br. s, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 3H), 6.82 (app. d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.49 (br. s., 3H).

[0679]

#### 실시예 24

[0680]

$N^2$ -(4-클로로페닐)-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 198)

[0681]

공정 1. 다이클로로메탄 (60 mL) 중의 4-아미노-6-클로로-2-메틸티오피리미딘 (8.64 g, 49.2 mmol)과 4-다이메틸아미노피리딘 (636 mg, 5.21 mmol) 용액에 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트 (23.6 g, 108 mmol)를 조금씩 나누어 30분에 걸쳐 처리하였다. 용액을 주위 온도에서 12시간 동안 교반시키고, 다이클로로메탄 (150 mL)으로 희석한 다음 물 (200 mL)로 2번, 그리고 포화 브린 (100 mL)으로 행구고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 제조되는 고형물을 1:1 펜탄:에테르로 트리투레이션하고, 여과를 통해 수집한 다음, 진공 건조하여 4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노-6-클로로-2-메틸티오피리미딘을 왁스형의 오프-화이트 고형물



로서 수득하였다 (12.19 g, 32.4 mmol, 66%); m.p. 90-91 °C; TLC R<sub>f</sub> 0.30 (10:90 에틸 아세테이트:헥산). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (1H, s), 2.49 (3H, s), 1.55 (18H, s).

[0682]

공정 2. 다이옥산 (20 mL) 중의, 4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노-6-클로로-2-메틸티오피리미딘 (1.581 g, 4.21 mmol), 3,5-다이메틸이속사졸-4-보론산 피나콜 에스테르 (939 mg, 4.21 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센 다이클로로팔라듐(II)-다이클로로메탄 복합체 (217 mg, 0.266 mmol) 및 소듐 카보네이트 수용액 (4.2 mL, 2.0 N, 8.4 mmol)으로 구성된 혼합물을, 진공 펌핑과 N<sub>2</sub> 퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기시켰다. 혼합물을 12시간 동안 환류 가열하고, 냉각시켜 물과 다이클로로메탄 (각각 100 mL)으로 분배하였다. 유기 층을 분리하여, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 잔류 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 (10:90 에틸 아세테이트:헥산), 4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-2-(메틸티오)피리미딘을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (920 mg, 2.11 mmol, 50%); m.p. 88-89 °C; TLC R<sub>f</sub> 0.12 (10:90 에틸 아세테이트:헥산). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (1H, s), 2.66 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.56 (18H, s).

[0683]

공정 3. 다이클로로메탄 (50 mL) 중의 4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-2-(메틸티오)피리미딘 (920 mg, 2.11 mmol) 용액에 *m*-클로로퍼벤조산 (1.86 g, ca. 70% w/w, 7.54 mmol)을 조금씩 나누어 20분에 걸쳐 처리하였다. 혼합물을 12시간 동안 주위 온도에서 교반하고, 다이클로로메탄 (150 mL)으로 희석한 후 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액 (150 mL, 2N)으로 2번, 물 (150 mL) 및 포화 브린 (100 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음 잔류 액체를 증발시켰다. 조산물 4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-2-(메틸설포닐)피리미딘은 추가로 정제하지 않고 다음 공정에 사용하였다: m.p. 111-113 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (1H, s), 3.28 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.55 (3H, s), 1.59 (18H, s).

[0684]

공정 4. 다이옥산 (5 mL) 중의, 4-비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노-6-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-2-(메틸설포닐)피리미딘 (235 mg, 0.502 mmol)과 N-(4-클로로페닐)포름아미드 (158 mg, 1.02 mmol) 혼합물에, 소듐 하이드라이드 (80 mg, 3.33 mmol, 미리 세척한 미네랄 오일 프리)를 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 12시간 교반하고, 메탄올 (1 mL)을 처리한 다음 1시간 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)에 부어, 에틸 아세테이트 (30 mL)로 2번 추출하였다. 추출물을 물과 브린으로 행구고 (각각 30 mL), 조합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조 및 여과한 다음, 액체를 증발시켰다. 조 물질에 다이클로로메탄 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 처리하였다. 혼합물을 4시간 교반하고, 액체를 증발시킨 다음 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 다이클로로메탄 (30 mL)으로 추출하였다. 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조 및, 여과한 후, 잔류 액체를 증발시켰다. 조산물을 에테르 중에서 트리투레이션에 의해 정제하고, 여과를 통해 수집한 다음, 진공 건조하여, 표제 화합물을 분말로서 수득하였다 (42 mg, 0.133 mmol, 26%); m.p. 120-122 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.42 (1H, br s), 7.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.02 (2H, br s), 6.15 (1H, s), 2.40 (3H, s), 2.32 (3H, s). MS (ES+) *m/e* 318.2 (35), 316.2 (100).

[0685]

본원에 언급된 식 (I)에 대한 추가적인 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건으로 대체함으로써, 실시예 24의 공정에 따라 제조할 수 있다:

표 19

[0686]

화합물	화합물명 및 데이터
3	N <sup>2</sup> -[4-(트리플루오로메틸)페닐]-6-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-다이아민 MS <i>m/z</i> 363 [M+H] <sup>+</sup>



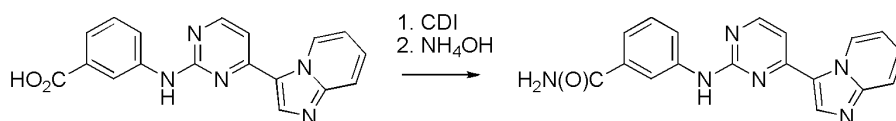
189	6-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)-N <sup>2</sup> -(4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.92 (1H, v br), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (2H, br s), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.09 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.39 (3H, s); m.p.: 89-91 °C; MS <i>m/z</i> 312.2 [M+H] <sup>+</sup>
190	6-(3,5-다이메틸-1,2-옥사졸-4-일)-N <sup>2</sup> -(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.88 (1H, br s), 7.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.71 (2H, br s), 6.09 (1H, s), 2.61 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.27 (3H, s); MS <i>m/z</i> 297.3 [M+H] <sup>+</sup>

[0687]

실시예 25

[0688]

3-([4-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일]아미노)벤즈아미드 (화합물 75)



[0689]

[0690]

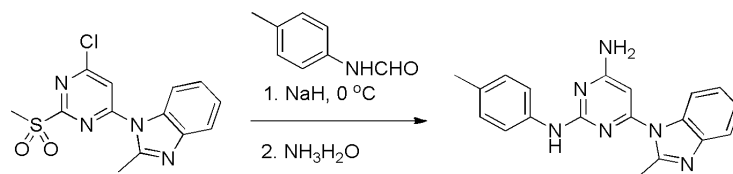
3-((4-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-2-일)아미노)벤조산 (40 mg, 0.12 mmol)에, ACN (1 mL), CDI (과량) 및 DMF (1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분간 교반한 후, 1시간 20분간 60°C까지 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 암모늄 하이드록사이드 (진한 수용액, 1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 정치시킨 다음 고형 물질을 여과에 의해 수집하고, 물로 행군 후 건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (28 mg, 70%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.10 (br. s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 7.94 (br. s, 1H), 7.90 (br. d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.36 (br. s, 1H), 7.10 (t, J=6.6 Hz, 1H).

[0691]

실시예 26

[0692]

6-(2-메틸-1H-벤조이미다졸-1-일)-N<sup>2</sup>-(4-메틸페닐)피리미딘-2,4-다이아민 (화합물 128)



[0693]

[0694]

공정 1. 5 mL 다이옥산 중의 1-(6-클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (317 mg, 0.982 mmol)과 N-*p*-톨릴포름아미드 (146 mg, 1.08 mmol)의 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 소듐 하이드라이드 (미리 행군어 미네랄 오일 제거, 26 mg, 1.08 mmol)를 처리하였다. 혼합물을 주위 온도로 승온시켜 밤새 교반한 후, 4 부피배의 물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 × 20 mL)로 추출하고, 추출물을 포화 브린으로 세척한 후 조합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 산물을 여과하고, 증발시켜, N-(4-클로로-6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피리미딘-2-일)-N-*p*-톨릴포름아미드를 수득하였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. MS (ES<sup>+</sup>): *m/e* 380 (35), 378 (100).

[0695]

공정 2. N-(4-클로로-6-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피리미딘-2-일)-N-*p*-톨릴포름아미드를 DMSO (5 mL)에 용해한 다음, 두꺼운 벽을 구비한 튜브에 넣고 암모늄 하이드록사이드 (conc.) (1 mL)를 첨가하였다. 이 튜브를 밀봉하고, 48시간 동안 90°C까지 가열한 다음 냉각시키고, 4 부피배의 물에 내용물을 부었다. 수득되는 석출물을 여과에 의해 수집하여, 진공 건조한 다음 소량의 다이클로로메탄으로 트리투레이션하였다. 정제된 산물을 여과를 통해 수집한 다음, 진공 건조하여, 표제 화합물을 수득하였다 (236 mg, 0.714 mmol, 2가지 공정시

73%): m.p. 174-175 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.18 (1H, s), 7.68 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.67-7.61 (2H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 7.07 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.01 (2H, br), 6.13 (1H, s), 2.70 (3H, s), 2.27 (3H, s). MS (ES $^{+}$ ):  $m/e$  332.2 (20), 331.2 (100). MS (ES $^{-}$ ):  $m/e$  330.1 (20), 329.1 (100).

[0696] 생물학적 실시예

[0697] 하기의 생물학적 실시예는 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1 단백질의 수준을 감소시키는 데 있어서, 본원에 기술된 화합물의 유용성을 입증한다.

[0698] 실시예 1

[0699] 샌드위치 ELISA 분석법

[0700] 세포 접종 및 화합물 처리 (제1일):

[0701] HT-1080 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트에서 8000 세포/웰 (50  $\mu\text{l}$ )로 접종하였다. 세포가 부착된 후 (3-4시간), 1% DMSO를 포함하는 50  $\mu\text{l}$  DMEM 중의 테스트 화합물 2x 희석 스톱 (최종 DMSO 농도는 0.5%임)을 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 5%  $\text{CO}_2$  하에 40-48시간 동안 인큐베이션하였다.

[0702] ELISA 플레이트 1차 항체 제조 (제2일):

[0703] PBS에 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 희석한 1차 항체 (Millipore Mouse, 마우스 Bmi-1에 대한 단일클론 항체, 클론 F6, 카탈로그 #05-637)를 Nunc Maxisorp 96-웰 ELISA 플레이트의 각 웰에 첨가하였다 (100  $\mu\text{l}$ ). 플레이트를 플레이트 실(seal)로 덮은 후, 밤새 방치하였다.

[0704] 세포 용혈물 제조 (제3일):

[0705] 신선한 세포용혈 완충액 (1X)을 다음과 같이 분석 당일에 제조하였다: 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 0.5% Triton-X 100, 10 mM NaF, 20 mM B-글리세로포스페이트, 1 mM DTT (PBS에 용해됨, pH 7.2-7.4) 및 HALT 프로테아제 저해제 카테일 (1x) (Pierce #78410).

[0706] 세포용혈 완충액 (1x, 40  $\mu\text{l}$ )을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 오비탈 (orbital) 셰이커에서 5-10분 동안 흔들어서, 세포를 용혈시킨 다음, 희석제 (0.5% NP40 중의 PBS 중의 1% BSA) (100  $\mu\text{l}$ )를 각 웰에 첨가하였다.

[0707] 표준 곡선을 다음과 같은 Bmi-1 농도에서 작성하였다: 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125 및 0 pg/mL. 표준 곡선을 만드는 데 사용된 Bmi-1 재조합 단백질 표준 (Novus Biologicals PCGF4 재조합 단백질 (P01), 카탈로그 # H00000648-P01)은 -80°C에서 보관하였다. 첫 해동 시, Bmi-1 재조합 단백질 표준 물질을 블로킹 완충액 (PBS 중의 1% BSA; BSA: Fisher Scientific 카탈로그 #1600-100)에서 10  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 로 희석하였다. 분액을 취하여, -80°C에서 다시 냉동시켰다. 분액들은, 첫 해동 후, 4°C에 유지시키고 재사용할 수 있지만, 1-2주 이내에 사용해야 한다. 재조합 단백질 표준 물질은 웨스턴 블롯에서 약 70 Kda에서 나타나는 GST-융합 태그를 포함한다.

[0708] ELISA 분석 (제3일):

[0709] 준비한 ELISA 플레이트를 세정 완충액 (PBS 중의 0.05% Tween-20)으로 3번 행구었다. 마지막 행굼액을 플레이트로부터 제거하고, 플레이트를 건조 블롯팅하였다. 블로킹 완충액 (300  $\mu\text{l}$ ) (PBS 중의 1% BSA)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 플레이트 실로 덮은 후, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 블로킹된 플레이트를 세정 완충액으로 3회 행군 다음, 마지막 행굼액을 제거하고, 플레이트를 건조 블롯팅하였다. 이미 만들어진 샘플과 표준 물질을 첨가하고 (100  $\mu\text{l}$ /웰), 플레이트를 플레이트 실로 덮은 후, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0710] ELISA 분석 (제4일):

[0711] 준비한 ELISA 플레이트를 인큐베이터에서 꺼내, 실온에서 30분 동안 세워 둔 다음, 행군 후 건조 블롯팅하였다. 블로킹 완충액에 1:600으로 희석한 2차 항체 (Cell Signaling 토끼 항-Bmi-1, Cat# 2830)를 각 웰에 첨가하였으며 (100  $\mu\text{l}$ ), 단, 백그라운드 대조군 웰은 필요에 따라 첨가하였다. 플레이트를 플레이트 실로 덮은 후, 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다.

[0712] ELISA 플레이트를 진술한 바와 같이 세척 및 건조 블롯팅하였다. 블로킹 완충액에 1:300으로 희석한 3차 항체 (세포 시그널링 HRP가 접합된 항-토끼 IgG (Cell Signaling, Cat#:7074)를 각 웰에 첨가하였으며 (100  $\mu\text{l}$ ), 단, 백그라운드 대조군 웰의 경우에는 필요에 따라 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하

였다.

[0713] 플레이트를 세척 및 건조 블롯팅한 다음, 미리 준비된 TMB 기질 (TMB 기질 키트, Pierce 카탈로그 #34021) (키트 시약을 1:1로 혼합하여 제조함)을 웰 당 (100  $\mu$ l) 첨가하였다. 플레이트를 실온의 암실에서 20-30분 동안 인큐베이션한 다음, 정지 용액 (2 M 황산 수용액) (50  $\mu$ l)을 웰 당 첨가하였다. 플레이트를 OD450 (실험) 및 OD570 (기준)에서 판독하였다.

[0714] 표 1에 나타난 바와 같이, 본원에 기술된 식 (I) 의 테스트 화합물 또는 이의 염의, Bmi-1 단백질에 대한 ELISA EC<sub>50</sub> 값은, > 0.1  $\mu$ M 내지  $\leq$  3  $\mu$ M은 별 하나 (\*)로, EC<sub>50</sub> 값 > 0.01  $\mu$ M 내지  $\leq$  0.1  $\mu$ M은 별 2개 (\*\*)로, EC<sub>50</sub> 값을 > 0.001  $\mu$ M 내지  $\leq$  0.01  $\mu$ M은 별 3개 (\*\*\*)로, 그리고 EC<sub>50</sub> 값  $\leq$  0.001  $\mu$ M은 별 4개 (\*\*\*\*)로 나타낸다.

[0715] 표 1

Cpd	EC <sub>50</sub>	Cpd	EC <sub>50</sub>	Cpd	EC <sub>50</sub>
1	***	68	*	134	***
2	***	69	**	135	**
3	***	70	**	136	***
4	**	71	**	137	*
5	**	72	**	138	*
6	*	73	*	139	*
7	**	74	*	140	*
8	*	75	*	141	*
9	***	76	**	142	***
10	**	77	**	143	*
11	**	78	**	144	***
12	**	79	**	145	*
13	*	80	**	146	*
14	**	81	*	147	*
15	*	82	**	148	***
16	*	83	**	149	***
17	*	84	**	150	***
18	*	85	**	151	***
19	*	86	*	152	*
20	**	87	**	153	***
21	*	88	***	154	**
22	**	89	**	155	***
23	**	90	**	156	**

[0716]

Cpd	EC <sub>50</sub>	Cpd	EC <sub>50</sub>	Cpd	EC <sub>50</sub>
24	*	91	**	157	**
25	*	92	**	158	***
26	**	93	**	159	*
27	**	94	**	160	***
28	***	95	**	161	***
29	**	96	*	162	**
30	*	97	**	163	*
31	***	98	**	164	*
32	**	99	**	165	*
33	**	100	***	166	*
34	**	101	***	167	*
35	**	102	**	168	***
36	*	103	**	169	*
37	**	104	**	170	***
38	*	105	**	171	***
39	**	106	*	172	***
40	**	107	*	173	*
41	**	108	*	174	**
42	**	109	**	175	**
43	**	110	*	176	**
44	**	111	**	177	**
45	**	112	*	178	***
46	*	113	**	179	**
47	*	114	**	180	***
48	**	115	*	181	***
49	*	116	*	182	**
50	**	117	*	183	**
51	**	118	*	184	*
52	*	119	*	185	**
53	**	120	**	186	**
54	***	121	**	187	**
55	**	122	**	188	**
56	*	123	**	189	*
57	**	124	**	190	*
58	*	125	**	191	*
59	*	126	*	192	*

Cpd	EC <sub>50</sub>	Cpd	EC <sub>50</sub>	Cpd	EC <sub>50</sub>
60	**	127	*	193	*
61	**	128	***	194	*
62	*	129	****	195	*
63	*	130	***	196	*
64	**	131	**	197	*
65	**	132	*	198	*
66	***	133	***	199	*
67	*				

[0717]

[0718]

[0719]

본원에 언급된 문헌이 원용에 의해 포함되는 것으로 구체적으로 개별적으로 지시되는 것과는 무관하게, 본원에 언급되는 모든 문헌들은 각각의 개별 문헌이 본원에 전체적으로 포함되는 것과 동일한 범위로 임의의 모든 목적으로 본 출원에 원용에 의해 포함된다.

[0720]

소정의 구현예가 상세히 기술되어 있지만, 당해 기술분야의 당업자는, 여러가지 변형들이 본원의 교시 내용을

벗어나지 않는 범위내에서 구현될 수 있음을 명백히 이해할 것이다. 이러한 모든 변형들은 본원에 제시된 청구항의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.