(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0004633
(43) 공개일자 2025년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/343* (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) *A61K 31/4162* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/343 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7031743
(22) 출원일자(국제) 2023년02월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월23일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/077504
(87) 국제공개번호 WO 2023/155927
국제공개일자 2023년08월24일
(30) 우선권주장
202210158641.4 2022년02월21일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

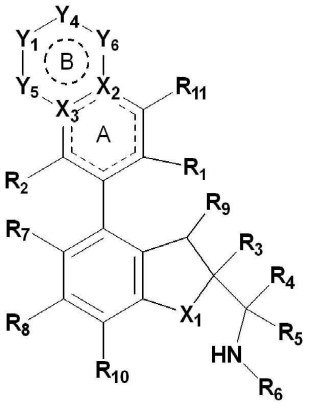
(71) 출원인
이턴 바이오파마 (상하이) 코., 엘티디.
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에리아 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총지 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
(72) 발명자
정, 치앤강
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
지앙, 시앙칭
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 127 항

(54) 발명의 명칭 **YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용 억제제, 이의 제조, 약학 조성물 및 용도**

(57) 요 약

본 개시는 하기 식 I로 표시되는 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용 억제제, 이의 제조, 약학 조성물 및 용도를 제공한다. 본 개시에서 제공되는 화합물은 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환의 예방 또는 치료에 있어서의 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용 억제제로 사용될 수 있다.



(52) CPC특허분류
A61K 31/4025 (2013.01)
A61K 31/4162 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 491/048 (2013.01)
C07D 491/052 (2013.01)
C07D 491/056 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)

(72) 발명자
루, 지팅
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
주거, 하오
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
야오, 지아치
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
양, 쿤
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
리우, 징
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
쉬, 밍
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
리, 징
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
젱, 칭룽
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
종, 샤오펑
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프
주, 지동
중국 201203 상하이 푸동 뉴 에어리어 차이나 (상하이) 파일럿 프리 트레이드 존 주총즈 로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2에프

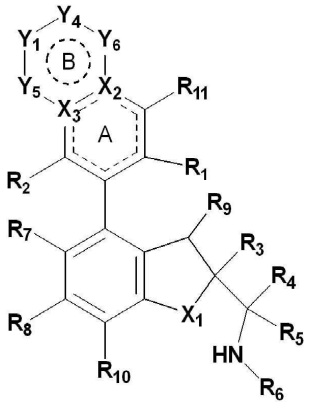
(30) 우선권주장
202210344511.X 2022년03월31일 중국(CN)
202210794926.7 2022년07월05일 중국(CN)
202211544166.0 2022년12월01일 중국(CN)
202211559809.9 2022년12월06일 중국(CN)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



I

상기 식에서,

X_1은 O 및 NR_a에서 선택되고;

X_2는 C 및 N에서 선택되고;

X_3은 C 및 N에서 선택되고;

Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, $-S(O)_2-$, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$, $C(R_{13})$, $-OCH_2-$, $-N(R_{12})CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

Y_1 및 Y_4는 독립적으로 결합, O, N, C, S, -S(O)-, -C(O)-, $-S(O)_2-$, CH, CH_2, NH, $C(R_{13})$, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 조건은 Y_1 및 Y_4, Y_1 및 Y_5, Y_4 및 Y_6은 동시에 결합, O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며;

또는, Y_1, Y_4 및 Y_6이 $C(R_{13})_2$에서 임의로 선택되는 경우, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 이들이 연결된 C원자와 함께 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴을 형성하여 고리 B와 스피로 고리 구조를 형성할 수 있으며;

또는, Y_1 또는 Y_6의 고리 원자는 Y_4의 고리 원자 및 상기 고리 원자에 연결된 치환기와 함께 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴을 형성하여 고리 B와 융합 고리 구조를 형성하고;

또는, X_2는 Y_6의 고리 원자와 R_{11}에 연결된 고리 원자 및 상기 고리 원자에 연결된 치환기와 함께 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하여 고리 A 및 고리 B와 삼중 융합 고리 구조를 형성하며;

고리 B는 5, 6 또는 7원 헤테로 고리, 벤젠 고리 또는 5, 6 또는 7원 헤테로아릴 고리이고, 고리 B는 하나 또는 복수의 비고리형 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 임의로 치환될 수 있는 것 외에, 또한 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기

에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며;

R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{12}는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{13}은 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 C6-14아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되거나, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하며;

R_{13} 또는 R_{12}가 고리 형성에 관여한 후 이의 고리 원자는 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고;

R_a는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 A는 벤젠 고리 또는 6원 헤테로아릴 고리인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

고리 A는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리인

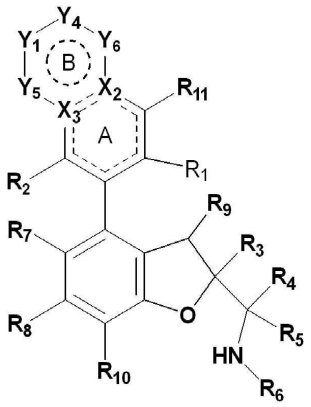
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I로 표시되는 화합물이 하기 식 Ia로 표시되는 구조를 갖는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.



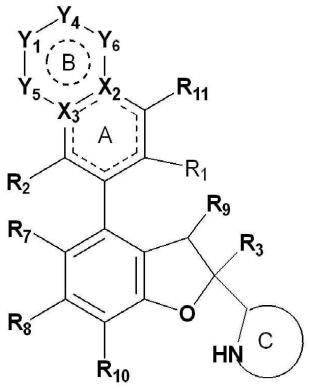
Ia

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I로 표시되는 화합물이 하기 식 Ib로 표시되는 구조를 갖는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



Ib

상기 식에서,

고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 형성에 관여하지 않은 R_{12}가 존재하는 경우, 이는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 형성에 관여하지 않은 R_{12}가 존재하는 경우, 이는 각각 독립적으로 H, 아세틸, 프로피오닐, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, 3 내지 5원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 형성에 관여하지 않은 R_{13}이 존재하는 경우, 이는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환

된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되거나, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하며; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C6알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 형성에 관여하지 않은 R_{13}이 존재하는 경우, 이는 각각 독립적으로 H, 불소, 염소, C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, C1-C4알콕시, C1-C6알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 4원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-에서 선택되는

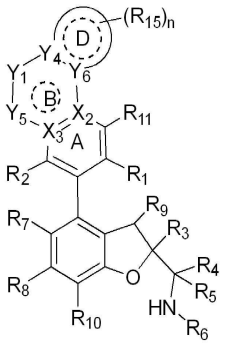
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I로 표시되는 화합물이 하기 식 IIa로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IIa

상기 식에서,

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카

르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

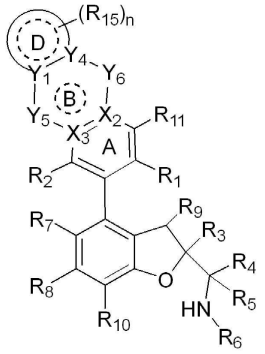
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I로 표시되는 화합물이 하기 식 IIb로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IIb

상기 식에서,

Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3-8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3-8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

고리 D는 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 8원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴 및 5 내지 8원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며; R_{15}는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; n은 0, 1 또는 2인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; n은 0 또는 1인

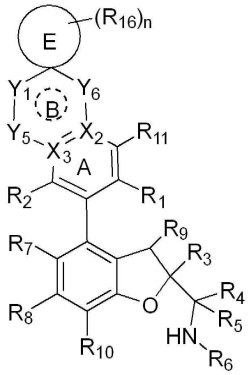
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I로 표시되는 화합물이 하기 식 IIc로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IIc

상기 식에서,

고리 E는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 9원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{16}은 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4알킬, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

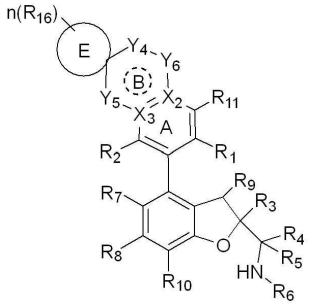
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I로 표시되는 화합물이 하기 식 IId로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IId

상기 식에서,

고리 E는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 9원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{16}은 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4알킬, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

고리 E는 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며; R_{16}은 H, 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시 및 아세틸에서 선택되고; n은 0 또는 1인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 E는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 옥세타닐, 옥솔라닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐, 아졸리디닐 또는 피페리디닐이고; R_{16}은 H, 불소, 메틸, 에틸, 하이드록시 및 아세틸에서 선택되고; n은 0 또는 1인

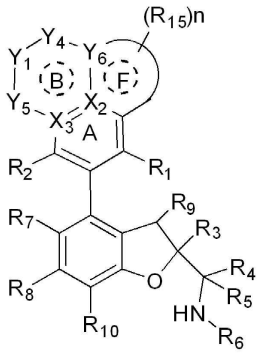
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 I로 표시되는 화합물이 하기 식 IIe로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IIe

상기 식에서,

X_2는 C이고;

Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 F는 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며; 또한

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 19

제18항에 있어서,

고리 F는 페닐이거나 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며; 및/또는

R_{15}는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; n은 0, 1 또는 2인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서,

고리 F는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5원 헤테로아릴은 O 및 N에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를

포함하고; 및/또는

R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; n은 0 또는 1인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 F는 피롤릴, 푸라닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴인

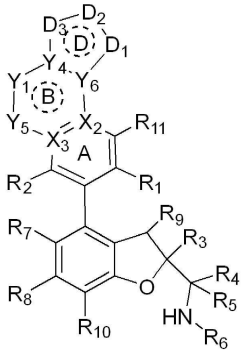
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 22

제10항에 있어서,

상기 식 IIa로 표시되는 화합물이 하기 식 IIIa로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IIIa

상기 식에서,

D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고;

D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N=C(R_f)_2$에서 선택되고;

D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고;

조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2$-가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며;

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는

3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고; 또한

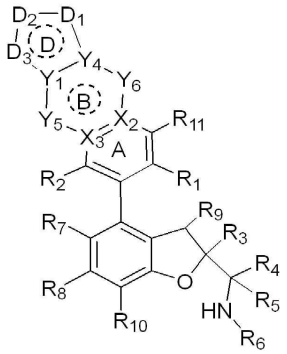
각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이다.

청구항 23

제11항에 있어서,

상기 식 IIb로 표시되는 화합물이 하기 식 IIIb로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IIIb

상기 식에서,

D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_c, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고;

D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_c, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NR_c, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N{=}C(R_f)$에서 선택되고;

D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고;

조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 -$S(O)_2$-가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며;

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴,

NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고; 또한

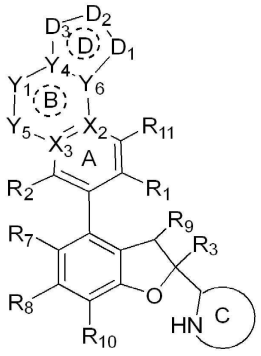
각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이다.

청구항 24

제22항에 있어서,

상기 식 IIIa로 표시되는 화합물이 하기 식 IVa로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IVa

상기 식에서,

고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C

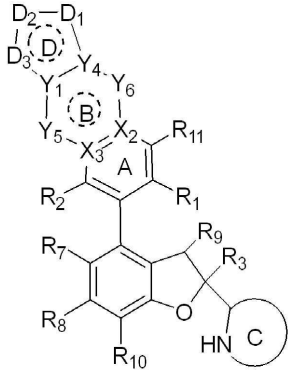
는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

청구항 25

제23항에 있어서,

상기 식 IIIb로 표시되는 화합물이 하기 식 IVb로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IVb

상기 식에서,

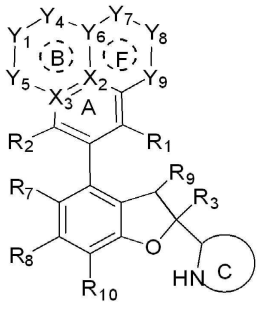
고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

청구항 26

제18항에 있어서,

상기 식 IIe로 표시되는 화합물이 하기 식 IVc로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



IVc

상기 식에서,

Y_7, Y_8 및 Y_9는 독립적으로 결합, O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고, 조건은 Y_7, Y_8 및 Y_9 중 최대 하나만 결합이고 Y_7 및 Y_8, Y_8 및 Y_9는 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며;

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 -C(O)NR'R"인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 -C(O)NHR'이고; 상기 R'는 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 29

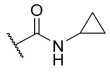
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 $-C(O)NH_2$인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 $-C(O)NHCH_3$ 및  인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2는 H, 할로겐, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2는 H, 할로겐 및 메톡시에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2는 할로겐인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2는 불소 또는 염소에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2는 불소인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3은 치환된 또는 비치환된 페닐 및 치환된 또는 비치환된 피리딜에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

R_3은 페닐, 플루오로페닐 또는 피리딜인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C3알킬에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 메틸에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 및 R_5는 모두 H인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C4알케닐 및 치환된 또는 비치환된 C2-C4알키닐에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 또는 메톡시에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 불소 및 염소에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7은 염소이고, R_8은 불소인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

R_9는 H인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{10}은 H인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 독립적으로 C1-C4알킬에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 -NH(CH_3)에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변

이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

R_{11}은 H인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

X_2는 C인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

X_2는 N인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

X_3은 C인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 60

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

X_3은 N인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

Y_5는 결합, O, S, -S(O)-, N, CH_2, CH, -C(O)-, -CH(OH)-, NH, $-N(CH_3)-$, $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

Y_5는 O인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 63

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

Y_5는 CH 또는 CH_2인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 64

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

Y_5는 NH 또는 N인

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

Y_6은 결합, O, S, -S(O)-, $-S(O)_2$-, N, CH, -C(O)-, CH_2, NH, $-N(CH_3)$-, $-N(C_2H_4OH)$-, $-N(C(O)CH_3)$-, $-N(C(O)C_2H_5)$-, $-OCH_2$-, $-NHCH_2$-, $-N(CH_3)CH_2$- 및 $-CH_2CH_2$-에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

Y_1 및 Y_4는 독립적으로 결합, O, N, NH, $-N(CH_3)$-, CH, CH_2 및 $-CH(CH_3)$-에서 선택되고, 또한 Y_1 및 Y_4는 동시에 결합 또는 O가 아닌

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케

닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

R_6은 -L-W-Z이고, 여기서 L은 결합 또는 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬이고; W는 결합, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고; Z는 수소, 할로겐, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, 시아노, -C(O)-C1-C4알킬, -O-3-8원 사이클로하이드로카르빌 또는 -NR'-C(O)-C1-C4알킬이며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 또는 C1-C4알킬인

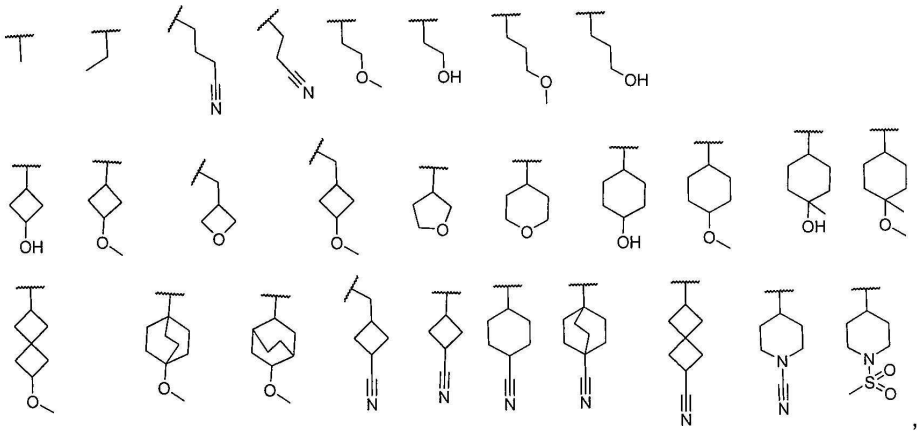
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 70

제69항에 있어서,

상기 -L-W-Z는 하기에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하는

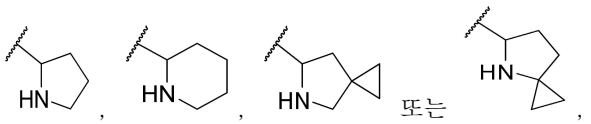
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하는,

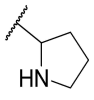
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된  를 형성하는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 74

제5항 및 제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 C는 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴을 형성하는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

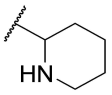
청구항 75

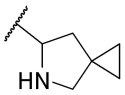
제5항, 제24항 내지 제26항 및 제74항 중 어느 한 항에 있어서,

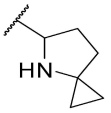
고리 C는 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



,


,


또는


,

상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

청구항 76

제5항, 제24항 내지 제26항 및 제74항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 C는 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된



인

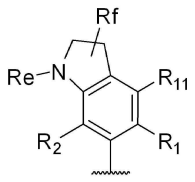
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 77

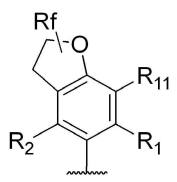
제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

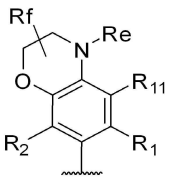
상기 고리 A는 고리 B 및 이의 치환기와 함께 하기 중 어느 하나의 기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:

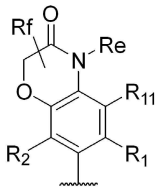


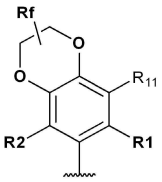
,


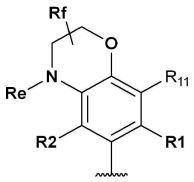
,

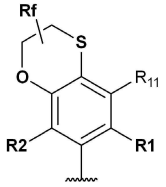

,


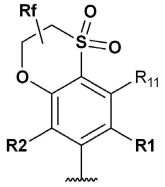
,


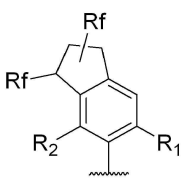
,


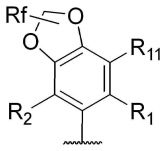
,


,


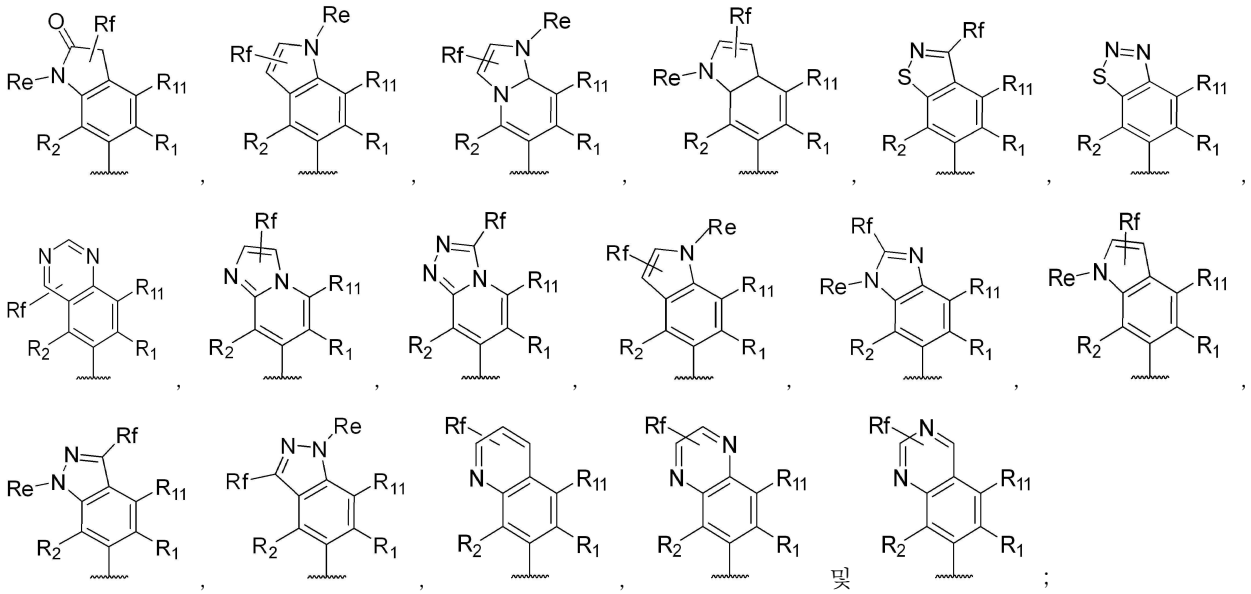
,


,


,


,


,



상기 식에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고; R_2는 H 또는 할로겐이고; R_{11}은 H, 하이드록시, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고; R_f는 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4아실은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{11}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2(CH_3)OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, 메톡시, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서,

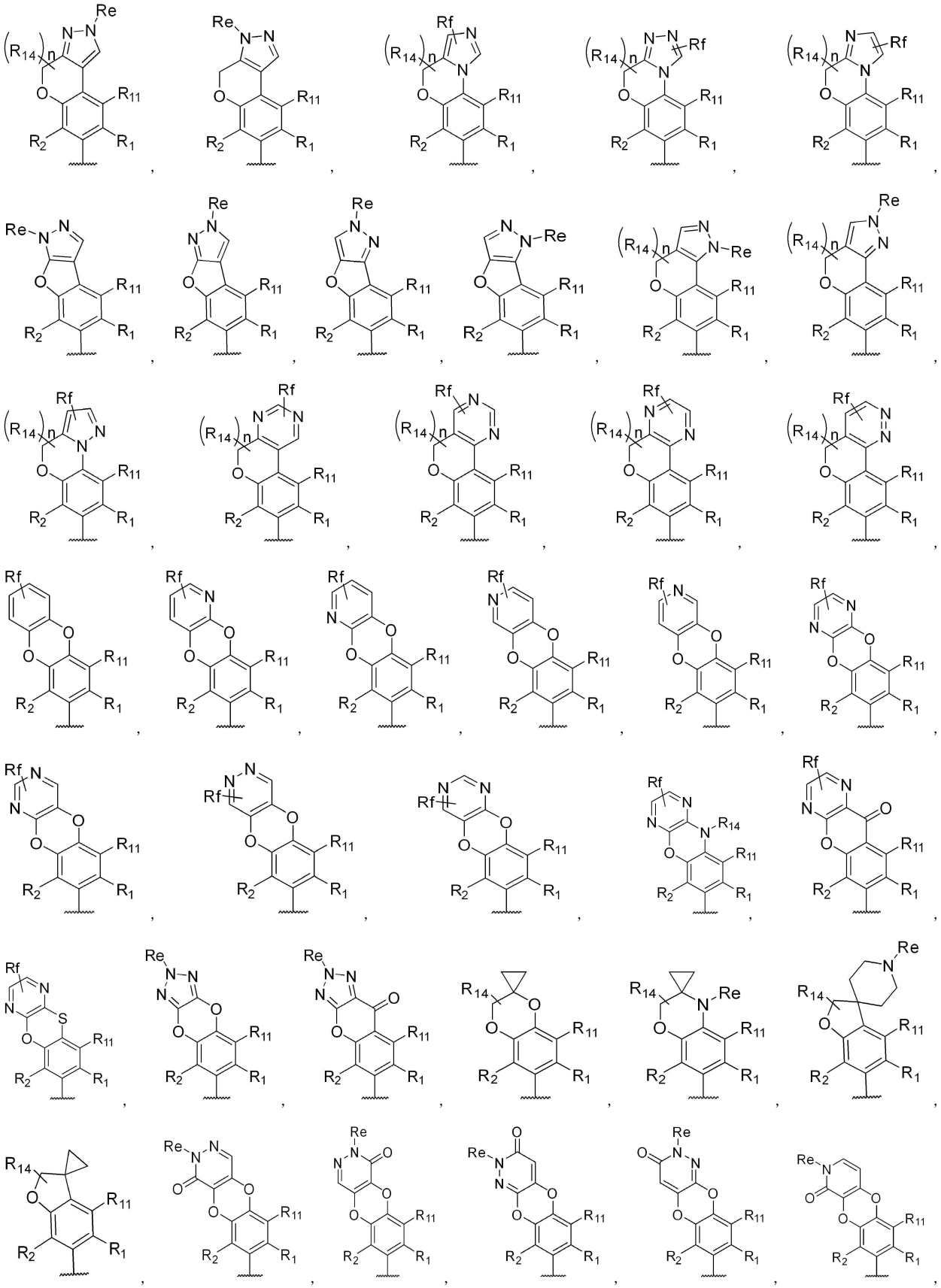
R_1은 $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2(CH_3)OH$, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, 사이클로프로필 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, 메톡시 및 메틸에서 선택되는

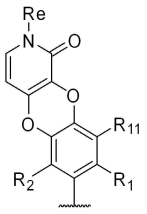
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

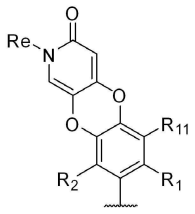
청구항 80

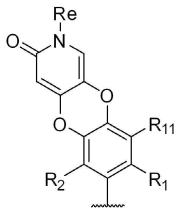
제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 고리 A는 고리 B 및 이의 치환기와 함께 하기 중 어느 하나의 기를 형성하고,





,


및


;

상기 식에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고; R_2는 H 또는 할로겐이고; R_{11}은 H, 하이드록시, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고; R_f는 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4아실은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되며; 물결선은 결합 연결 위치를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 81

제1항 내지 제76항 및 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{11}은 H이고; R_{14}는 H 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시 또는 메틸이고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2(CH_3)OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, 메톡시, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 82

제1항 내지 제76항 및 제80항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H이고; R_{14}는 H이고; R_{16}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, 사이클로프로필, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2(CH_3)OH$ 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$ 및 메틸에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

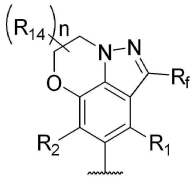
청구항 83

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

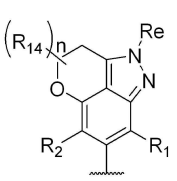
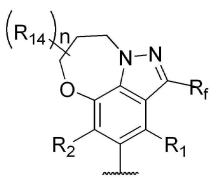
상기 고리 A는 고리 B 및 이의 치환기와 함께 하기 중 어느 하나의 기를 형성하는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변

이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:


,

,

,

및

,

상기 식에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고; R_2는 H 또는 할로겐이고; R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고; R_f는 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4아실은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

청구항 84

제1항 내지 제76항 및 제83항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{14}는 H 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_c는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2(CH_3)OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

X_2는 C 및 N에서 선택되고;

X_3은 C 및 N에서 선택되고;

Y_5 및 Y_6은 독립적으로 O, S, N, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$, $C(R_{13})$, $-OCH_2-$, $-N(R_{12})CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고; Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

Y_1은 결합, O, N, CH, CH_2, NH, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고;

Y_4는 결합, O, N, CH, CH_2, NH, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고;

고리 B는 하나 또는 복수의 고리 형성에 관여하지 않은 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 임의로 치환될 수 있는 것 외에, 또한 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{12}는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{13}은 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고; 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하며;

R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되고;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,

X_2는 C 및 N에서 선택되고;

X_3은 C 및 N에서 선택되고;

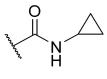
Y_5는 O, S, -S(O)-, -$S(O)_2$-, N, CH_2, CH, -C(O)-, NH 및 -$N(CH_3)$-에서 선택되고;

Y_6은 O, S, -S(O)-, -$S(O)_2$-, N, CH_2, CH, -C(O)-, NH 및 -$N(CH_3)$-에서 선택되고;

Y_1은 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

Y_4는 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

고리 B의 H는 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택되고;

R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

R_3은 페닐이고;

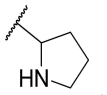
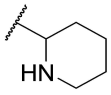
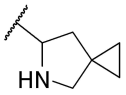
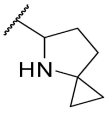
R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

, ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고; R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 87

제10항에 있어서,

X_2는 C 및 N에서 선택되고;

X_3은 C 및 N에서 선택되고;

Y_1은 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

Y_5는 O, S, N, CH_2, CH, NH, $-N(CH_3)-$, $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$에서 선택되고;

Y_4는 C, CH 또는 N에서 선택되고;

Y_6은 C, CH 또는 N에서 선택되고;

R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

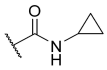
R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되고;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 88

제87항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택되고;

R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

R_3은 페닐이고;

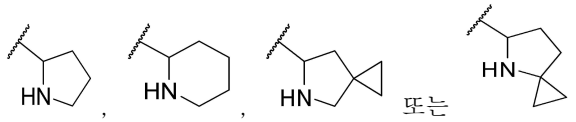
R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,



또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 89

제11항에 있어서,

X_2 및 X_3은 C이고;

Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_5는 결합, O, S, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, N, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2, $-CH(CH_3)-$, $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$에서 선택되고;

Y_6은 결합, O, S, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)-, N, CH_2, CH, NH, $-N(CH_3)-$, $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$에서 선택되고; 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

n은 0 또는 1이고;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

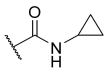
R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되고;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 90

제89항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택되고;

R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

R_3은 페닐이고;

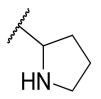
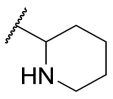
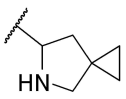
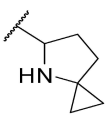
R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

, ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 91

제14항에 있어서,

X_2 및 X_3은 C이고;

Y_1은 O 또는 CH_2에서 선택되고;

Y_5는 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

Y_6은 결합, O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택되고;

R_{16}은 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

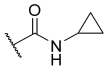
R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되고;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 92

제91항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택되고;

R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

R_3은 페닐이고;

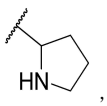
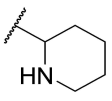
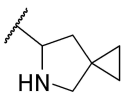
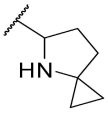
R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, $-NR'R"$, 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, $-NR'R"$, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 $-NR'R"$에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

, ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 93

제15항에 있어서,

X_2 및 X_3은 C이고;

Y_4는 O 또는 CH_2에서 선택되고;

Y_5는 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

Y_6은 결합, O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택되고;

R_{16}은 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

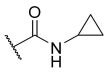
R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되고;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 94

제93항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택되고;

R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

R_3은 페닐이고;

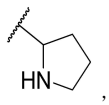
R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

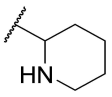
R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

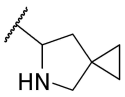
R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

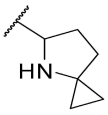
R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,



,


,


또는


, 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 95

제18항에 있어서,

Y_1, Y_4 및 Y_5는 독립적으로 O, CH, CH_2, $-CH(CH_3)-$, N, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택되고;

고리 F는 페닐이거나 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며, R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; n은 0 또는 1이고;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

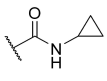
R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되고;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 96

제95항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택되고;

R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

R_3은 페닐이고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

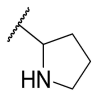
R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로

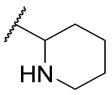
사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

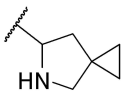
R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

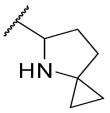
R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,



,


,


또는


, 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 97

제22항에 있어서,

X_2는 C 및 N에서 선택되고;

X_3은 C 및 N에서 선택되고;

Y_1은 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

Y_5는 O, S, N, CH_2, CH, NH, $-N(CH_3)-$, $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$에서 선택되고;

Y_4는 C, CH 또는 N에서 선택되고;

Y_6은 C, CH 또는 N에서 선택되고;

D_1은 O, S, N, NR_c, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고;

D_2는 O, S, N, NR_c, N-NR_c, C(O)-NRe, CR_f-NR_c, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고;

D_3은 O, S, N, NR_c, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

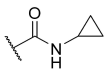
R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되고;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 98

제97항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택되고;

R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

R_3은 페닐이고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로

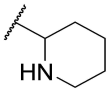
사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

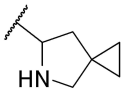
R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

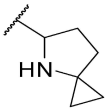
R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,



,


,


또는


, 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 99

제23항에 있어서,

X_2 및 X_3은 C이고;

Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_5는 결합, O, S, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)-, N, NH, $-N(CH_3)$-, CH, CH_2, $-CH(CH_3)$-, $-OCH_2$-, $-NHCH_2$-, $-N(CH_3)CH_2$- 및 $-CH_2CH_2$-에서 선택되고;

Y_6은 결합, O, S, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)-, N, CH_2, CH, $-CH(CH_3)$-, NH, $-N(CH_3)$-, $-OCH_2$-, $-NHCH_2$-, $-N(CH_3)CH_2$- 및 $-CH_2CH_2$-에서 선택되고; 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

D_1은 O, S, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고;

D_2는 O, S, N, NR_e, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고;

D_3은 O, S, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고; R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

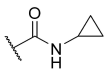
R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 100

제99항에 있어서,

R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택되고;

R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

R_3은 페닐이고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

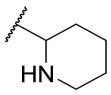
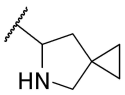
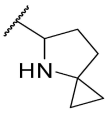
R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로

사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,




또는

, 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

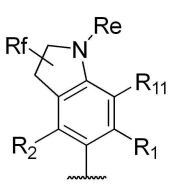
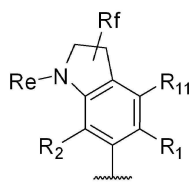
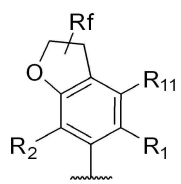
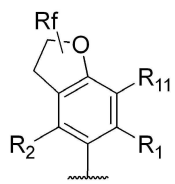
R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택되는

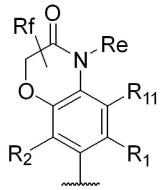
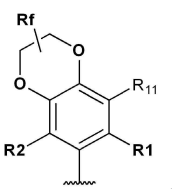
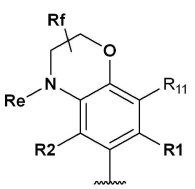
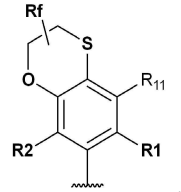
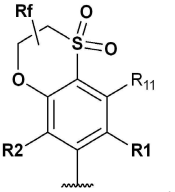
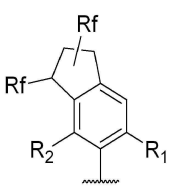
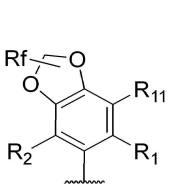
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

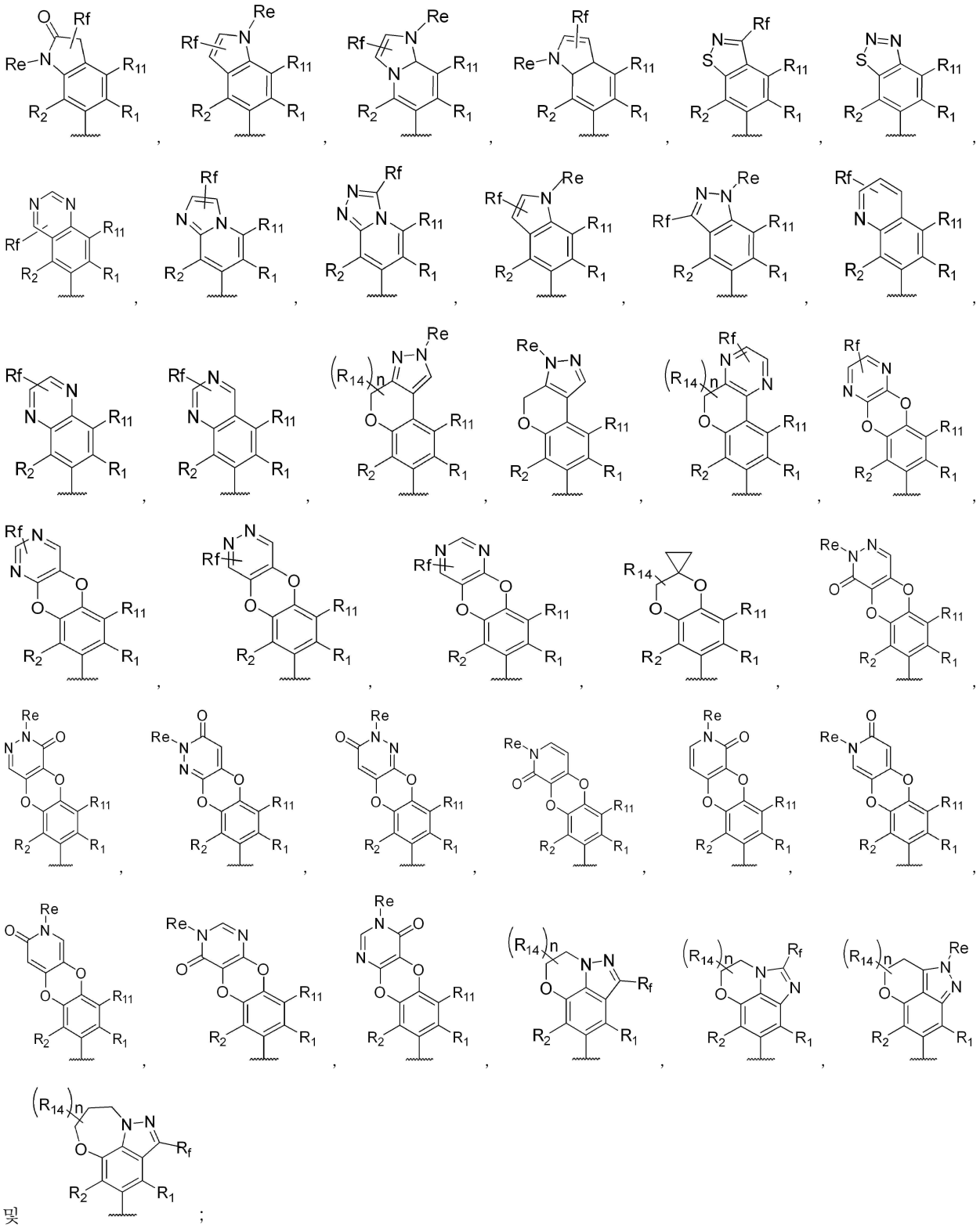
청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A와 고리 B 및 이들의 고리 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



상기 식에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고; R_2는 H 또는 할로겐이고; R_{11}은 H, 하이드록시, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고; R_f는 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4아실은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2

또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택되고; 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

X_1은 O이고;

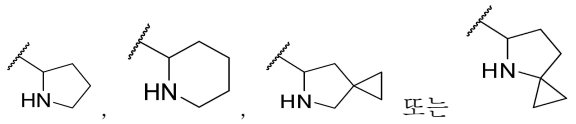
R_3은 비치환된 페닐 또는 하이드록시, 할로겐, C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐에서 선택되고;

R_4는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_5는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_6은 H; 하이드록시, 할로겐, C1-C4알콕시, 시아노 및 $-S(O)_2$-C1-C4알킬에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬; 할로겐, 하이드록시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌; 할로겐, 하이드록시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴; 및 각각 C1-C4알킬, C1-C4알콕시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 6 내지 12원 스피로 사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴;에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,



, 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

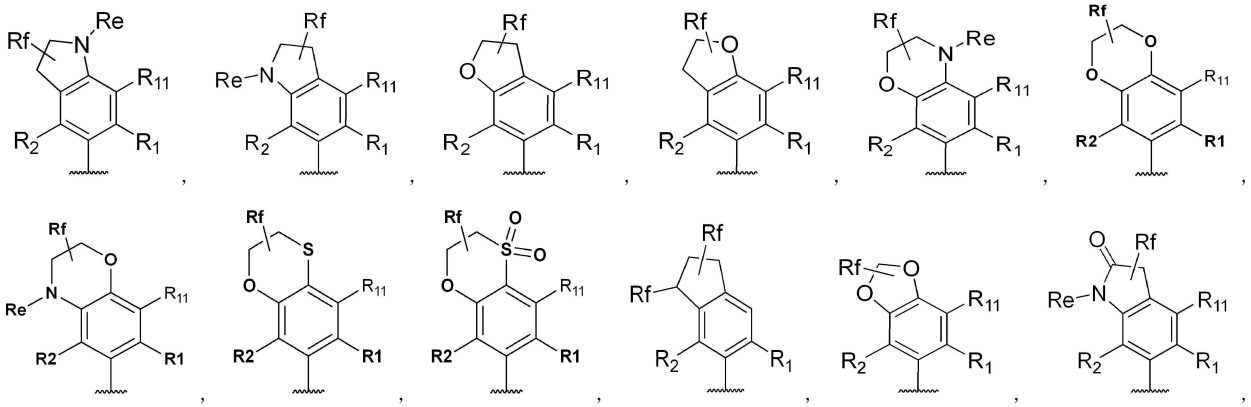
R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

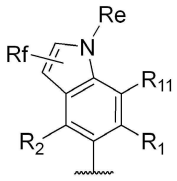
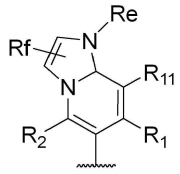
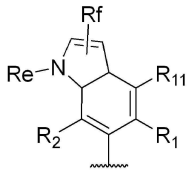
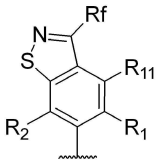
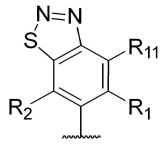
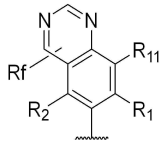
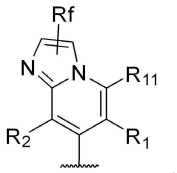
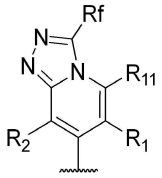
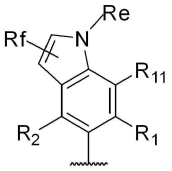
R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택된다.

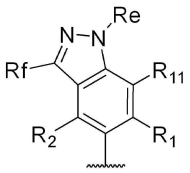
청구항 102

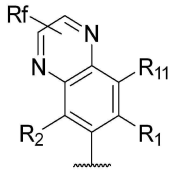
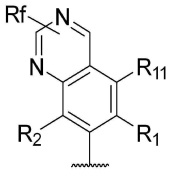
제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A와 고리 B 및 이들의 고리 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

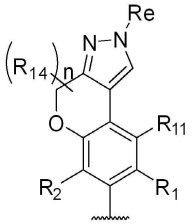
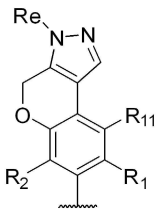
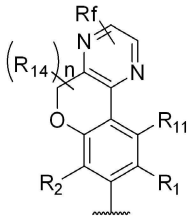
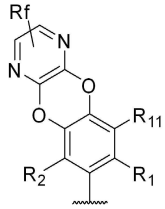
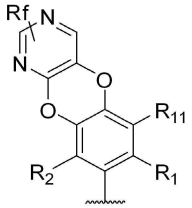
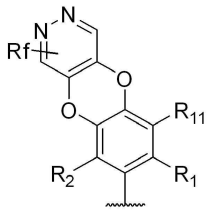
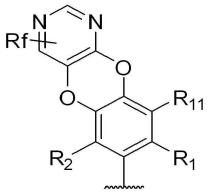
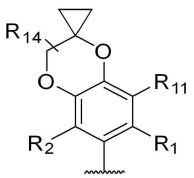
,

및

;

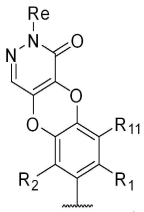
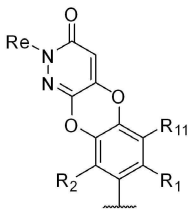
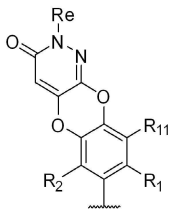
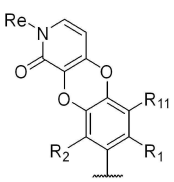
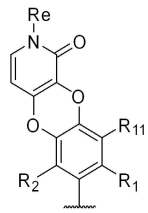
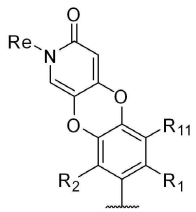
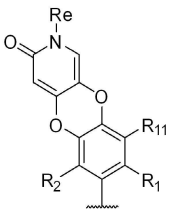
상기 식에서, R_1은 -C(O)NR'R"이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H, F 또는 메틸이고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 메톡시, 에톡시, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, C1-C6알킬 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 메틸이고; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

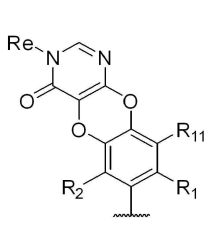
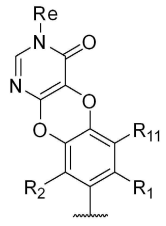
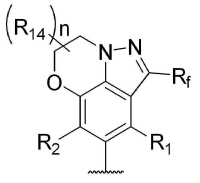
청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A와 고리 B 및 이들의 고리 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



, 및 
,

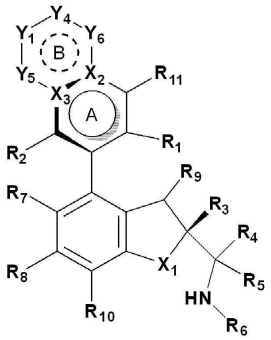
상기 식에서, R_1은 -C(O)NR'R"이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H, F 또는 메틸이고; R_{14}는 H, F 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시 및 메틸에서 선택되고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 메톡시, 에톡시, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, C1-C6알킬 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, 메틸 및 사이클로프로필에서 선택되고; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.



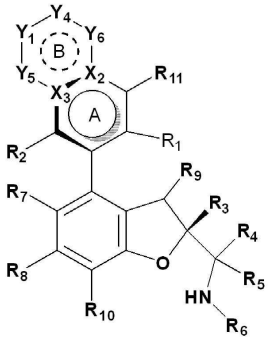
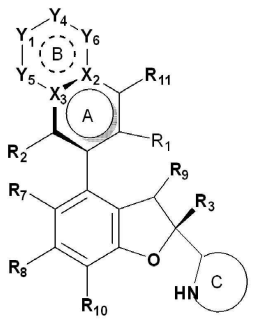
XI

청구항 105

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물 :

XIa XIb

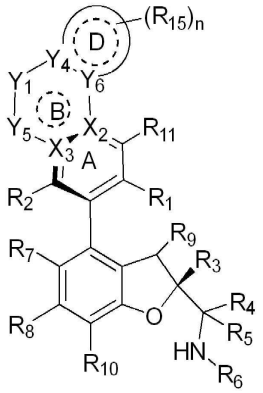
상기 식에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIIa

상기 식에서,

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며,

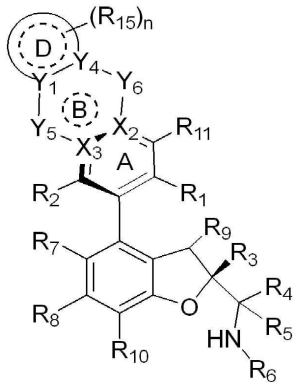
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIIb

상기 식에서,

Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

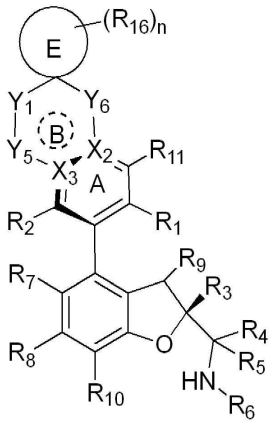
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 108

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIIc

상기 식에서,

고리 E는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 9원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{16}은 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

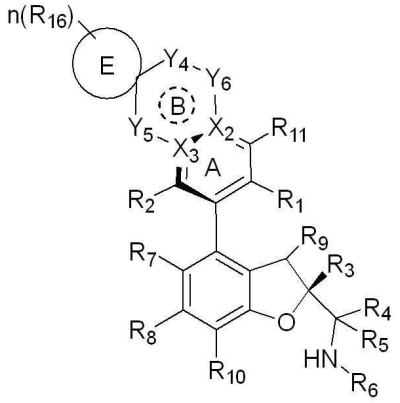
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 109

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIId

상기 식에서,

고리 E는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 9원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

R_{16}은 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

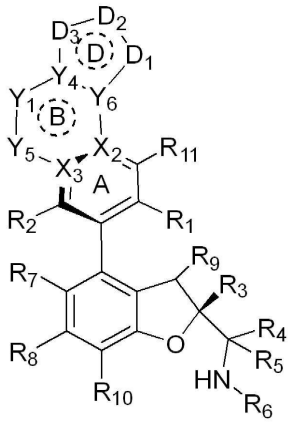
n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIIIa

상기 식에서,

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N=C(R_f)_2$에서 선택되고,

D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2$-가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클

로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

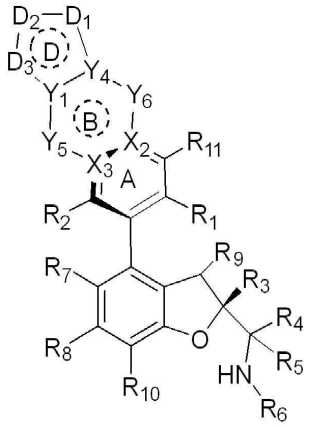
각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이다.

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIIIb

상기 식에서,

Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N{=}C(R_f)$에서 선택되고,

D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

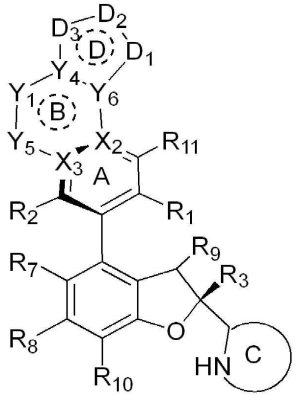
각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이다.

청구항 112

제1항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIVa

상기 식에서,

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_c, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_c, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_c, CR_f-NR_c, N=N 및 $N=C(R_f)_2$에서 선택되고,

D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2$-가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이고;

고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며, 고리 C

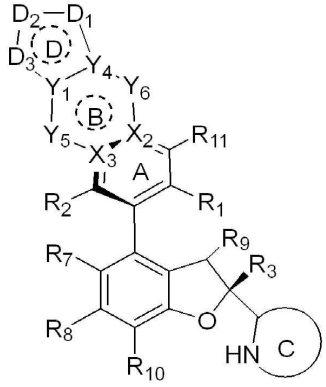
는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

청구항 113

제1항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIVb

상기 식에서,

Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_c, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_c, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_c, CR_f-NR_c, N=N 및 $N{=}C(R_f)$에서 선택되고,

D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_c, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2$-가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

각 R_c는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6

원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이고;

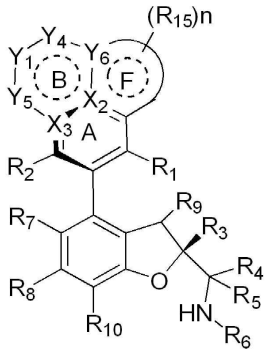
고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며, 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

청구항 114

제1항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIIe

상기 식에서,

X_2는 C이고,

Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 F는 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는

3개의 헤테로원자를 포함하며,

R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

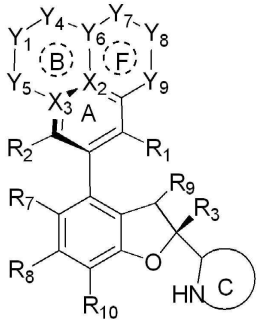
n은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 115

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XIVc

상기 식에서,

X_2는 C이고,

Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

고리 F는 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

Y_7, Y_8 및 Y_9는 독립적으로 결합, O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고, 조건은 Y_7, Y_8 및 Y_9 중 최대 하나만 결합이고 Y_7 및 Y_8, Y_8 및 Y_9는 동시에 O, S, -S(O)- 또는 -$S(O)_2$-가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는

3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며, 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴인

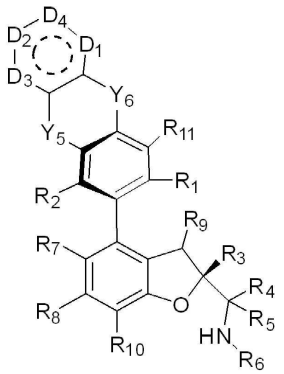
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 식 XVa로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XVa

상기 식에서,

D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

D_4는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고; 또한 여기서 D1, D2, D3 및 D4가 위치한 고리는 원자가 결합 이론을 만족하고, 최대 2개의 C(=O) 및 3개의 N 원자를 포함하며;

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 옥소, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, -$S(O)_2$-, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고; 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며;

R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고,

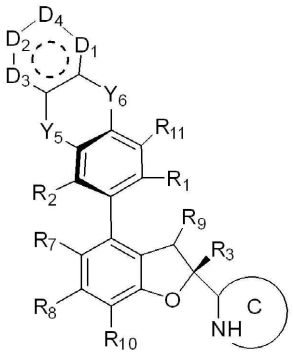
각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 117

제1항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 식 XVb로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XVb

상기 식에서,

D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

D_4는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고; 또한 여기서 D1, D2, D3 및 D4가 위치한 고리는 원자가 결합 이론을 만족하고, 최대 2개의 C(=O) 및 3개의 N 원자를 포함하며;

각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 옥소, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, $-S(O)_2$-, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고,

R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고,

고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며, 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이며;

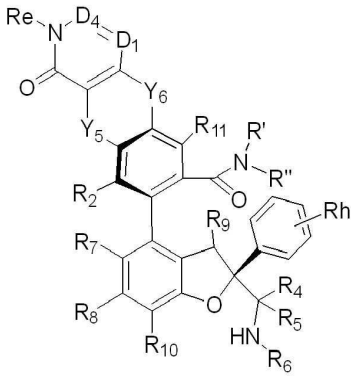
각 p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XVIa

상기 식에서,

D_1은 N 및 CR_f에서 선택되고;

D_4는 N 및 CR_f에서 선택되고, 또한 D1 및 D4는 동시에 N이 아니며;

R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, -$S(O)_2$-, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고; 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며;

R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-S(O)2- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고,

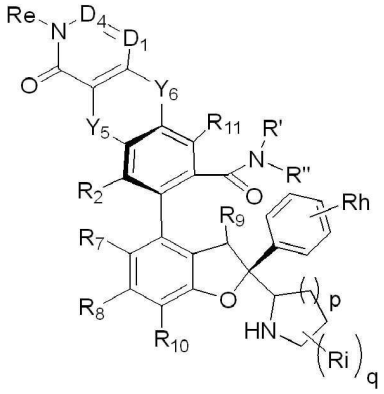
R_h는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택된다.

청구항 119

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 하기 식 XVIb로 표시되는 구조를 갖는,

것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



XVIb

상기 식에서,

D1은 N 및 CR_f에서 선택되고;

D_4는 N 및 CR_f에서 선택되고, 또한 D1 및 D4는 동시에 N이 아니며;

R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, -$S(O)_2$-, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-S(O)2- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고;

R_h는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

R_i는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

p는 1, 2 또는 3이고;

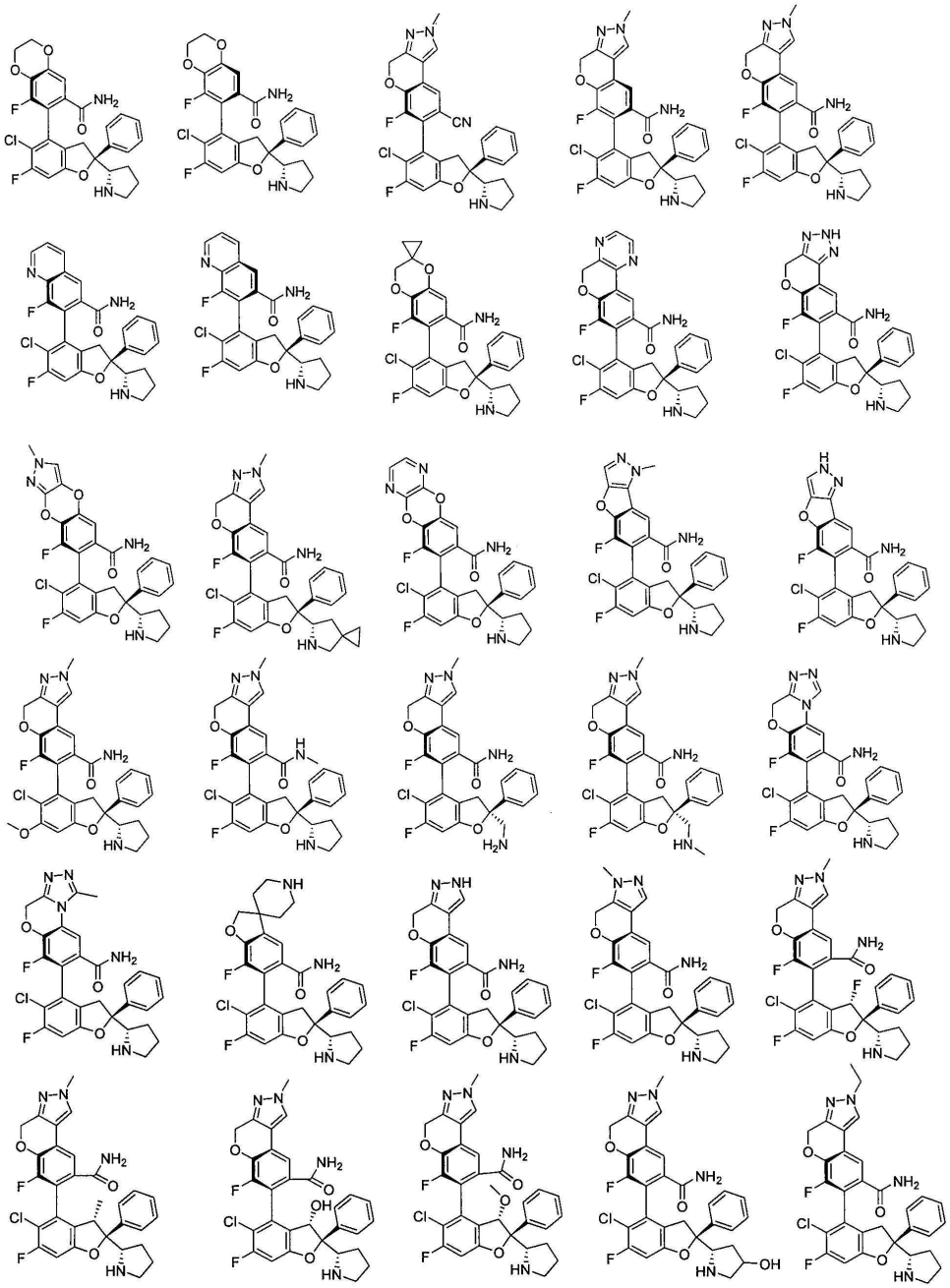
q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

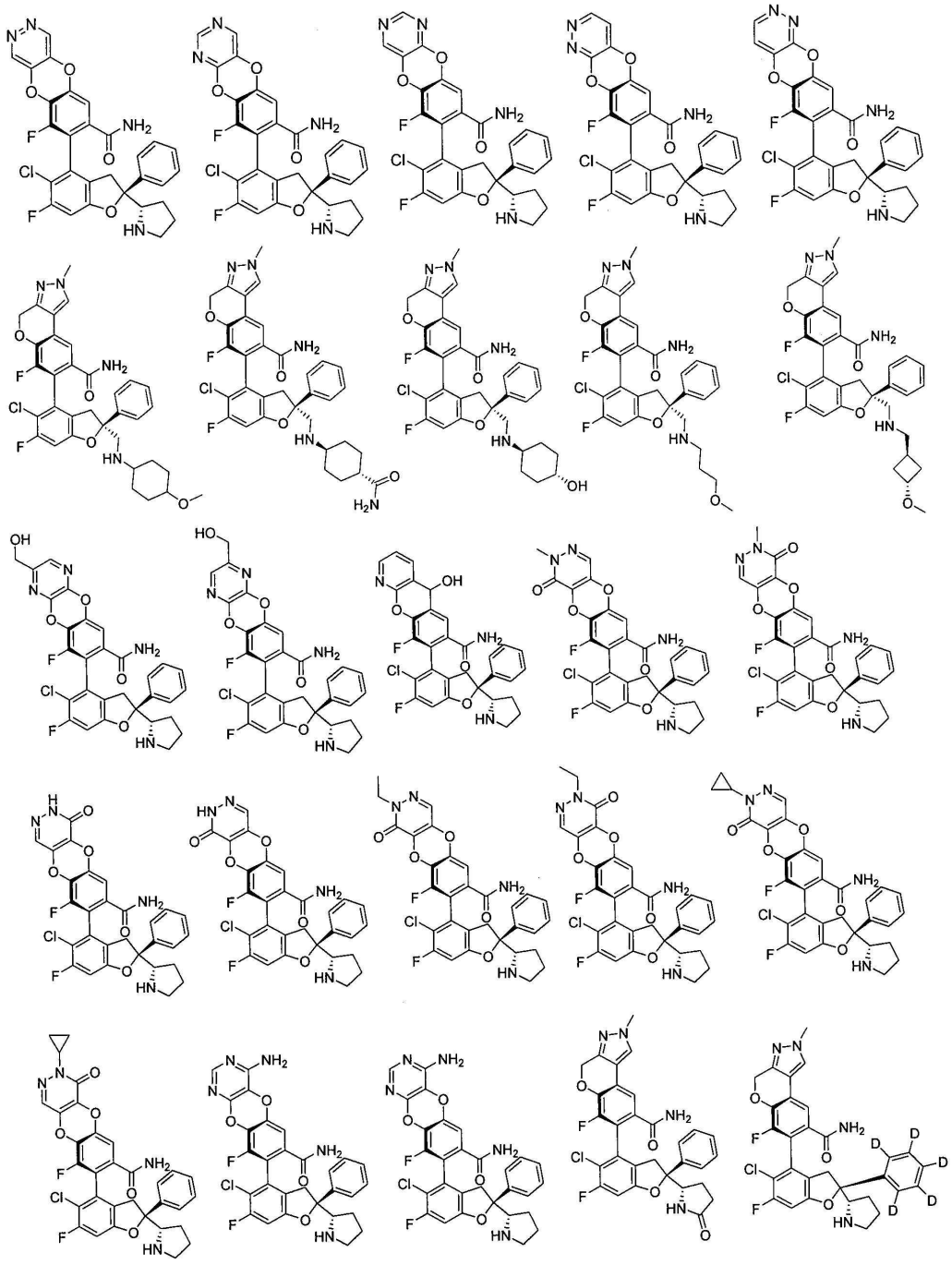
청구항 120

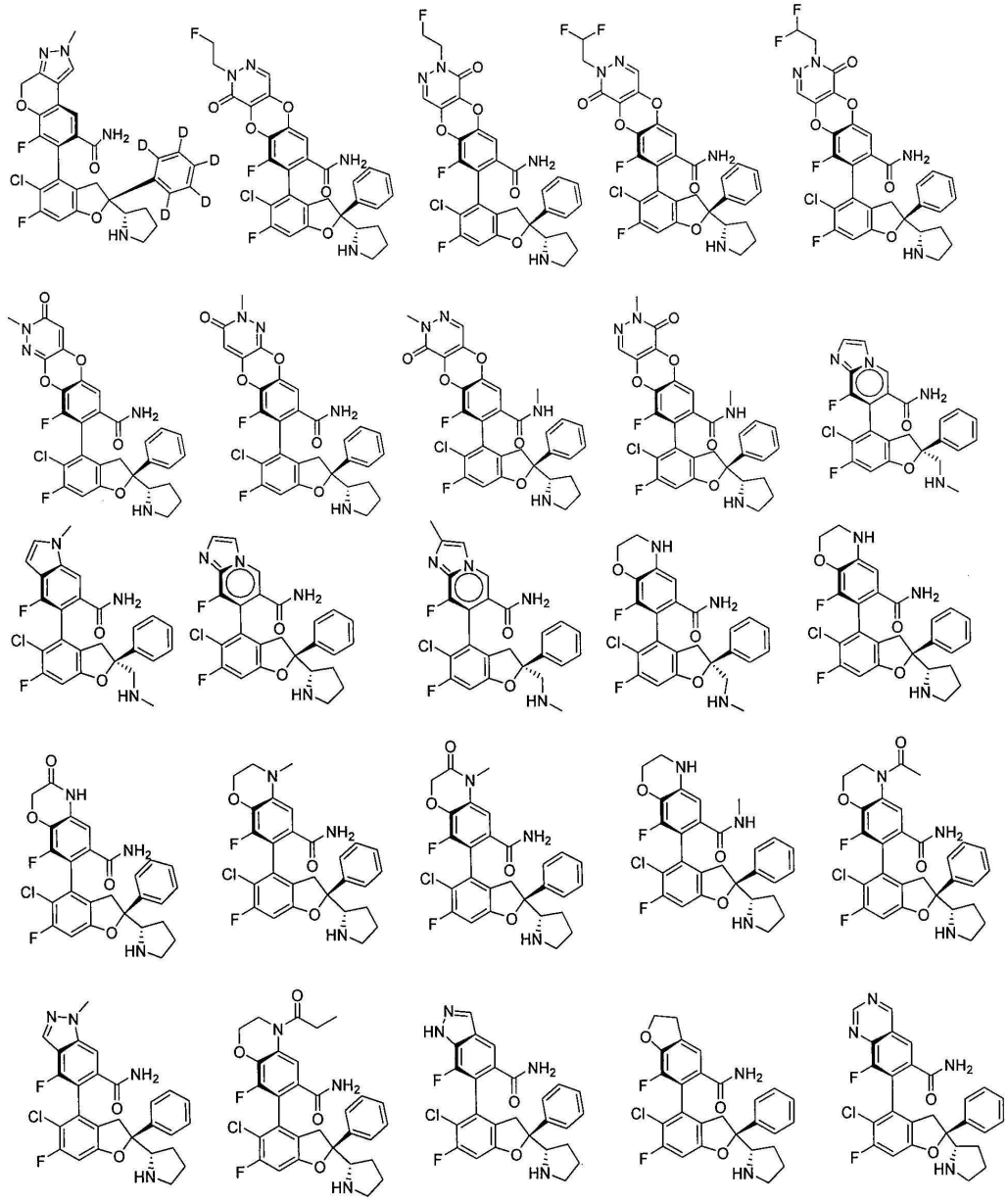
제1항에 있어서,

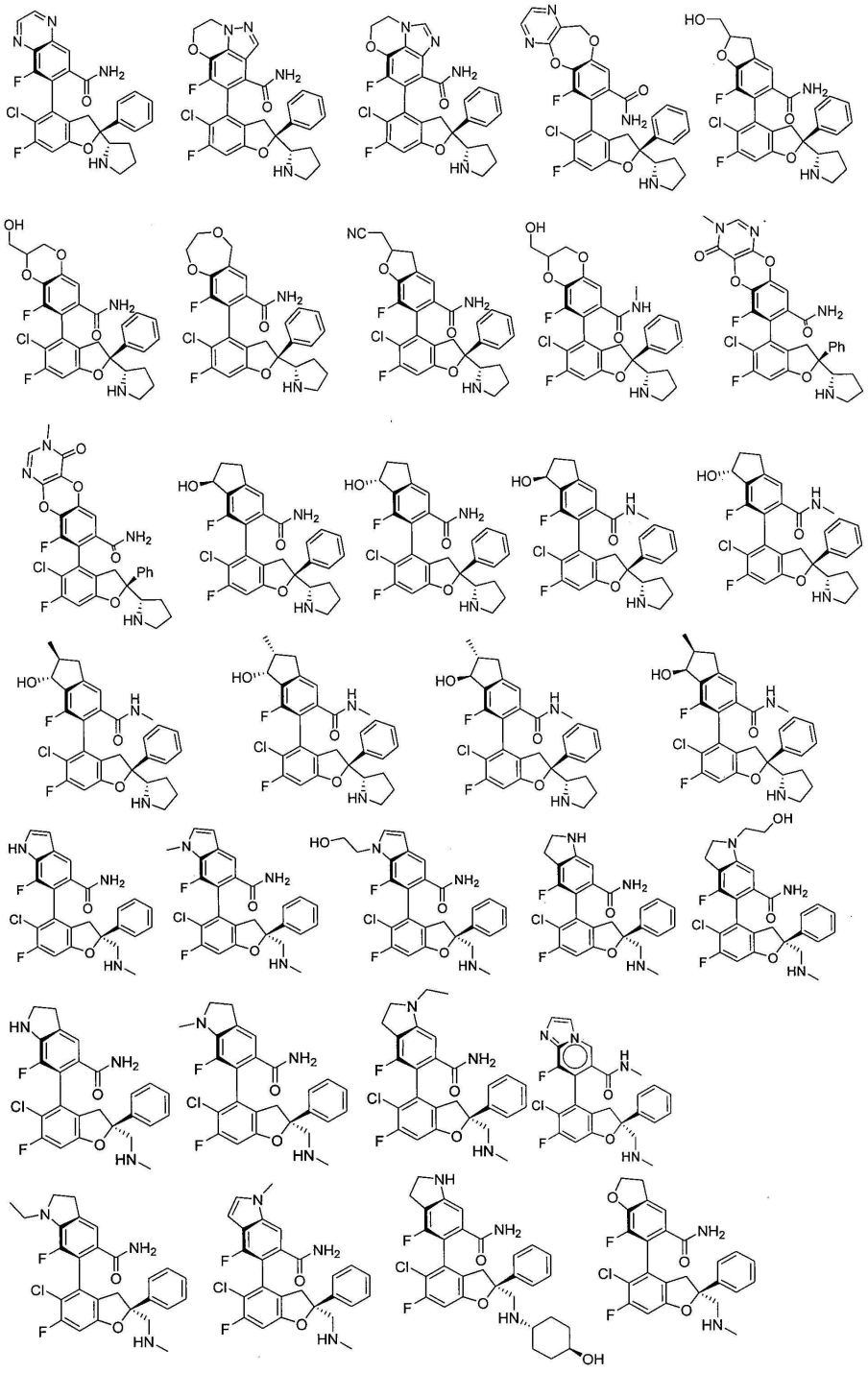
상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되는,

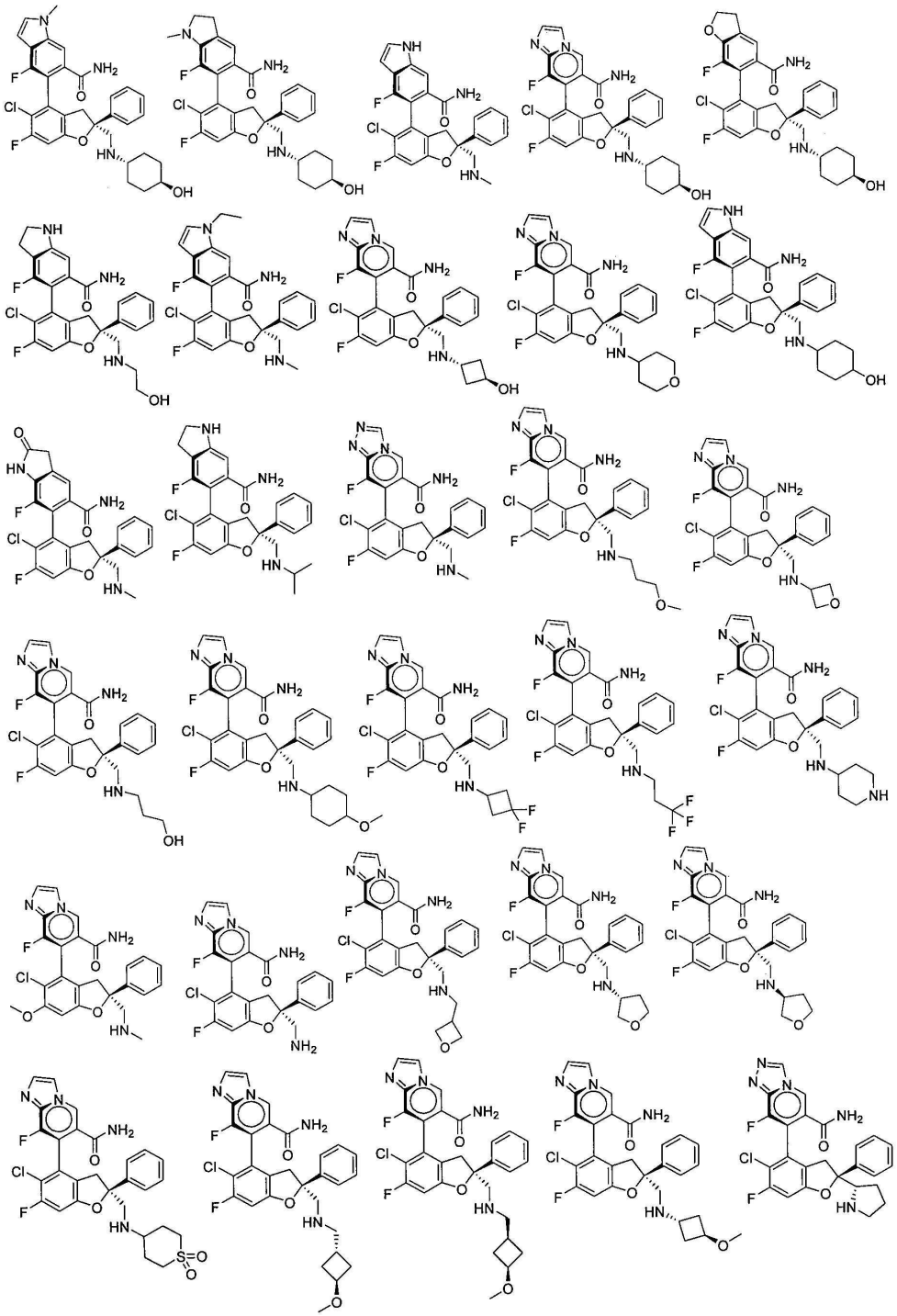
것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물.

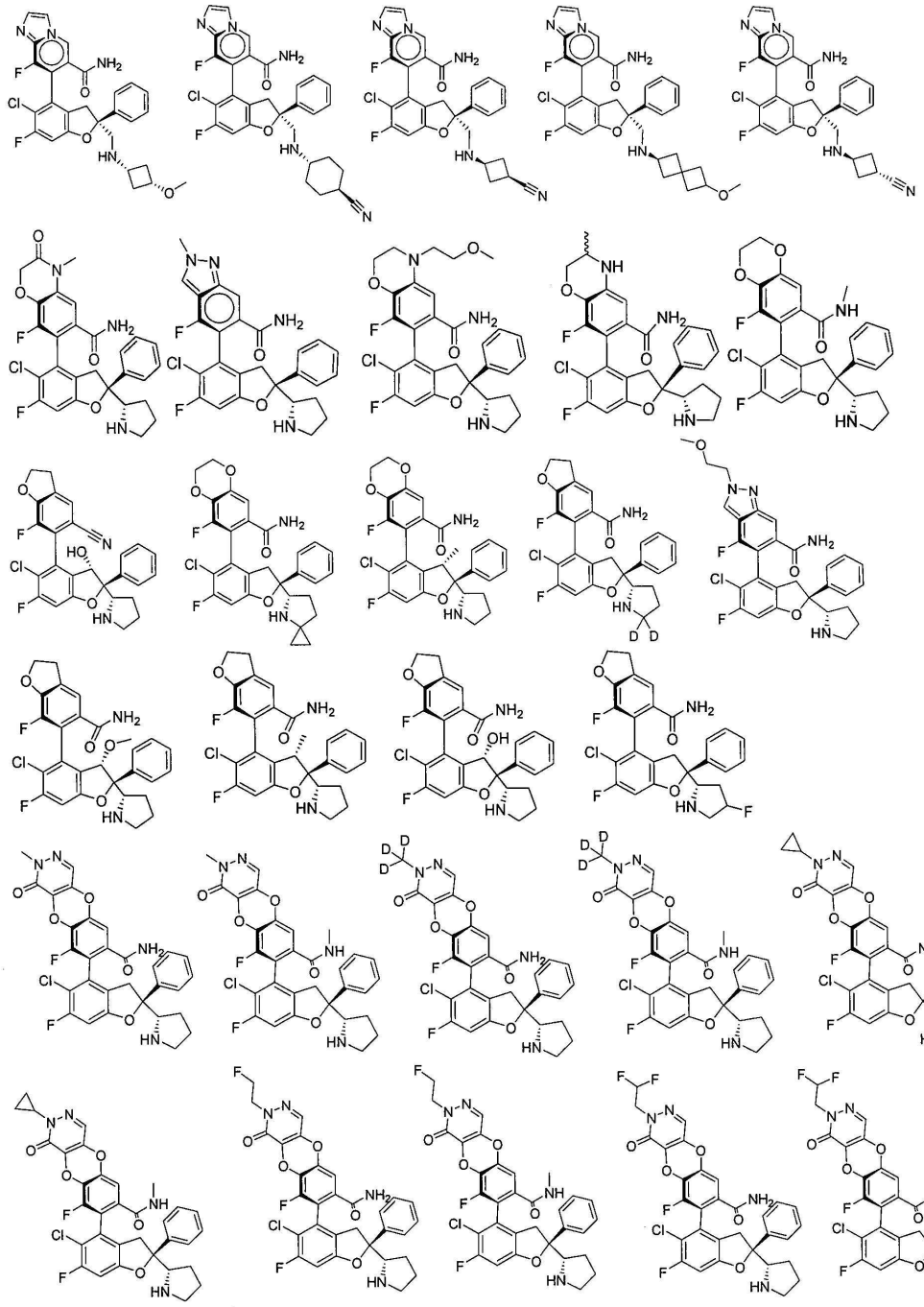


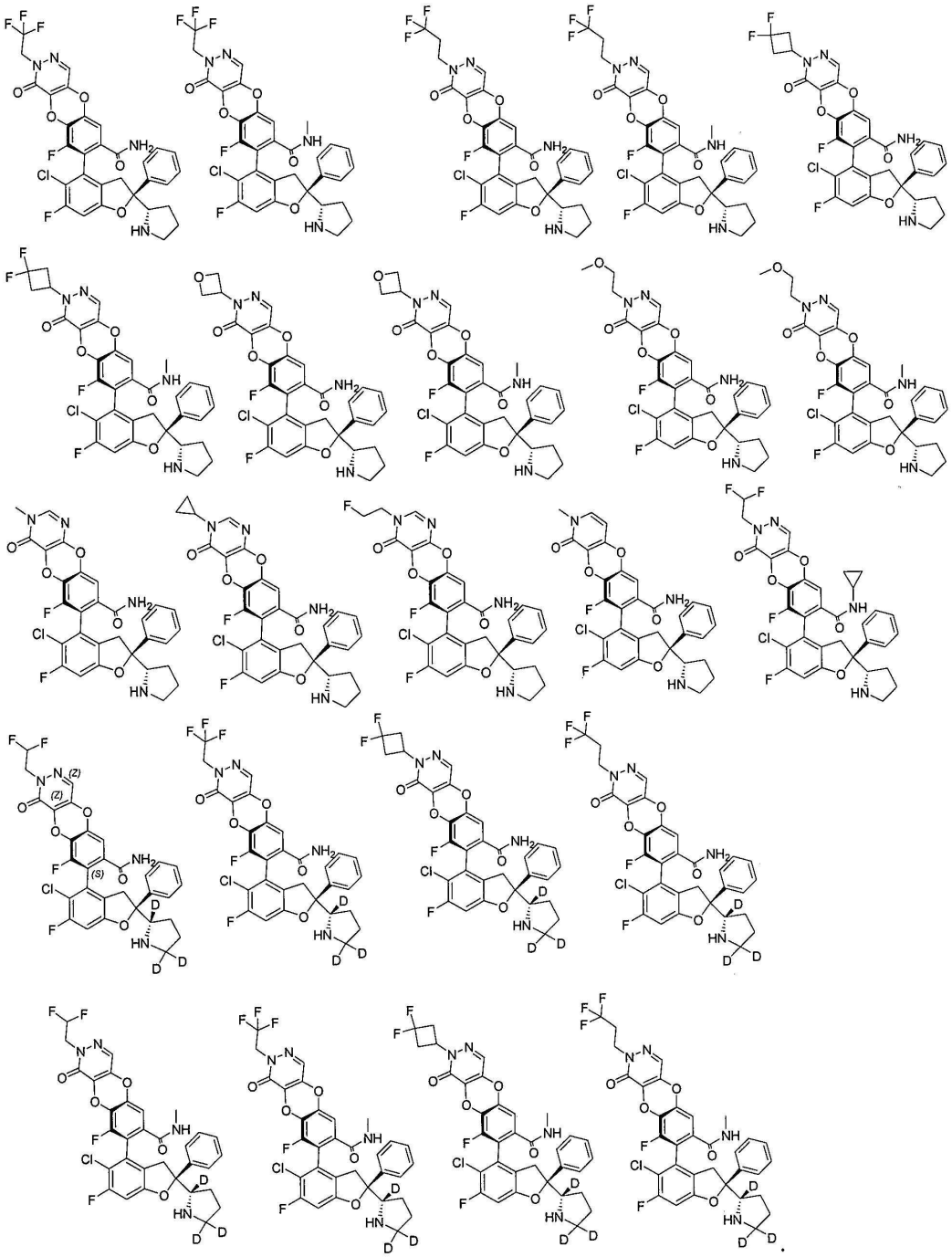












청구항 121

제1항 내지 제120항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 122

제121항에 있어서,

상기 약학 조성물은 예를 들어 탁산계 화합물(예를 들어 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 빈카 알칼로이드(예를 들어 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 또는 빈플루닌) 등 유사분열 억제제와 같은 화학요법제; 금속 백금 복합체(예를 들어 시스플라틴, 카보플라틴 또는 옥살리플라틴), 항대사물질(예를 들어 5-플루오로우라실, 5-플루오로-2-4(1H,3H)-피리미딘디온(5FU), 젬시타빈과 같은 피리미딘 길항제), 호르몬계 항종양제(예를 들어 플루타미드), 종양 면역 치료 약물(예를 들어 항PD1 항체)과 같은 다른 항암제를 포함하나 이에 한정되지 않는 다른 공

지된 항암제를 더 포함하는

것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 123

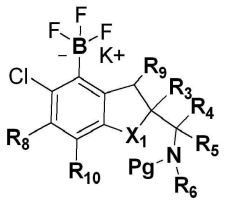
YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제120항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물, 또는 제117항 또는 제118항에 따른 약학 조성물의 용도로서,

바람직하게는 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 종양, 간 섬유증 및 신장 섬유증이고; 바람직하게는 상기 종양은 양성 종양 및 악성 종양, 특히 고형 종양 또는 혈액 종양과 같은 암 또는 육종을 포함하며; 더 바람직하게는 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 중피종(예를 들어 흉막 중피종(예를 들어 악성 흉막 중피종), 복막 중피종, 심낭 중피종 또는 척수강내 중피종), 자궁경부 편평세포암, 자궁내막암, 방광 요로 상피암, 피부 편평세포암, 한공종(예를 들어 양성 한공종), 한공암종, 상피혈관내피종, 유방암(예를 들어 삼중음성 유방암), 폐암(예를 들어 비소세포폐암), 난소암, 결장직장암, 흑색종, 췌장암(예를 들어 췌관선암종), 전립선암, 위암, 식도암(예를 들어 식도 편평세포암 또는 식도 선암종), 간암(예를 들어 간세포암 또는 간모세포종), 담관암, 신경초종, 신장암, 육종(예를 들어 횡문근육종, 배아 횡문근육종, 골육종, 미분화 다형성 육종, 카포시 육종 및 연조직 육종(예를 들어 희귀한 연조직 육종)), 골암, 뇌암(예를 들어 뇌실막종(예를 들어 소아 천막상 뇌실막종과 같은 천막상 뇌실막종), 신경모세포종, 수모세포종, 신경교종 또는 수막종) 또는 두경부암(예를 들어 두경부 편평세포암)인

용도.

청구항 124

식 Ya로 표시되는 화합물:



Ya

상기 식에서,

X_1은 O 및 NR_a에서 선택되고,

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며;

R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고,

R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고,

R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택된다.

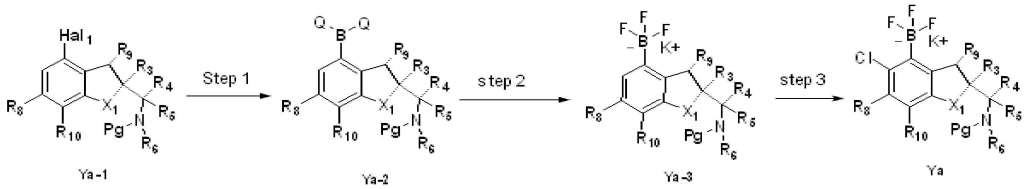
청구항 125

(i) 알칼리성 조건에서 붕산 에스테르의 팔라듐 촉매 커플링을 통해 식 Ya-1의 할로겐 Hal_1을 Q-B-Q로 전환시켜 Ya-2를 수득하는 단계;

(ii) 유기 용매에서 실온 하에 Ya-2를 Ya-3의 칼륨 트리플루오로보레이트로 전환시키는 단계;

(iii) 염소화 시약을 사용하여 유기 용매에서 산 촉매에 의해 Ya-3을 Ya로 전환시키는 단계;

를 포함하는 식 Ya로 표시되는 화합물의 제조 방법:



상기 식에서,

X_1은 O 및 NR_a에서 선택되고; R_a는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고;

R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며;

R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되고;

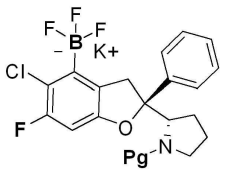
Hal_1은 할로겐이고;

Q-B-Q는 붕산 또는 붕산 에스테르이고;

Pg는 질소 보호기이다.

청구항 126

식 Za로 표시되는 화합물:



Za

,

상기 식에서, Pg는 질소 보호기이고, 바람직하게는 Boc이다.

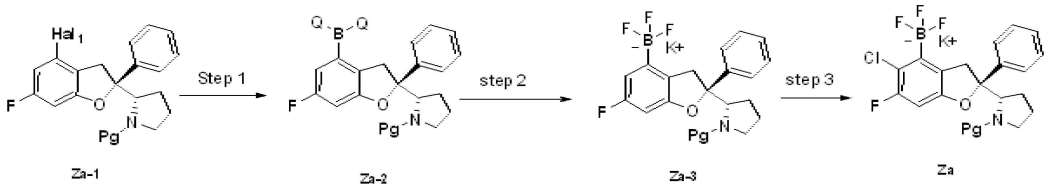
청구항 127

(i) 알칼리성 조건에서 붕산 에스테르의 팔라듐 촉매 커플링을 통해 식 Za-1의 할로겐 Hal_1을 Q-B-Q로 전환시켜 Za-2를 수득하는 단계;

(ii) 플루오르화수소칼륨 수용액을 가하여 실온 하에 유기 용매에서 Q-B-Q를 칼륨 트리플루오로보레이트로 전환시켜 Za-3을 수득하는 단계;

(iii) 염소화 시약을 사용하여 유기 용매에서 산 촉매에 의해 Za-3을 Za로 전환시키는 단계;

를 포함하는 식 Za로 표시되는 화합물의 제조 방법:



상기 식에서, Hal_1은 할로겐이고; Q-B-Q는 붕산 또는 붕산 에스테르이고; Pg는 질소 보호기이다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 출원일자가 2022년 02월 21일인 중국 특허출원 번호 202210158641.4의 권익, 출원일자가 2022년 03월 31일인 중국 특허출원 번호 202210344511.X의 권익, 출원일자가 2022년 07월 05일인 중국 특허출원 번호 202210794926.7의 권익, 출원일자가 2022년 12월 01일인 중국 특허출원 번호 20221544166.0의 권익, 출원일자가 2022년 12월 06일인 중국 특허출원 번호 202211559809.9의 권익을 주장한다. 상기 출원은 전체 내용이 참조로 본문에 포함된다.

[0002] 본 개시는 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용 억제제, 이의 제조, 약학 조성물 및 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] Hippo 경로는 세포 성장, 증식 및 세포사멸 조절에 관여하며 장기 크기, 암 발생, 조직 재생 및 줄기 세포와 전구 세포의 재생 및 분화 조절에 중요한 역할을 한다. 연구에 따르면 포유동물에서 이 경로는 종양 억제 효과가 있으며 경로에서 주 효과 분자의 비정상적인 활성화는 다양한 종양의 발생 및 발달과 밀접한 관련이 있는 것으로 나타났다. 또한 Hippo 경로는 Wnt, Notch, Hedgehog, MAPK/ERK와 같은 다른 경로와 상호작용하여 세포 운명을 공동으로 조절한다. 이 경로의 조절 장애는 종양 이외의 질환에도 중요한 영향을 미친다.

[0004] Hippo 신호 전달 경로는 진화 과정에서 고도로 보존되며, 포유동물 세포에서 Hippo 신호 전달 경로의 핵심 부분에는 MST1/2(Ste20 유사 키나아제의 구성원, 초파리의 상동 유전자는 Hippo임) 및 LATS1/2(대형 종양 억제 인자 1/2, 초파리의 상동 유전자는 Warts임) 단백질 키나아제와 이들의 어댑터 단백질 SAV1 및 Mob1(Mps one 결합제 키나제 활성화제 유사 1A 및 1B, 초파리의 상동 유전자는 Mats임)로 구성된 키나아제 사슬이 포함된다. 이 키나

아제 사슬은 전사 보조 활성화제인 YAP(Yes-관련 단백질) 및 TAZ(WWTR1로도 알려진 PDZ 결합 모티프가 있는 전사 보조 활성화제)(초파리의 Yorkie에 해당)를 인산화할 수 있다.

[0005] 포유동물 Hippo 경로의 핵심 구성 요소인 LATS1/2는 핵 Dbf2 관련(NDR) 키나아제 계열에 속하며, 이는 골격 단백질 Mob1A/B에 결합하여 활성화된다. LATS1/2는 MST1/2에 의한 인산화 후에 직접 활성화될 수도 있다. LATS1/2 키나아제는 다운스트림 이펙터 YAP의 여러 부위를 인산화할 수 있으며, 그 중 Ser127에서의 인산화는 YAP 억제에 중요한 역할을 한다. Ser127에서 인산화된 YAP는 세포질의 14-3-3 단백질과 결합하여 세포질에 갇혀 핵으로 들어가 전사 기능을 수행할 수 없으므로 YAP의 증식 촉진 및 세포사멸 방지 활성을 억제한다. 유사하게, LATS1/2 키나아제는 전사 인자 TAZ의 여러 부위를 인산화할 수 있으며, 그 중 Ser89에서의 인산화는 TAZ 억제에 중요한 역할을 한다. 인산화된 TAZ는 세포질에 머물러있거나 격리된다. 동시에, 인산화된 YAP 또는 TAZ는 유비퀴티나제 SCF β-TRCP에 의해 추가로 인식되고 분해될 수 있다. 따라서 Hippo 경로가 "오픈(on)"되면 YAP 및/또는 TAZ가 인산화되고 비활성화되어 세포질에 남아 있게 된다. 반대로, Hippo 경로가 "오프(off)" 되면 YAP 및/또는 TAZ는 탈인산화되어 활성화되며 종종 세포핵에 위치한 것으로 발견된다.

[0006] 전사 인자로서 YAP 자체에는 DNA 결합 영역이 포함되어 있지 않다. 활성화된 YAP는 세포핵에 들어간 후 전사 기능을 공동으로 수행하기 위해 전사 인자와 결합해야 한다. YAP가 세포핵에 들어간 후 가장 단단히 결합하는 전사 인자는 TEAD이다. 인간 TEAD 계열 단백질에는 TEAD1/TEAD2/TEAD3/TEAD4가 포함된다. YAP는 TEAD(또는 Smad1, RUNX, ErbB4 및 p73과 같은 다른 전사 인자)와 함께 CTGF(결합 조직 성장 인자), Gli2, Birc5, Birc2, FGF1(섬유아세포 성장 인자 1) 및 AREG(암피레귤린)를 포함한 일련의 다운스트림 유전자의 전사를 시작할 수 있다. YAP와 마찬가지로 비인산화 TAZ는 세포핵으로 들어가 PPARγ(퍼옥시솜 증식 활성화 수용체 γ), TTF-1(갑상선 전사 인자-1), Pax3, TBX5, RUNX, TEAD1 및 Smad2/3/4와 같은 다양한 DNA 결합 전사 인자와 결합한다. YAP 또는 TAZ 전사 인자 복합체에 의해 발현이 활성화되는 대부분의 유전자는 세포 성장 및 증식과 관련이 있다.

[0007] 전술한 내용을 바탕으로 Hippo-YAP 경로는 세포 증식과 세포사멸을 조절하여 장기 크기와 정상적인 생리학적 기능을 조절하며, 정상적인 생리학적 조건에서 엄격하게 조절된다. Hippo 경로에서 단백질 키나아제의 불활성화 또는 YAP의 활성화는 종양 형성을 촉진한다. 실제로 Hippo 경로의 비정상적인 활성화는 광범위한 악성 종양 발생의 주요 사건이며, 비소세포폐암, 유방암, 두경부암, 식도암, 난소암, 간암, 전립선암, 중피종 및 피부암 등을 포함한 종양에서 YAP 또는 TAZ의 발현 수준 증가와 핵 국소화 증가가 발견되었다.

[0008] 악성 흉막 중피종(MPM)은 종종 비특이적이고 잠행적인 임상 증상을 보이는 드문 흉부 악성 종양이며, 많은 환자가 질환의 진행 단계에서 진단된다. 수술로 절제할 수 없는 MPM에 대한 치료 수단은 극히 제한적이며, 현재 1차 페메트렉시드/백금 치료법은 전체 생존율 중앙값이 약 1년에 불과할 정도로 결과가 만족스럽지 못하며, 충족되지 않은 임상 수요도 많다. Hippo-YAP 경로의 비정상적인 활성화는 MPM 환자의 약 70%에서 나타나며 중요한 암 유발 유전자로 간주된다. 생물학적 수단과 화학적 소분자를 통해 Hippo-YAP 경로의 활성을 감소시키는 것은 종양 성장을 억제하는 데 우수한 활성을 나타냈으며, 이는 Hippo-YAP가 MPM 치료의 잠재적 표적임을 나타낸다.

[0009] 폐암은 세계에서 사망률이 가장 높은 암 중 하나이다. 현재 폐암에 대한 임상 치료법은 표적치료제, 면역치료제 등을 포함하여 다양하지만 모두 낮은 반응률이나 재발이라는 문제에 직면해 있다. 최근 몇 년 동안 여러 연구에 따르면 YAP 신호 전달 경로는 종양 세포 휴면을 매개하고 세포사멸에 저항함으로써 EGFR 억제제와 같은 폐암 약물에 대한 내성을 생성할 수 있고, Hippo-YAP 신호 전달 경로를 억제하면 EGFR 표적 약물에 대한 종양 세포의 민감도를 높일 수 있으며, 임상적 조합 전략을 사용하여 치료 효과를 향상시킬 수 있음을 시사한다.

[0010] 간암은 중국에서 발생률이 높은 암이고, 현재 치료 방법의 임상적 혁신은 매우 제한적이며, 충족되지 않은 임상 수요도 크다. YAP는 간암의 발생과 진행을 조절하는 중요한 유전자이다. 여러 생체 내 실험에 따르면 YAP 단독을 과발현하거나 다른 종양 유전자를 도입하지 않고 마우스 간에서 업스트림 조절 인자 MST1-2를 녹아웃시키는 것이 간세포 암종의 발생을 유도할 수 있음과 동시에 확립된 간암 마우스 모델에서 YAP의 발현을 억제하면 종양을 유의하게 억제하고 종양 세포가 기능성 간 실질 유사 세포로 분화하는 것을 촉진할 수 있으며, 간 기능의 회복도 동반되어 YAP가 간암 치료의 잠재적 표적이 될 수 있음을 시사한다.

[0011] KRas 돌연변이는 췌관 선암종(PDAC)에 널리 존재하며, KRas를 표적으로 하는 방법은 PDAC에서 광범위한 임상 적용 전망을 갖는 것으로 간주된다. PDAC 마우스 모델에서 KRas를 표적으로 하면 종양 성장을 억제할 수 있고 종양 재발에 직면할 수도 있으며, 연구에 따르면 YAP는 Fos를 조절하여 EMT(상피-중간엽 전이)를 유도하는 데 중요한 역할을 한다. 재발성 종양에서 YAP 발현을 억제하면 종양 성장을 다시 억제할 수 있으며, 이는 YAP를 표적으로 하는 것이 췌장관 선암종에서도 잠재적인 임상 적용이 가능함을 나타낸다.

[0012] BRAF와 MEK를 표적으로 하는 억제제는 흑색종, 결장암 및 갑상선암 등 다양한 종양에 임상적으로 널리 사용되지만 치료 후 내성과 재발 문제도 직면하고 있다. 연구에 따르면 종양 세포 성장을 촉진하는 경로인 Hippo-YAP는 여러 약물 내성 종양 모델에서 과활성화되는 것으로 나타났으며, 이 활성을 억제하면 BRAF/MEK 억제제에 대한 민감도가 크게 향상될 수 있으며, 이는 임상에서 약물 병용 치료의 가능성을 시사한다.

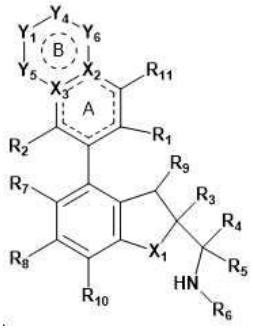
[0013] 체외에서 포유동물 상피 세포에서 YAP 또는 TAZ의 과발현은 세포 변형으로 이어진다. 강화된 YAP/TAZ 전사 활성은 EMT(상피-중간엽 전이)를 유도하고 줄기세포 유방암 세포 특성을 부여한다.

[0014] 요약하면, Hippo-Yap 경로를 표적으로 하는 치료 전략은 다양한 종양 치료에 대한 새로운 아이디어를 제공할 가능성이 매우 높다. YAP/TAZ와 TEAD 사이의 상호작용을 방해하고 YAP의 전사 활성을 약화시켜 비정상적인 Hippo 경로로 인한 종양 형성을 억제하는 특정 소분자를 개발하는 것은 종양 치료를 위한 새로운 전략이 될 것으로 예상되며 광범위한 임상 적용 전망을 가지고 있다.

발명의 내용

[0015] 본 개시는 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용 억제제를 제공한다. 본 개시는 상기 억제제의 제조 방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 이의 용도를 더 제공한다.

[0016] 일 양태에 있어서, 본 개시는 하기 식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물을 제공하며,

[0017] 

[0018] I

[0019] 상기 식에서,

[0020] X_1은 O 및 NR_a에서 선택되고;

[0021] X_2는 C 및 N에서 선택되고;

[0022] X_3은 C 및 N에서 선택되고;

[0023] Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, $-S(O)_2-$, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$, $C(R_{13})$, $-OCH_2-$, $-N(R_{12})CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0024] Y_1 및 Y_4는 독립적으로 결합, O, N, C, S, -S(O)-, -C(O)-, $-S(O)_2-$, CH, CH_2, NH, $C(R_{13})$, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 조건은 Y_1 및 Y_4, Y_1 및 Y_5, Y_4 및 Y_6은 동시에 결합, O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며;

[0025] 또는, Y_1, Y_4 및 Y_6이 $C(R_{13})_2$에서 임의로 선택되는 경우, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 이들이 연결된 C원자와 함께 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴을 형성하여 고리 B와 스피로 고리 구조를 형성할 수 있으며;

[0026] 또는, Y_1 또는 Y_6의 고리 원자는 Y_4의 고리 원자 및 상기 고리 원자에 연결된 치환기와 함께 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환

된 6 내지 10원 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴을 형성하여 고리 B와 융합 고리 구조를 형성하고;

[0027] 또는, X_2는 Y_6의 고리 원자는 R_{11}에 연결된 고리 원자 및 상기 고리 원자에 연결된 치환기와 함께 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하여 고리 A 및 고리 B와 삼중 융합 고리 구조를 형성하며;

[0028] 고리 B는 5, 6 또는 7원 헤테로 고리, 벤젠 고리 또는 5, 6 또는 7원 헤테로아릴 고리이고, 고리 B는 하나 또는 복수의 비고리형 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 임의로 치환될 수 있는 것 외에, 또한 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0029] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0030] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

[0031] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0032] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고;

[0033] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0034] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며;

[0035] R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

[0036] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

[0037] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0038] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되고;

[0039] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

[0040] 고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{12}는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0041] 고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{13}은 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 C6-14아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카

르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되거나, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하며;

[0042] R_{13} 또는 R_{12}가 고리 형성에 관여한 후 이의 고리 원자는 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자에 의해 임의로 치환될 수 있고,

[0043] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-S(O)2- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고;

[0044] R_a는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고,

[0045] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0046] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 치료적 또는 예방적 유효량의 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물을 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 상기 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 더 포함할 수 있다.

[0047] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의, 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0048] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시는 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한, 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물을 더 제공한다.

[0049] 또 다른 양태에 있어서, 본 개시는 필요한 피험자에게 치료 유효량의 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0050] 본 개시의 보다 상세한 기술적 해결수단과 설명은 하기에 서술한 바와 같다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 하기의 구체적인 실시 형태는 당업자가 본 개시의 내용을 보다 명확하게 이해할 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 이러한 실시 형태는 단지 예시적으로 설명하기 위한 목적으로만 기재될 뿐 본 출원의 보호 범위를 제한하기 위한 것이 아님을 유의하여야 한다.

[0052] **I. 용어**

[0053] 하기의 설명에서 복수의 실시 형태의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정한 구체적인 세부 사항을 설명한다. 그러나 당업자는 본 개시의 기술적 해결수단이 이러한 세부 사항 없이 구현될 수 있음을 이해하여야 한다. 다른

경우에, 잘 알려진 구조는 상기 실시 형태의 설명이 불필요하게 모호해지는 것을 피하기 위해 자세히 도시하거나 설명하지 않는다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 명세서 및 하기 청구범위 전체에서 용어 “포함” 및 “포괄”과 “함유”와 같은 이의 변형은 개방적이고 포괄적인 의미로 해석되며, 즉 “포함하나 이에 한정되지 않는” 것으로 해석된다. 또한, 본문에 제공된 제목은 단지 편의를 위한 것이며 청구된 본 개시의 범위 또는 의미를 해석하는 것이 아니다.

[0054] 본 명세서에서 “하나의 실시 형태”에 대한 언급은 해당 실시 형태와 관련하여 설명된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 적어도 하나의 실시 형태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서의 여러 위치에 나타나는 문구 “하나의 실시 형태에 있어서”는 모두 반드시 동일한 실시 형태를 지칭하는 것이 아니다. 또한, 상기 특정한 특징, 구조 또는 특성은 하나 또는 복수의 실시 형태에서 임의의 적절한 방식으로 결합될 수 있다. 또한, 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 “하나” 및 “상기”는 복수의 참조물을 포함한다. 또한, 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 용어 “또는”은 일반적으로 “및/또는”을 포함하는 의미로 사용된다는 점에 유의하여야 한다.

[0055] 표준 화학 용어의 정의는 참고 문헌(Carey and Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.” Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New York)을 참조할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 질량분석법, NMR, IR 및 UV/VIS분광법 및 약리학적 방법과 같은 당업계의 통상적인 방법을 사용한다. 달리 구체적인 정의가 제시되지 않는 한, 분석화학, 유기 합성 화학 및 의약 및 의약화학의 관련 설명에서 본원에 사용된 용어는 당업계에 공지되어 있다. 표준기술은 화학 합성, 화학 분석, 약물 제조, 제제와 전달, 및 환자의 치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 키트에 대한 제조업체의 사용 지침을 사용하거나, 당업계에 공지된 방법 또는 본 개시의 설명에 따라 반응 및 정제를 수행할 수 있다. 상기 기술 및 방법은 통상적으로 본 명세서에서 인용되고 논의되는 여러 개의 개괄적이거나 보다 구체적인 문헌의 설명에 기초하여 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라 구현될 수 있다. 본 명세서에서, 기 및 이의 치환기는 안정적인 구조 부분 및 화합물을 제공하기 위하여 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0056] 치환기가 왼쪽에서 오른쪽으로 쓰여진 통상적인 화학식으로 기술될 때, 해당 치환기는 또한 구조식이 오른쪽에서 왼쪽으로 쓰여질 때 얻어진 화학적으로 동등한 치환기를 포함한다. 예를 들어, $-CH_2O-$는 $-OCH_2-$와 동일하다.

[0057] 본문에 정의된 특정 화학 기 앞에 단순화된 표기법으로 해당 기에 존재하는 탄소원자의 총 수를 나타낸다. 예를 들어, C1-C6알킬은 총 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 하기에 정의된 알킬을 지칭한다. 단순화된 표기법의 총 탄소원자 수에는 해당 기의 치환기에 존재할 수 있는 탄소가 포함되지 않는다.

[0058] 본 개시에서 특정 변수가 “하기에서 선택되는:……”으로 언급되는 경우, 이는 해당 변수가 콜론 뒤에 나열된 옵션 중 임의의 하나에서 선택됨을 나타내거나, 가능한 경우 해당 변수가 콜론 뒤에 나열된 옵션 중 하나 또는 복수에서 선택됨을 나타낸다.

[0059] 본 개시에서 언급된 모든 수치 범위는 해당 범위의 두 끝점, 해당 범위 내의 모든 정수 및 이러한 정수에 의해 형성된 하위 범위를 모두 포함하는 것을 나타낸다.

[0060] 전술한 것 이외에, 본 개시의 명세서 및 청구범위에서 사용될 경우, 달리 특히 언급되지 않는 한, 하기 용어는 아래와 같은 의미를 가진다.

[0061] 용어 “할로겐”은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0062] “하이드록시”는 -OH 기를 지칭한다.

[0063] “하이드록시알킬”은 하이드록시(-OH)에 의해 치환된 하기에 정의된 알킬을 지칭한다.

[0064] “카르보닐”은 -C(=O)- 기를 지칭한다.

[0065] “옥소”는 =O 기를 지칭한다.

[0066] “티오”는 =S 기를 지칭한다.

[0067] “니트로”는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0068] “시아노”는 -CN를 지칭한다.

[0069] “아미노”는 $-NH_2$를 지칭한다.

[0070] “치환된 아미노”는 하기에 정의된 바와 같은 1개 또는 2개의 알킬, 알킬카르보닐, 아랄킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아랄킬에 의해 치환된 아미노를 지칭하며, 예를 들어 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬카르보닐아미노, 아랄킬아미노, 헤테로아랄킬아미노, 헤테로사이클릴아미노, 헤테로아릴아미노 및 아릴아미노이다. 본문의 일부 실시 형태에 있어서, “치환된 아미노”는 -NR'R"를 나타내며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 할로C1-C4알킬에서 선택(전제 조건은 R' 및 R" 중 적어도 하나는 H가 아닌 것임)된다.

[0071] “카르복실”은 -COOH를 지칭한다.

[0072] -C(O)는 -C(=O)를 지칭한다.

[0073] 본 개시에서, 용어 “Ci-Cj”는 탄소원자 수의 범위를 나타내고, 여기서 i와 j는 정수이고, 탄소원자 수의 범위는 끝점(즉, i 및 j)과 끝점 사이의 각 정수점을 포함하며, 여기서 j가 i보다 크다. 예를 들어, C1-C6은 1개의 탄소원자, 2개의 탄소원자, 3개의 탄소원자, 4개의 탄소원자, 5개의 탄소원자 및 6개의 탄소원자를 포함하여 1 내지 6개의 탄소원자 범위를 나타낸다. 더 예를 들어, 용어 “C1-C12”는 1 내지 12개, 특히 1 내지 10개, 특히 1 내지 8개, 특히 1 내지 6개, 특히 1 내지 5개, 특히 1 내지 4개, 특히 1 내지 3개 또는 특히 1 내지 2개의 탄소원자를 나타낸다.

[0074] 본 개시에서, 용어 “알킬”은 기 또는 다른 기의 일부(예를 들어 할로겐(예를 들어 불소, 염소, 브롬 또는 요오드)에 의해 치환된 알킬 등 기에서 사용됨)로서, 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 연결된 탄소원자 및 수소원자로만 구성된 완전 포화된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬기를 지칭하며, 이는 예를 들어 1 내지 12개(바람직하게는 1 내지 8개, 더 바람직하게는 1 내지 6개)의 탄소를 갖는다. 일부 실시 형태에 있어서, 알킬은 1 내지 11개의 탄소원자를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 알킬은 1 내지 10개의 탄소원자, 1 내지 9개의 탄소원자, 1 내지 8개의 탄소원자, 1 내지 7개의 탄소원자, 1 내지 6개의 탄소원자, 1 내지 5개의 탄소원자, 1 내지 4개의 탄소원자, 1 내지 3개의 탄소원자 또는 1 내지 2개의 탄소원자를 포함한다. 알킬의 비제한적 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, n-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실 및 n-도데실 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 개시의 각 실시 형태의 각 알킬은 바람직하게는 C1-C4알킬이다. 일부 실시 형태에 있어서, 알킬의 탄소 사슬 길이는 8 내지 22개의 탄소원자일 수 있고, 바람직하게는 지방족 사슬이다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 알킬은 임의로 치환될 수 있다.

[0075] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “알케닐”은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 연결된 탄소원자 및 수소원자로만 구성된 하나 또는 복수의 탄소-탄소 이중 결합(-C=C-)을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬기를 지칭한다. 일부 실시 형태에 있어서, 알케닐은 2 내지 12개의 탄소원자를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 알케닐은 2 내지 11개의 탄소원자를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 알케닐은 2 내지 10개의 탄소원자, 2 내지 9개의 탄소원자, 2 내지 8개의 탄소원자, 2 내지 7개의 탄소원자, 2 내지 6개의 탄소원자, 2 내지 5개의 탄소원자, 2 내지 4개의 탄소원자, 2 내지 3개의 탄소원자를 포함하고, 일부 실시 형태에 있어서 알케닐은 2개의 탄소원자를 포함한다. 알케닐의 비제한적인 예로는 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 이소프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 5-헵테닐, 6-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 4-옥테닐, 5-옥테닐, 6-옥테닐, 7-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 4-노네닐, 5-노네닐, 6-노네닐, 7-노네닐, 8-노네닐, 1-데세닐, 2-데세닐, 3-데세닐, 4-데세닐, 5-데세닐, 6-데세닐, 7-데세닐, 8-데세닐, 9-데세닐, 1-운데세닐, 2-운데세닐, 3-운데세닐, 4-운데세닐, 5-운데세닐, 6-운데세닐, 7-운데세닐, 8-운데세닐, 9-운데데닐, 10-운데세닐, 1-도데세닐, 2-도데세닐, 3 -도데세닐, 4-도데세닐, 5-도데세닐, 6-도데세닐, 7-도데세닐, 8-도데세닐, 9-도데세닐, 10-도데세닐 및 11-도데세닐을 포함한다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 알케닐은 임의로 치환될 수 있다.

[0076] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “알키닐”은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 연결된 탄소원자 및 수소원자로만 구성된 하나 또는 복수의 탄소-탄소 삼중 결합(-C≡C-)을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬기를 지칭한다. 일부 실시 형태에 있어서, 알키닐은 2 내지 12개의 탄소원자를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 알키닐은 2 내지 11개의 탄소원자를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 알키닐은 2 내지 10개의 탄소원자, 2 내지 9개의 탄소원자, 2 내지 8개의 탄소원자, 2 내지 7개의 탄소원자, 2 내지 6개의 탄소원자, 2 내지 5개의 탄소원자, 2 내지 4개의 탄소원자, 2 내지 3개의 탄소원자를 포함하고, 일부 실시 형태에 있어서 알키닐은 2개의 탄소원자를 포함한다. 알키닐의 비제한적인 예로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 등을 포

함한다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 알키닐은 임의로 치환될 수 있다.

[0077] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “알콕시”는 “-O-알킬" 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기에 서술된 의미를 갖는다.

[0078] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “할로알킬”은 하나 또는 복수의 할로겐에 의해 치환된 알킬기를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기에 서술된 의미를 가지며 할로겐의 수는 최대 알킬에서 치환 가능한 수소의 수와 동일할 수 있다.

[0079] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “아실”은 지방족 카르복실산에서 수산기를 제거한 후 남은 1가 기를 지칭하며, 일반식 “G-C(=O)-”로 표시될 수 있으며, 여기서 G는 H 또는 상기에 서술된 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알키닐을 나타낸다. 예를 들어, C1-C4아실의 구체적인 예로는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0080] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “사이클로하이드로카르빌”은 탄소원자 및 수소원자로만 구성되고 선택적으로 하나 또는 복수의 탄소-탄소 이중 결합(-C=C-) 또는 탄소-탄소 삼중 결합(-C≡C-)을 갖는 포화 또는 부분 불포화 비방향족 단일 고리 또는 다중 사이클로하이드로카르빌 또는 부분(모이어티, 유기 분자의 구조적 단편을 나타내는 부분)을 지칭하며, 이는 임의의 적합한 탄소원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있고 “사이클로알킬”, “사이클로알케닐” 및 “사이클로알키닐”을 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 사이클로하이드로카르빌은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 고리 탄소원자를 포함한다. 사이클로하이드로카르빌의 비제한적인 예로는,사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-알케닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데카닐, 사이클로운데실, 사이클로도데실 및 사이클로옥티닐을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 특별히 명시되지 않는 한, 사이클로하이드로카르빌의 탄소원자는 임의로 산화될 수 있으며(따라서 옥소(=O) 기를 형성함), 사이클로하이드로카르빌은 임의로 치환될 수 있다.

[0081] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “사이클로알킬”은 탄소원자 및 수소원자로만 구성된 포화 비방향족 단일 고리 또는 다중 사이클로하이드로카르빌 또는 부분을 지칭하며, 이는 임의의 적합한 탄소원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 사이클로알킬은 3 내지 12개의 고리 탄소원자, 3 내지 10개의 고리 탄소원자, 3 내지 9개의 고리 탄소원자, 3 내지 8개의 고리 탄소원자, 3 내지 7개의 고리 탄소원자, 3 내지 6개의 고리 탄소원자, 3 내지 5개의 고리 탄소원자, 4 내지 12개의 고리 탄소원자, 4 내지 10개의 고리 탄소원자, 4 내지 9개의 고리 탄소원자, 4 내지 8개의 고리 탄소원자, 4 내지 7개의 고리 탄소원자, 4 내지 6개의 고리 탄소원자, 4 내지 5개의 고리 탄소원자를 포함한다. 사이클로알킬의 비제한적 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 특별히 명시되지 않는 한, 사이클로알킬의 탄소원자는 임의로 산화될 수 있으며(따라서 옥소(=O) 기를 형성함), 사이클로알킬은 임의로 치환될 수 있다.

[0082] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “사이클로알케닐”은 탄소원자 및 수소원자로만 구성되고 하나 또는 복수의 탄소-탄소 이중 결합(-C=C-)을 갖는 부분 불포화 비방향족 단일 고리 또는 다중 사이클로하이드로카르빌 또는 부분을 지칭하며, 이는 임의의 적합한 탄소원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 사이클로알케닐은 5 내지 12개의 고리 탄소원자, 5 내지 10개의 고리 탄소원자, 5 내지 9개의 고리 탄소원자, 5 내지 8개의 고리 탄소원자, 5 내지 7개의 고리 탄소원자, 5 내지 6개의 고리 탄소원자를 포함한다. 사이클로알케닐의 비제한적인 예로는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 및 사이클로옥테닐 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 특별히 명시되지 않는 한, 사이클로알케닐의 탄소원자는 임의로 산화될 수 있으며(따라서 옥소(=O) 기를 형성함), 사이클로알케닐은 임의로 치환될 수 있다.

[0083] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “사이클로알키닐”은 탄소원자 및 수소원자로만 구성되고 하나 또는 복수의 탄소-탄소 삼중 결합(-C≡C-)을 갖는 부분 불포화 비방향족 단일 고리 또는 다중 사이클로하이드로카르빌 또는 부분을 지칭하며, 이는 임의의 적합한 탄소원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 사이클로알키닐은 8 내지 12개의 고리 탄소원자, 8 내지 11개의 고리 탄소원자, 8 내지 10개의 고리 탄소원자, 8 내지 9개의 고리 탄소원자를 포함한다. 사이클로알키닐의 비제한적인 예로는 사이클로옥티닐 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 특별히 명시되지 않는 한, 사이클로알키닐의 탄소원자는 임의로 산화될 수 있으며(따라서 옥소(=O) 기를 형성함), 사이클로알키닐은 임의로 치환될 수 있다.

[0084] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “스피로 사이클릴” 또는 “스피로 고리”는 다중(예를 들어, 2개, 3개 또는 그 이상) 고리로 구성되고 여기서 적어도 2개의 고리는 서로 공유하는 탄소원자에 의해 서로 결합된 사이클로하이드로카르빌인 고리계를 지칭한다. 일부 실시 형태에 있어서, 스피로 사이클릴은 6 내지 12개의 고리 탄소원자, 6 내지 11개의 고리 탄소원자, 6 내지 10개의 고리 탄소원자, 6 내지 9개의 고리 탄소원자, 6 내지 8개의 고리 탄소원자, 6 내지 7개의 고리 탄소원자를 포함한다. 스피로 사이클릴의 비제한적인 예로는 스피로[5.5]운데실, 스피로-펜타디에닐, 스피로[3.6]데실 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 스피로 사이클릴은 임의로 치환될 수 있다.

[0085] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “융합 사이클릴” 또는 “융합 고리(“축합 고리”라고도 함)”는 다중(예를 들어, 2개, 3개 또는 그 이상) 고리로 구성되고 여기서 적어도 2개의 고리는 서로 공유하는 2개의 인접한 탄소원자에 의해 서로 결합(즉, 상기 적어도 2개의 고리가 하나의 공유 결합을 공유하여 교두보 원자가 직접 연결됨)된 사이클로하이드로카르빌인 고리계를 지칭한다. 일부 실시 형태에 있어서, 융합 사이클릴은 5 내지 12개의 고리 탄소원자, 5 내지 11개의 고리 탄소원자, 5 내지 10개의 고리 탄소원자, 5 내지 9개의 고리 탄소원자, 5 내지 8개의 고리 탄소원자, 5 내지 7개의 고리 탄소원자, 5 내지 6개의 고리 탄소원자를 포함한다. 융합 사이클릴의 비제한적인 예로는 2,3-디하이드로인데닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프틸, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프틸, 8,9-디하이드로-7H-벤조사이클로헵텐-6-일, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조사이클로헵테닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-벤조사이클로옥테닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 융합 사이클릴은 임의로 치환될 수 있다.

[0086] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “브리지 사이클릴” 또는 “브리지 고리”는 다중(예를 들어, 2개, 3개 또는 그 이상) 고리로 구성되고 여기서 적어도 2개의 고리는 서로 공유하는 3개 또는 그 이상의 탄소원자(상기 적어도 2개의 고리가 적어도 하나의 원자를 포함하는 브리지를 통해 2개의 교두보 원자를 이격함)에 의해 서로 결합된 사이클로하이드로카르빌인 고리계를 지칭한다. 일부 실시 형태에 있어서, 브리지 사이클릴은 8 내지 12개의 고리 탄소원자, 8 내지 11개의 고리 탄소원자, 8 내지 10개의 고리 탄소원자, 8 내지 9개의 고리 탄소원자를 포함한다. 브리지 사이클릴의 비제한적인 예로는 비사이클로[1.1.1]펜테닐, 비사이클로[2.2.1]헵테닐, 비사이클로[2.2.1]헵틸, 비사이클로[3.1.1]헵틸, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 비사이클로[3.2.1]옥틸, 비사이클로[3.2.1]옥테닐, 비사이클로[3.3.1]노닐, 비사이클로[3.3.3]운데실, 아다만틸 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 브리지 사이클릴은 임의로 치환될 수 있다.

[0087] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “헤테로사이클릴” 또는 “헤테로 고리”는 탄소원자(예를 들어 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 탄소원자) 및 질소, 인, 산소 및 황(바람직하게는 질소, 산소 또는 황)에서 선택되는 헤테로원자(예를 들어 1 내지 6개의 헤테로원자이고, 더 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자임)로 이루어진 안정한 포화 또는 부분 불포화 비방향족 고리형 기 또는 부분을 지칭한다. 일부 실시 형태에 있어서, 헤테로사이클릴은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 고리 형성 원자를 포함할 수 있으며, 예를 들어 3 내지 20개의 고리 형성 원자, 3 내지 19개의 고리 형성 원자, 3 내지 18개의 고리 형성 원자, 3 내지 17개의 고리 형성 원자, 3 내지 16개의 고리 형성 원자, 3 내지 15개의 고리 형성 원자, 4 내지 12개의 고리 형성 원자, 4 내지 10개의 고리 형성 원자, 4 내지 9개의 고리 형성 원자, 4 내지 8개의 고리 형성 원자, 4 내지 7개의 고리 형성 원자, 4 내지 6개의 고리 형성 원자, 4 내지 5개의 고리 형성 원자이다. 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한, 헤테로사이클릴은 단일 고리, 이중 고리, 삼중 융합 고리 또는 다중 고리의 고리계일 수 있으며, 이는 축합/융합 고리계(즉 융합 고리 헤테로사이클릴, 예를 들어 4 내지 9원 융합 고리 헤테로사이클릴), 브리지 고리계(즉 브리지 헤테로사이클릴, 예를 들어 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴) 또는 스피로 고리계(즉 스피로 헤테로사이클릴, 예를 들어 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴)를 포함할 수 있다. 융합 고리 헤테로사이클릴은 다중(예를 들어, 2개, 3개 또는 그 이상) 고리로 구성되고 여기서 적어도 2개의 고리는 서로 공유하는 2개의 인접한 원자에 의해 서로 결합(즉, 상기 적어도 2개의 고리가 하나의 공유 결합을 공유하여 교두보 원자가 직접 연결됨)된 헤테로사이클릴인 고리계를 지칭하며, 바람직하게는 이중 고리 융합 고리 헤테로사이클릴이다. 브리지 헤테로사이클릴은 다중(예를 들어, 2개, 3개 또는 그 이상) 고리로 구성되고 여기서 적어도 2개의 고리는 서로 공유하는 3개 또는 그 이상의 원자(상기 적어도 2개의 고리가 적어도 하나의 원자를 포함하는 브리지를 통해 2개의 교두보 원자를 이격함)에 의해 서로 결합된 헤테로사이클릴인 고리계를 지칭한다. 스피로 헤테로사이클릴은 다중(예를 들어, 2개, 3개 또는 그 이상) 고리로 구성되고 여기서 적어도 2개의 고리는 서로 공유하는 탄소원자에 의해 서로 결합된 헤테로사이클릴인 고리계를 지칭한다. 헤테로사이클릴의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소원자는 임의로 4차 암모늄화될 수 있다. 헤테로사이클릴은 탄소원자 또는 헤테로원자를 통해 또한 단일 결합을 통해 분자의 나머지

부분에 연결될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 헤테로사이클릴은 탄소 연결, 질소 연결 또는 황 연결될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 헤테로사이클릴은 탄소 연결된다. 일부 실시 형태에 있어서, 헤테로사이클릴은 질소 연결된다. 일부 실시 형태에 있어서, 헤테로사이클릴은 황 연결된다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 헤테로사이클릴은 임의로 치환될 수 있다.

[0088] 헤테로사이클릴은 또한 헤테로사이클릴 기가 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화(즉, 방향족) 사이클로하이드로카르빌, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴에 축합되어 있는 기를 포함한다. 축합된 고리를 포함하는 헤테로사이클릴에서, 하나 또는 복수의 고리는 하기에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 축합 헤테로사이클릴의 예로는 페닐 축합된 헤테로사이클릴 또는 피리딜 축합된 헤테로사이클릴, 및 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아자인돌리지닐, 프테리디닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌라지닐, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 카르바졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페난트리디닐, 이미다조[1,2-a]피리딜, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딜, [1,2,3]트리아졸로[4,3-a]피리딜 융합된 헤테로사이클릴 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0089] 일부 실시 형태에 있어서, 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 4원 내지 12원, 5원 내지 12원, 6원 내지 10원, 4원 내지 10원 또는 4원 내지 9원 비방향족 단일 고리, 이중 고리, 삼중 융합 고리 또는 다중 고리의 기(융합 고리, 브리지 고리 또는 스피로 고리기를 포함)이며, 예를 들어 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 5원 내지 10원(예를 들어 4원 내지 9원) 비방향족 단일 고리, 이중 고리, 삼중 융합 고리 또는 다중 고리의 기(융합 고리, 브리지 고리 또는 스피로 고리기를 포함)이다. 헤테로사이클릴의 예로는 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 피페리디닐, 티오모르폴리닐, 2,7-디아자-스피로[3.5]노난-7-일, 2-옥사-6-아자-스피로[3.3]헵탄-6-일, 2-옥사-6-아자-스피로[3.4]옥탄-7-일, 8-옥사-2-아자-스피로[4.5]데칸-6-일, 2,5-디아자-비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일, 아제티디닐, 옥사타닐, 티에타닐, 티올라닐, 피라닐, 테트라하이드로피라닐, 티오피라닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥사지닐, 디옥소라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 데카하이드로이소퀴놀리닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 퀴놀리지닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 인돌리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 피라졸리디닐, 프탈이미도, 디옥소티오모르폴리닐, 디옥소티올라닐, 디옥소티에타닐, 티아닐, 디옥소티아닐, 티오모르폴리닐, 1,4-옥소티아닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0090] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, “아릴” 또는 “아릴 고리”는 6 내지 18개의 탄소원자(예를 들어, 6 내지 14개의 탄소원자 또는 6 내지 10개의 탄소원자이고, 예를 들어 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소원자임)를 갖는 공액 탄화수소 고리계 기 또는 부분을 지칭한다. 아릴은 단일 고리, 이중 고리, 삼중 융합 고리 또는 다중 고리의 고리계일 수 있으며, 또한 상기에 정의된 바와 같은 사이클로하이드로카르빌 또는 헤테로사이클릴과 축합될 수 있다. 다중 고리계의 경우, 비록 모든 고리가 방향족일 수 있지만 하나의 고리만 방향족이면 된다. 아릴의 예로는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 플루오레닐, 2,3-디하이드로-1H-이소인돌릴, 2-벤족사졸리논, 2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온-7-일 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 아릴은 임의로 치환될 수 있다.

[0091] 본 개시에서, 기 또는 다른 기의 일부로서, 용어 “헤테로아릴” 또는 “헤테로아릴 고리”는 고리 내에 탄소원자(예를 들어 1 내지 15개의 탄소원자, 1 내지 14개의 탄소원자, 1 내지 13개의 탄소원자, 1 내지 12개의 탄소원자, 1 내지 11개의 탄소원자, 1 내지 10개의 탄소원자이고, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소원자임) 및 질소, 산소 및 황에서 선택되는 헤테로원자(예를 들어 1 내지 6개의 헤테로원자이고, 더 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자임)를 갖는 공액 고리계 기 또는 부분을 지칭한다. 일부 실시 형태에 있어서, 헤테로아릴은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 고리 형성 원자를 포함할 수 있으며, 예를 들어 5 내지 20개의 고리 형성 원자, 5 내지 19개의 고리 형성 원자, 5 내지 18개의 고리 형성 원자, 5 내지 17개의 고리 형성 원자, 5 내지 16개의 고리 형성 원자, 5 내지 15개의 고리 형성 원자, 5 내지 14개의 고리 형성 원자, 5 내지 13개의 고리 형성 원자, 5 내지 12개의 고리 형성 원자, 5 내지 10개의 고리 형성 원자, 5 내지 9개의 고리 형성 원자, 5 내지 8개의 고리 형성 원자, 5 내지 7개의 고리 형성 원자 또는 5 내지 6개의 고리 형성 원자이다. 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴은 단일 고리, 이중 고리, 삼중 융합 고리 또는 다중 고리의 고리계일 수 있으며, 또한 상기에 정의된 바와 같은 사이클로하이드로카르빌, 아릴 또는 헤테로사이클릴과 축합될 수 있다. 헤테로아릴의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소원자는 임의로 4차 암모늄화될 수 있다. 본 개시의 목적에 있어서, 헤테로아릴은 바람직하게는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 5원 내지 12원 방향족 기이고, 더 바람직하게는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 5원 내지 10원 방향족

기 또는 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 6원 방향족 기이다. 본 명세서에 달리 특별히 규정되지 않는 한, 헤테로아릴은 임의로 치환될 수 있다.

[0092] 헤테로아릴의 예로는 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조모르폴리닐, 벤조이소디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조피라졸릴, 이미다조피리딜, 피리도모르폴리닐, 피라졸로피리딜, 인돌릴, 푸라닐, 피롤릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 피리디노닐, 피리미디노닐, 피리다지노닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인다졸릴, 이소인다졸릴, 퓨리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프타라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페나지닐, 이소티아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 옥트리아졸릴, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 인돌리지닐, o-페난트로리닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티에닐, 나프토피리딜, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다지닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라지닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딜, 이미다조[1,2-a]피리딜, 이미다조[1,2-b]피리다지닐 및 이미다조[1,2-a]피라지닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0093] 본 개시에서, 모든 고리형 기는 모핵 상의 치환기로서 존재할 수 있거나, 그 자체가 사슬형(직쇄 및 분지쇄를 포함) 구조의 일부, 모핵, 또는 모핵의 일부로서 존재할 수 있다.

[0094] 본 개시에서, 용어 "헤테로아릴알킬"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴에 의해 치환된 상기 정의된 알킬을 지칭한다.

[0095] 본 개시에서, "임의로" 또는 "선택적으로"는 후술되는 사건 또는 상황이 발생될 수 있거나 발생되지 않을 수 있음을 의미하며, 또한 이의 기재는 사건 또는 상황이 발생된 경우 및 발생되지 않은 경우를 모두 포함한다.

[0096] 본 개시에서, 용어 "치환된"은 그 앞에 용어 "임의로"(즉 치환되거나 비치환된 것과 동등함)가 있는지 여부에 관계 없이 지정된 기 또는 부분의 하나 또는 복수의 수소가 "적절한 치환기"에 의해 치환되는 것을 지칭한다. 본문에서, 치환기의 수는 치환된 기 및 치환기의 성질에 따라 하나 또는 복수, 즉 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 또는 그 이상일 수 있다. 예를 들어, 에틸의 치환기가 할로겐인 경우, 치환된 기의 구조에 따라 해당 기는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기에 의해 치환될 수 있으며, 예를 들어 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 등 이다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 치환기의 수는 1, 2 또는 3개이다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 치환기의 수는 1 또는 2개이다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 치환기의 수는 1개이다. "치환된" 또는 "에 의해 치환된"은 이러한 치환이 치환 원자의 허용 가능한 원자가에 따라 수행되고 치환으로 인해 안정하거나 화학적으로 실행 가능한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 자발적으로 변형되지 않는 화합물을 생성된다는 암묵적인 조건을 포함하는 것으로 이해된다. 달리 명시되지 않는 한, "임의로 치환된" 기는 해당 기의 각 치환 가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조 중 하나 이상의 위치가 지정된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되는 경우, 해당 치환기는 각 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 당업자는 적절한 경우 치환기 자체가 치환될 수 있음을 이해할 것이다. "비치환된"으로 특별히 명시되지 않는 한, 본문에서 언급된 화학적 부분은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, "아릴" 기 또는 부분에 대한 언급은 비치환된 아릴기 및 치환된 변이체를 암묵적으로 포함한다.

[0097] 본 출원 전체에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 본문에 서술된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 알콕시, 시아노, 하이드록시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로하이드로카르빌(예를 들어 사이클로알킬, 사이클로알케닐 등), 헤테로사이클릴 등을 포함하나 이에 한정되지 않으며; 치환기로서의 이러한 기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬의 알킬, 할로알케닐의 알케닐, 할로알키닐의 알키닐, 알콕시, 모노알킬아미노의 알킬, 디알킬아미노의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로하이드로카르빌 및 헤테로사이클릴 자체도 임의로 치환되고, 예를 들어 이들은 또한 알킬, 할로겐, 할로알킬, 알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로하이드로카르빌 및 헤테로사이클릴에서 선택되는 하나 또는 복수의 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0098] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, C1-C4알콕시카르보닐, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, -NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, C3-C8사이클로하이드로카르빌옥시 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C3-C8사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 6 내지 14원 아릴,

5 내지 10원 헤테로아릴, C3-C8사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시이고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 할로C1-C4알킬에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 하이드록시, 할로겐, C1-C4알콕시, 시아노 및 -$S(O)_2$-C1-C4알킬에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 하이드록시할로겐, 하이드록시, 시아노, -$S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 하이드록시C1-C4알킬, C1-C4알콕시 및 시아노에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 "적절한 치환기"는 F, 하이드록시 및 시아노이다.

[0099] 본문에 사용된 용어 "부분", "구조 부분", "화학 부분", "기" 및 "화학 기"는 분자 내의 특정 단편 또는 작용기를 지칭한다. 화학 부분은 일반적으로 분자에 내장되거나 부착된 화학 물질로 간주된다.

[0100] 당업자는 또한 하기에 서술된 방법에서 중간체 화합물의 작용기가 적절한 보호기에 의해 보호될 필요가 있다는 것을 이해하여야 한다. 이러한 작용기는 하이드록시, 아미노, 아미딘, 구아니딘, 메르캅토 및 카르복실을 포함한다. 적합한 하이드록시 보호기로는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴(예를 들어 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 적합한 아미노, 아미딘 및 구아니딘의 보호기로는 tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 적합한 메르캅토 보호기로는 -C(O)-R^X(여기서 R^X는 알킬, 아릴 또는 아랄킬), p-메톡시벤질, 트리페닐메틸 등을 포함한다. 적합한 카르복실 보호기로는 알킬 에스테르계, 아릴 에스테르계 또는 아랄킬 에스테르계를 포함한다.

[0101] 보호기는 당업자에게 공지된 및 본문에 서술된 표준 기술에 따라 도입 및 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 Greene, T. W. 및 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organi Synthesis, (1999), 4th Ed., Wiley에 자세히 설명되어 있다. 보호기는 또한 중합체 수지일 수 있다.

[0102] 본문에 사용된 "피험자"는 영장류, 랫트, 마우스, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 등과 같은 포유동물, 특히 영장류, 더 구체적으로 인간을 의미한다. 일부 실시 형태에 있어서, "포유동물"은 인간; 실험실 동물, 가정용 애완동물 또는 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼 등 농장 동물과 같은 사육 동물; 및 야생동물 등과 같은 비사육 동물에서 선택된다. 피험자는 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 교모세포종, 흑색종, 신세포암, 외투세포림프종, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 타액선암 등 암이 의심되거나 이러한 질환에 걸릴 위험이 있거나, 탈모증, 여드름, 다모증, 난소 낭종, 다낭성 난소 질환, 성조숙증 사춘기, 척수 및 구근 근육 위축, 연령 관련 황반 변성이 의심되거나 이러한 질환에 걸릴 위험이 있을 수 있다. 당업자는 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 교모세포종, 흑색종, 신세포암, 외투세포림프종, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 타액선암 및 다양한 암에 대한 진단 방법, 및 탈모증, 여드름, 다모증, 난소 낭종, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 구근 근육 위축 또는 연령 관련 황반 변성에 대한 진단 방법, 및 전립선암, 유방암, 난소암, 방광암, 교모세포종, 흑색종, 신세포암, 외투세포림프종, 췌장암, 간세포암, 자궁내막암, 타액선암 등 암의 임상적 특징, 및 탈모증, 여드름, 다모증, 난소낭종, 다낭성 난소 질환, 성조숙증, 척수 및 구근 위축 또는 연령 관련 황반 변성의 임상적 특징에 대해 잘 알고 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 피험자는 상기 질환에 걸린 것으로 확인되거나 진단된다.

[0103] 본문에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 약물의 활성 성분(즉 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물)의 생물학적 활성 또는 특성에 영향을 미치지 않는 물질(예를 들어 담체 또는 희석제)을 지칭하며, 상대적으로 독성이 없고, 즉 해당 물질은 불리한 생물학적 반응을 일으키거나 약학 조성물에 포함된 임의의 성분과 바람직하지 않은 방식으로 상호작용하지 않고 개인에게 투여될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제는 미국 식품의약국(FDA)에서 인간 또는 가축 사용에 허용되는 것으로 승인된 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 향미 강화제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정제, 등장제, 용매 또는 유화제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0104] 용어 "약학 조성물"은 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물과 포유동물(예를 들어 인

간)에게 생물학적(약리학적) 활성 화합물을 전달하기 위한 당업계에 통상적으로 허용되는 매질을 포함하는 제제를 지칭한다. 상기 매질은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 약학 조성물의 목적은 유기체에 대한 투여를 촉진하고 활성 성분의 흡수를 촉진하여 생물학적(약리학적) 활성을 발휘하는 것이다. 일반적으로, 본 개시의 약학 조성물은 0.1중량% 내지 99.5중량%의 약물 활성 성분(즉 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물)을 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시의 약학 조성물은 0.5중량% 내지 90중량%, 예를 들어 1중량%, 1.5중량%, 2중량%, 5중량%, 10중량%, 15중량%, 20중량%, 25중량%, 30중량% 또는 50중량%의 약물 활성 성분을 포함한다.

[0105] 본 개시의 화합물은 다양한 형태 또는 유도체로 존재할 수 있으며, 모든 이러한 형태 또는 유도체는 모두 본 개시의 범위 내에 있다. 이러한 형태 또는 유도체는 예를 들어 호변 이성질체, 입체 이성질체(예를 들어 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체), 라세미 혼합물, 기하 이성질체, 염, 전구약물, 용매화물, 동위체 치환체, 다양한 결정 형태 또는 다형체 및 대사산물(본문에서는 구체적으로 활성 대사물질로 지칭됨)을 포함한다.

[0106] 본 개시에서, 용어 “약학적으로 허용 가능한 염”은 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 및 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염을 포함한다.

[0107] “약학적으로 허용 가능한 산 부가염”은 다른 부작용 없이 유리 염기의 생물학적 효과를 유지할 수 있는 무기산 또는 유기산으로 형성된 염을 지칭한다. 무기산염은 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 질산염, 인산염 등을 포함하나 이에 한정되지 않으며; 유기산염은 포름산염, 아세트산염, 2,2-디클로로아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 프로피온산염, 카프로산염, 옥탄산염, 데카노산염, 운데세노산염, 글리콜산염, 글루콘산염, 젖산염, 세바산염, 아디산염, 글루타르산염, 말론산염, 옥살산염, 말레산염, 숙신산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 구연산염, 팔미산염, 스테아르산염, 올레산염, 신남산염, 라우르산염, 말산염, 글루타민산염, 피로글루타민산염, 아스파라긴산염, 벤조산염, 메실산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 살리실산염, 4-아미노살리실산염, 나프탈렌디술폰산염 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이러한 염은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0108] “약학적으로 허용 가능한 염기 부가염”은 다른 부작용 없이 유리산의 생물학적 효과를 유지할 수 있는 무기염기 또는 유기 염기로 형성된 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 암모늄염, 칼슘염, 마그네슘염, 철염, 아연염, 구리염, 망간염, 알루미늄염 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 무기염은 암모늄염, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 및 마그네슘염이다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차 아민, 2차 아민 및 3차 아민, 천연 치환된 아민계, 고리형 아민계 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한 치환된 아민계, 예를 들어 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디메틸에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클릭헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루코사민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민수지 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 유기 염기로는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인을 포함한다. 이러한 염은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0109] 본문에 사용된 바와 같이, 용어 “전구약물”은 투여 후 약리학적 활성을 갖는 본 개시의 화합물로 대사(즉 체내에서 전환되는)되는 화합물을 지칭한다. 본 개시의 화합물 자체가 위장관에서 흡수되기 어려운 경우, 이를 전구약물로 제조하여 이의 생체이용률을 향상시킬 수 있다. 본 개시의 화합물의 전구약물의 예로는 카르복실을 포함하는 화합물의 단순 에스테르(예를 들어, 당업계에 공지된 방법에 따라 C_{1-4}알코올과 축합하여 수득된 에스테르); 하이드록시를 포함하는 화합물의 에스테르(당업계에 공지된 방법에 따라 C_{1-4}모노카르복실산, C_{3-6}디카르복실산 또는 숙신산 무수물 또는 푸마르산 무수물과 같은 이들의 무수물과 축합하여 수득된 에스테르); 아미노를 포함한 화합물의 이민(예를 들어 당업계에 공지된 방법에 따라 C_{1-4}알데히드 또는 케톤과 축합하여 수득된 이민); 아미노기를 포함한 화합물의 카르바메이트,예를 들어 Leu 등(J. Med. Chem., 42:3623-3628 (1999)) 및 Greenwald 등(J. Med. Chem., 42: 3657-3667(1999))에 설명된 에스테르; 하이드록시를 포함한 화합물의 알데히드 또는 케탈(예를 들어 당업계에 공지된 방법에 따라 클로로메틸 메틸 에테르 또는 클로로메틸 에틸 에테르와 축합하여 수득된 그러한 아세탈)을 포함할 수 있다.

[0110] 본문에 사용된 용어 “용매화물”은 하나 또는 복수의 본 개시의 화합물의 분자 및 하나 이상의 용매 분자를 포함하는 집합체를 지칭한다. 상기 용매는 물일 수 있고, 상기 경우 용매화물은 수화물일 수 있다. 또는, 상기 용

매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 개시의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스키수화물(sesquihydrate), 삼수화물, 사수화물 등을 포함하는 수화물로서 존재할 수 있을 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본 개시의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있고, 다른 경우에 본 개시의 화합물은 단지 무정형 물 또는 물에 일부 불특정 용매를 가한 혼합물만 유지할 수 있다.

[0111] 본문에서, "입체 이성질체"는 동일한 원자로 구성되고 동일한 결합으로 결합되어 있지만 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 개시는 다양한 입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 포괄할 것이다.

[0112] 본 개시의 화합물이 올레핀 이중 결합을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시의 화합물은 E- 및 Z-기하 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0113] "호변 이성질체"는 분자의 한 원자에서 동일한 분자의 다른 한 원자로 양성자가 이동하여 형성된 이성질체를 지칭한다. 본 개시의 화합물의 모든 호변 이성질체 형태는 또한 본 개시의 범위 내에 포함된다.

[0114] 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 또는 복수의 카이랄 탄소원자를 포함할 수 있고, 따라서 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 다른 입체 이성질체 형태를 생성할 수 있다. 각 카이랄 탄소원자는 입체 화학에 기초하여 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있다. 본 개시는 가능한 모든 이성질체, 및 이의 라세미체와 광학적으로 순수한 형태를 포함하도록 의도된다. 본 개시의 화합물의 제조는 라세미체, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체를 원료 또는 중간체로서 선택할 수 있다. 광학 활성 이성질체는 카이랄 신톤 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조하거나, 결정화 및 카이랄 크로마토그래피 등 방법과 같은 통상적인 기술을 사용하여 분리할 수 있다.

[0115] 개별 이성질체를 제조/분리하는 통상적인 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 카이랄 합성, 또는 예를 들어 카이랄 고성능 액체 크로마토그래피를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리를 포함하며, 예를 들어 GeRald Gubitz and Martin G. Schmid (Eds.), ChiRal SepaRations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, ChiRal SepaRations, Annu. Rev. Anal. Chem. 3: 341-63, 2010; Fumiss et al.(eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRaCTICAL ORGANIC CHEMISTRY.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128을 참조할 수 있고, 이의 개시 내용은 그 전체가 인용을 통해 본문에 통합된다.

[0116] 본 개시는 또한 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 모든 적합한 동위체 치환체(또는 동위원소 변이체라고 함)을 포함한다. 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 동위원소 변이체는 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 수를 갖지만 원자 질량이 자연계에서 흔히 발견되는 원자 질량과 상이한 원자로 대체된 것으로 정의된다. 본 개시의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 혼입될 수 있는 동위원소에는 H, C, N 및 O의 동위원소를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl 및 ^{125}I이다. 본 개시에 서술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 동위원소 변이체는 통상적인 기술을 통해 적합한 시약의 적절한 동위원소 변이체를 사용하여 제조될 수 있다.

[0117] 본문에서 특별히 명시하지 않는 한, 각 구조식 또는 기의 물결선은 일반적으로 해당 구조식 또는 기가 화합물의 다른 부분과 연결되는 위치를 나타낸다.

[0118] 본문에 사용된 바와 같이, 용어 "결정형", "결정질 형태" 및 "다형체"는 상호교환적으로 사용할 수 있으며, 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 다른 유도체, 예를 들어 전구약물 또는 대사산물)이 상이한 결정 적층 배열(모두 동일한 원소 조성을 가짐)에서 결정화될 수 있는 결정 구조를 지칭한다. 결정 형태에 따라 일반적으로 X-선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도 경도, 결정 모양, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도가 다르다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 보관 온도 또는 다른 요인으로 인해 결정 형태 중 하나가 지배적일 수 있다. 화합물의 다형체는 상이한 조건에서 결정화를 통해 제조될 수 있다.

[0119] 본문에 사용된 바와 같이, 용어 "대사산물" 및 "활성 대사물질"은 상호교환적으로 사용할 수 있으며, 피험자 체내에서 모체 약물 활성 성분의 대사 과정에서 생성되는 동일하게 약리학적 활성을 갖는 유도체를 지칭하며, 예를 들어 이러한 대사물질은 투여된 화합물 또는 염 또는 전구약물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소적 절단 등에 의해 생성될 수 있다.

[0120] 본문에 사용된 바와 같이, "예방"은 포유동물(바람직하게는 인간)에서, 특히 상기 포유동물이 해당 질병에 걸리기 쉽지만 아직 해당 질병으로 진단되지 않은 경우, 상기 질환 또는 질병의 발생을 예방하는 것, 또는 포유동물(바람직하게는 인간)에서 완치된 질환 또는 질병의 재발을 예방하는 것을 지칭한다.

[0121] 본문에 사용된 바와 같이, “치료”는 우려되는 질환 또는 질병을 앓고 있는 포유동물(바람직하게는 인간)의 우려되는 질환 또는 질병의 치료를 포함하며, (i) 상기 질환 또는 질병을 억제하는 것, 즉 이의 진행을 억제하는 것; (ii) 상기 질환 또는 질병을 완화하는 것, 즉 상기 질환 또는 질병을 가라앉히는 것; 및 (iii) 상기 질환 또는 질병으로 인한 증상을 감소시키는 것, 즉 잠재적인 질환이나 질병을 해결하지 않고 통증을 줄이는 것; 중 하나 또는 복수의 측면을 포함한다.

[0122] “유효량”은 치료적 유효량 또는 예방적 유효량을 지칭한다. “치료 유효량”은 필요한 용량과 필요한 기간 동안 원하는 치료 결과(종양 크기 감소, 수명 증가 또는 기대 수명 증가 등 치료 중인 질환 또는 질병의 하나 또는 복수의 증상을 어느 정도 완화시키는 것)를 구현하기에 효과적인 양을 지칭한다. 화합물의 치료 유효량은 피험자의 질환 상태, 연령, 성별과 체중, 및 피험자에서 원하는 반응을 유도하는 상기 화합물의 능력과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 투여 요법을 조절할 수 있다. 치료 유효량은 또한 상기 화합물의 모든 독성 또는 해로운 효과가 모두 치료적으로 유익한 효과에 의해 초과되는 양이다. “예방 유효량”은 필요한 용량과 필요한 기간 동안 원하는 예방 결과(질환이 발생할 위험이 있는 피험자의 질환 발생을 예방하고, 질환이 완치된 피험자의 질환 재발을 예방하는 것)를 구현하기에 효과적인 양을 지칭한다. 일반적으로, 예방 투여량은 질환의 초기 단계 이전 또는 초기 단계 동안 피험자에게 투여하여 예방 유효량이 치료 유효량보다 적을 수 있도록 한다. 개별 사례에 적합한 유효량은 용량 증량 시험과 같은 기술을 사용하여 결정될 수 있다.

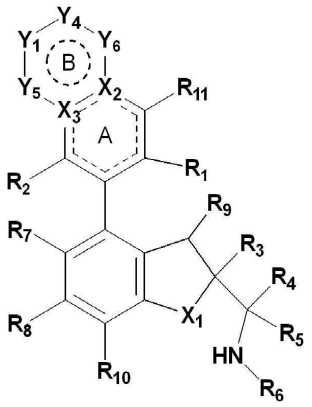
[0123] 본문에 사용된 바와 같이, 용어 “복용”, “투여”, “투약” 등은 생물학적 작용의 필요한 부위로 화합물 또는 약학 조성물을 전달할 수 있는 방법을 지칭한다. 당업계에 잘 알려진 투여 방법은 모두 본 개시에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 경구 투여, 십이지장 투여, 비경구 투여(폐내, 비강내 투여; 척수강내, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 동맥내 주사 또는 주입을 포함), 국소 투여 및 직장 투여를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본문에 서술된 화합물 및 방법에 사용되는 투여 기술은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington’s, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa에서 논의된 것과 같다. 바람직한 실시 형태에 있어서, 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물 또는 이의 약학 조성물을 경구 투여로 투여한다.

[0124] 본문에서, “병용”, “약물 병용”, “병용 투여” 또는 “병용 요법” 등은 하나 이상의 활성 성분을 혼합하거나 조합하여 얻은 약물 치료를 지칭하며, 이는 고정된 및 비고정된 활성 성분의 조합을 포함하고, 두 가지 이상의 상이한 치료 수단의 조합을 더 포함한다. 용어 “고정 조합”은 단일 실체 또는 단일 제형의 형태로 본문에 서술된 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 다른 활성 성분을 환자에게 동시에 투여하는 것을 지칭한다. 용어 “비고정 조합”은 별도의 실체로서 본문에 서술된 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 다른 활성 성분을 환자에게 동시 투여, 공동 투여 또는 가변 간격으로 순차적으로 투여자에게 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여하는 것을 지칭한다. 이는 세 가지 또는 그 이상의 활성 성분을 투여하는 것과 같은 칵테일 요법에도 적용된다.

[0125] 의심의 여지를 없애기 위해, 본 개시에서, 쐐기형 결합으로 그려진 화합물(예를 들어 화합물 67)은 절대 입체화학 구조에 의해 결정된 단일 배열 화합물이다.

[0126] **II. 화합물**

[0127] 일 양태에 있어서, 본 개시는 하기 식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물을 제공하며,



[0128]

[0129] I

[0130] 상기 식에서,

[0131] X_1은 O 및 NR_a에서 선택되고;

[0132] X_2는 C 및 N에서 선택되고;

[0133] X_3은 C 및 N에서 선택되고;

[0134] Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, $-S(O)_2-$, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$, $C(R_{13})$, $-OCH_2-$, $-N(R_{12})CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0135] Y_1 및 Y_4는 독립적으로 결합, O, N, C, S, -S(O)-, -C(O)-, $-S(O)_2-$, CH, CH_2, NH, $C(R_{13})$, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 조건은 Y_1 및 Y_4, Y_1 및 Y_5, Y_4 및 Y_6은 동시에 결합, O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며;

[0136] 또는, Y_1, Y_4 및 Y_6이 $C(R_{13})_2$에서 임의로 선택되는 경우, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 이들이 연결된 C원자와 함께 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴을 형성하여 고리 B와 스피로 고리 구조를 형성할 수 있으며;

[0137] 또는, Y_1 또는 Y_6의 고리 원자는 Y_4의 고리 원자 및 상기 고리 원자에 연결된 치환기와 함께 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴을 형성하여 고리 B와 융합 고리 구조를 형성하고;

[0138] 또는, X_2는 Y_6의 고리 원자와 R_{11}에 연결된 고리 원자 및 상기 고리 원자에 연결된 치환기는 함께 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 치환된 또는 비치환된 5 또는 6원 헤테로아릴을 형성하여 고리 A 및 고리 B와 삼중 융합 고리 구조를 형성하며;

[0139] 고리 B는 5, 6 또는 7원 헤테로 고리, 벤젠 고리 또는 5, 6 또는 7원 헤테로아릴 고리이고, 고리 B는 하나 또는 복수의 비고리형 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 임의로 치환될 수 있는 것 외에, 또한 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0140] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0141] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

[0142] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0143] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고;

[0144] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0145] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며;

[0146] R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

[0147] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

[0148] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0149] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되고;

[0150] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

[0151] 고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{12}는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0152] 고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{13}은 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 C6-14아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되거나, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하며;

[0153] R_{13} 또는 R_{12}가 고리 형성에 관여한 후 이의 고리 원자는 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자에 의해 임의로 치환될 수 있고,

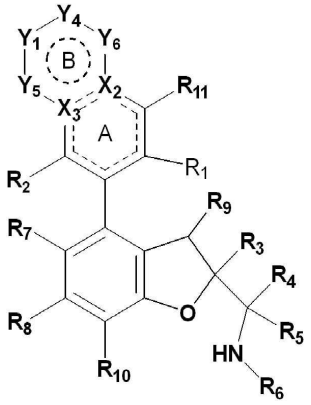
[0154] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-S(O)2- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고;

[0155] R_a는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고,

[0156] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

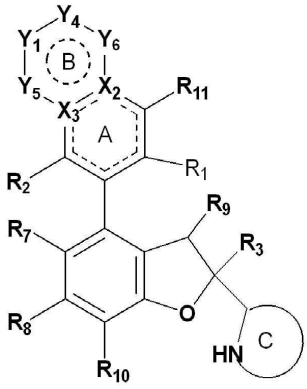
[0157] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 할로C1-C4알킬에서 선택된다.

[0158] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 I의 화합물은 하기 식 Ia로 표시되는 구조를 가진다.

[0159] 

[0160] Ia

[0161] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 I의 화합물은 하기 식 Ib로 표시되는 구조를 가지며,

[0162] 

[0163] Ib

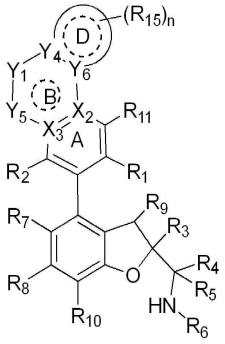
[0164] 상기 식에서,

[0165] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

[0166] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 A는 벤젠 고리 또는 6원 헤테로아릴 고리이다.

[0167] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 A는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리이다.

[0168] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 I의 화합물은 하기 식 IIa로 표시되는 구조를 가지며,

[0169] 

[0170] IIa

[0171] 상기 식에서,

[0172] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0173] Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0174] 고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0175] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0176] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0177] 일부 실시 형태에 있어서, X_2는 C 및 N에서 선택되고;

[0178] X_3은 C 및 N에서 선택되고;

[0179] Y_1은 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

[0180] Y_5는 O, S, N, CH_2, CH, NH, $-N(CH_3)-$, $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$에서 선택되고;

[0181] Y_4는 C, CH 또는 N에서 선택되고;

[0182] Y_6은 C, CH 또는 N에서 선택되고;

[0183] R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0184] n은 0 또는 1이고;

[0185] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0186] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0187] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

[0188] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

[0189] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0190] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0191] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0192] R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0193] R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0194] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0195] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

[0196] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0197] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

[0198] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NHCH_3$에서 선택되고;R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

[0199] R_3은 페닐이고;

[0200] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

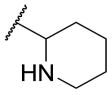
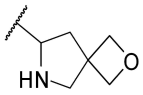
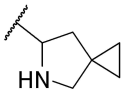
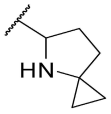
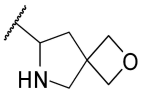
[0201] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0202] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각

독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0203] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0204] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

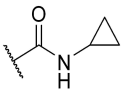
[0205] , , , ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

[0206] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

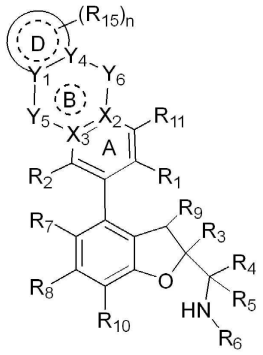
[0207] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

[0208] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

[0209] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택된다.

[0210] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택된다.

[0211] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 I의 화합물은 하기 식 IIb로 표시되는 구조를 가지며,

[0212] 

[0213] IIb

[0214] 상기 식에서,

[0215] Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0216] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0217] 고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0218] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원

사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0219] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0220] 일부 실시 형태에 있어서, X_2 및 X_3은 C이고;

[0221] Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0222] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0223] Y_5는 결합, O, S, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(O)-, N, NH, -$N(CH_3)$-, CH_2, -$CH(CH_3)$-, -OCH_2-, -$NHCH_2$-, -$N(CH_3)CH_2$- 및 -CH_2CH_2-에서 선택되고;

[0224] Y_6은 결합, O, S, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -C(O)-, N, CH_2, CH, NH, -$N(CH_3)$-, -OCH_2-, -$NHCH_2$-, -$N(CH_3)CH_2$- 및 -CH_2CH_2-에서 선택되고; 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0225] R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0226] n은 0 또는 1이고;

[0227] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0228] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0229] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

[0230] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

[0231] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0232] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0233] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0234] R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0235] R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0236] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0237] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

[0238] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0239] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NHCH_3$에서 선택되고;

[0240] R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

[0241] R_3은 페닐이고;

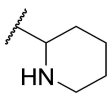
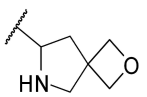
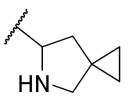
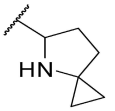
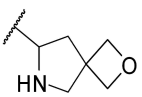
[0242] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0243] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0244] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0245] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0246] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

[0247] , , , ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

[0248] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

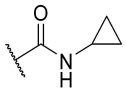
[0249] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

[0250] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

[0251] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택된다.

[0252] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 D는 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 8원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴 및 5 내지 8원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며, R_{15}는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된

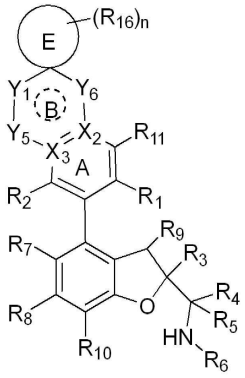
C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0253] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택된다.

[0254] 일부 실시 형태에 있어서, R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; n은 0 또는 1이다.

[0255] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

[0256] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 I의 화합물은 하기 식 IIc로 표시되는 구조를 가지며,

[0257] 

[0258] IIc

[0259] 상기 식에서,

[0260] 고리 E는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 9원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0261] R_{16}은 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고; 바람직하게는, 상기 C1-C4알킬, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0262] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0263] 일부 실시 형태에 있어서, X_2 및 X_3은 C이고;

[0264] Y_1은 O 또는 CH_2에서 선택되고;

[0265] Y_5는 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

[0266] Y_6은 결합, O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택되고;

[0267] R_{16}은 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0268] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0269] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0270] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

[0271] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

[0272] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0273] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0274] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0275] R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0276] R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0277] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0278] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

[0279] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0280] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NHCH_3$에서 선택되고;

[0281] R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

[0282] R_3은 페닐이고;

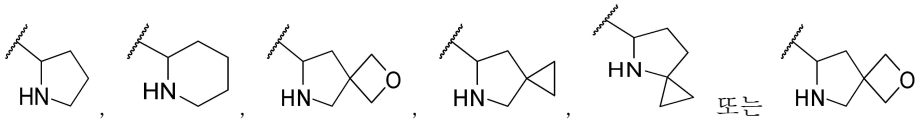
[0283] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0284] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0285] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0286] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0287] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

[0288] , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

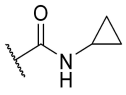
[0289] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

[0290] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

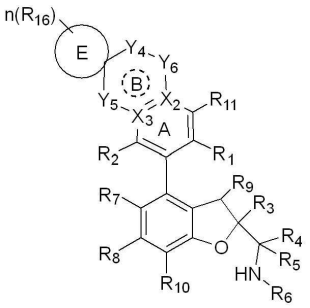
[0291] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

[0292] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택된다.

[0293] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

[0294] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및 에서 선택된다.

[0295] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 I의 화합물은 하기 식 IId로 표시되는 구조를 가지며,

[0296] 

[0297] IId

[0298] 상기 식에서,

[0299] 고리 E는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 9원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0300] R_{16}은 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며,

[0301] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0302] 일부 실시 형태에 있어서, X_2 및 X_3은 C이고;

[0303] Y_4는 O 또는 CH_2에서 선택되고;

[0304] Y_5는 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

[0305] Y_6은 결합, O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택되고;

[0306] R_{16}은 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0307] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0308] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0309] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

[0310] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

[0311] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0312] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0313] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0314] R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0315] R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0316] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0317] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

[0318] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0319] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NHCH_3$에서 선택되고;

[0320] R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

[0321] R_3은 페닐이고;

[0322] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

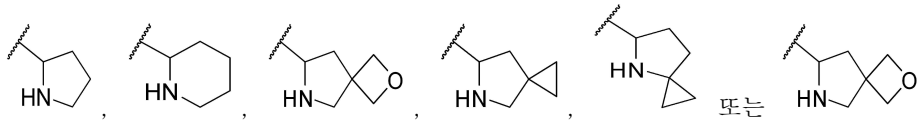
[0323] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각

독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0324] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0325] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0326] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

[0327] 

, 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

[0328] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

[0329] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

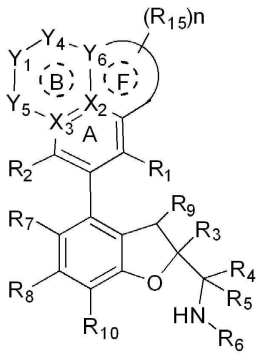
[0330] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

[0331] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택된다.

[0332] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 E는 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며; R_{16}은 H, 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시 및 아세틸에서 선택되고; n은 0 또는 1이다.

[0333] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 E는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 옥세타닐, 옥솔라닐, 테트라하이드로피라닐, 아제티디닐, 아졸리디닐 또는 피페리디닐이고; R_{16}은 H, 불소, 메틸, 에틸, 하이드록시 및 아세틸에서 선택되고; n은 0 또는 1이다.

[0334] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 I의 화합물은 하기 식 IIe로 표시되는 구조를 가지며,

[0335] 

[0336] IIe

[0337] 상기 식에서,

[0338] X_2는 C이고,

[0339] Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0340] 고리 F는 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0341] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 또한

[0342] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0343] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 F는 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며; 및/또는 R_{15}는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고, 또한 n은 0, 1 또는 2이다.

[0344] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 F는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5원 헤테로아릴은 O 및 N에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며; 및/또는 R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, n은 0 또는 1이다.

[0345] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 F는 피롤릴, 푸라닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴이다.

[0346] 일부 실시 형태에 있어서, Y_1, Y_4 및 Y_5는 독립적으로 O, CH, CH_2, -$CH(CH_3)$-, N, NH 및 -$N(CH_3)$-에서 선택되고;

[0347] 고리 F는 페닐이거나 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며, R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; n은 0 또는 1이고;

[0348] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0349] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0350] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

[0351] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

[0352] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케

닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0353] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0354] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0355] R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0356] R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0357] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0358] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

[0359] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0360] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NHCH_3$에서 선택되고;

[0361] R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

[0362] R_3은 페닐이고;

[0363] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

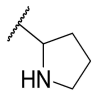
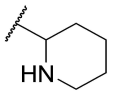
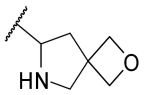
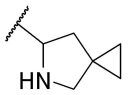
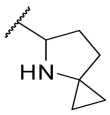
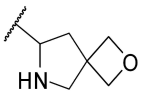
[0364] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0365] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0366] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0367] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는

1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

[0368]  ,  ,  ,  ,  또는  , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

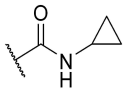
[0369] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

[0370] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

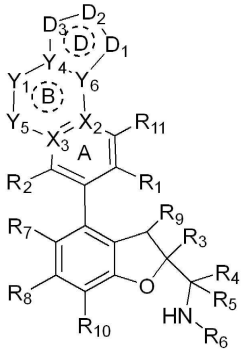
[0371] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

[0372] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택된다.

[0373] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

[0374] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  에서 선택된다.

[0375] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 IIa의 화합물은 하기 식 IIIa로 표시되는 구조를 가지며,

[0376] 

[0377] IIIa

[0378] 상기 식에서,

[0379] D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

[0380] D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N=C(R_f)_b$에서 선택되고,

[0381] D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[0382] 조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

[0383] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0384] 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0385] 각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0386] 또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고; 또한

[0387] 각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0388] 일부 실시 형태에 있어서, X_2는 C 및 N에서 선택되고;

[0389] X_3은 C 및 N에서 선택되고;

[0390] Y_1은 결합, O, NH, -$N(CH_3)$-, CH_2 및 -$CH(CH_3)$-에서 선택되고;

[0391] Y_5는 O, S, N, CH_2, CH, NH, -$N(CH_3)$-, -OCH_2-, -$NHCH_2$-, -$N(CH_3)CH_2$- 및 -CH_2CH_2-에서 선택되고;

[0392] Y_4는 C, CH 또는 N에서 선택되고;

[0393] Y_6은 C, CH 또는 N에서 선택되고;

[0394] D_1은 O, S, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고;

[0395] D_2는 O, S, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고;

[0396] D_3은 O, S, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고;

[0397] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0398] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0399] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

[0400] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

[0401] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0402] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0403] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0404] R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0405] R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0406] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0407] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

[0408] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0409] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NHCH_3$에서 선택되고;

[0410] R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

[0411] R_3은 페닐이고;

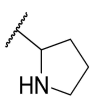
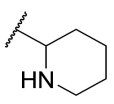
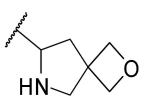
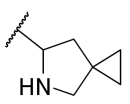
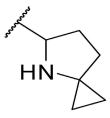
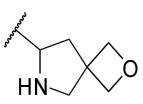
[0412] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0413] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0414] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0415] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2$-NR'R", $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0416] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

[0417] , , , ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합

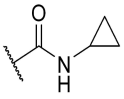
연결 위치를 나타내며;

[0418] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

[0419] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

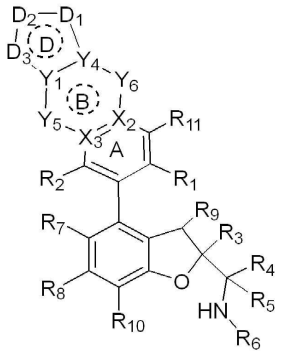
[0420] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

[0421] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 -NH(CH_3)에서 선택된다.

[0422] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)$NHCH_3$ 및  에서 선택된다.

[0423] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

[0424] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 IIb의 화합물은 하기 식 IIIb로 표시되는 구조를 가지며,

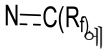


[0425]

[0426] IIIb

[0427] 상기 식에서,

[0428] D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

[0429] D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및  에서 선택되고,

[0430] D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[0431] 조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 -$S(O)_2$-가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

[0432] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0433] 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서

선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0434] 각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0435] 또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고; 또한

[0436] 각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0437] 일부 실시 형태에 있어서, X_2 및 X_3은 C이고;

[0438] Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0439] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0440] Y_5는 결합, O, S, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)-, N, NH, $-N(CH_3)$-, CH, CH_2, $-CH(CH_3)$-, $-OCH_2$-, $-NHCH_2$-, $-N(CH_3)CH_2$- 및 $-CH_2CH_2$-에서 선택되고;

[0441] Y_6은 결합, O, S, -S(O)-, $-S(O)_2$-, -C(O)-, N, CH_2, CH, $-CH(CH_3)$-, NH, $-N(CH_3)$-, $-OCH_2$-, $-NHCH_2$-, $-N(CH_3)CH_2$- 및 $-CH_2CH_2$-에서 선택되고; 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0442] D_1은 O, S, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고;

[0443] D_2는 O, S, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N{=}C(R_f)$에서 선택되고;

[0444] D_3은 O, S, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고;

[0445] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0446] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0447] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

[0448] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

[0449] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0450] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0451] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0452] R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0453] R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0454] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0455] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

[0456] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0457] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NHCH_3$에서 선택되고;

[0458] R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

[0459] R_3은 페닐이고;

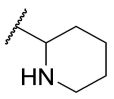
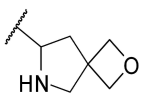
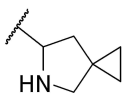
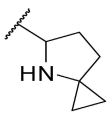
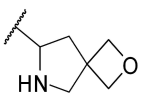
[0460] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0461] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0462] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0463] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0464] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

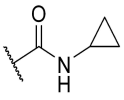
[0465] , , , ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

[0466] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

[0467] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

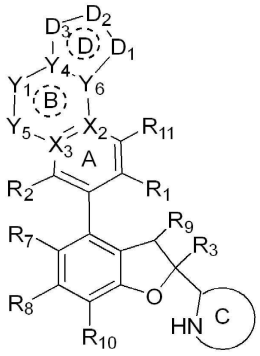
[0468] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고;

[0469] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 -NH(CH_3)에서 선택된다.

[0470] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)$NHCH_3$ 및  에서 선택된다.

[0471] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

[0472] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 IIIa의 화합물은 하기 식 IVa로 표시되는 구조를 가지며,

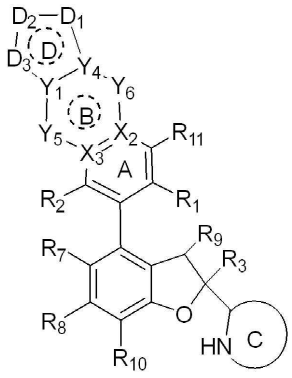
[0473] 

[0474] **IVa**

[0475] 상기 식에서,

[0476] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

[0477] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 IIIb의 화합물은 하기 식 IVb로 표시되는 구조를 가지며,

[0478] 

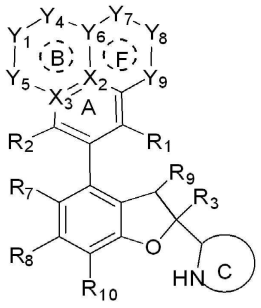
[0479] **IVb**

[0480] 상기 식에서,

[0481] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스

피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

[0482] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 식 IIe의 화합물은 하기 식 IVc로 표시되는 구조를 가지며,

[0483] 

[0484] IVc

[0485] 상기 식에서,

[0486] Y_7, Y_8 및 Y_9는 독립적으로 결합, O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고, 조건은 Y_7, Y_8 및 Y_9 중 최대 하나만 결합이고 Y_7 및 Y_8, Y_8 및 Y_9는 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

[0487] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0488] 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0489] 각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0490] 또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

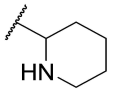
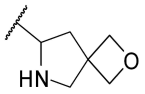
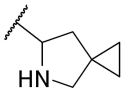
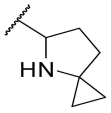
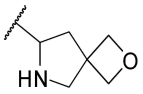
[0491] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기

4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

[0492] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함한다.

[0493] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 C는 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이다.

[0494] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 C는 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기이고,

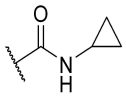
[0495] , , , ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[0496] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 C는 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된  이다.

[0497] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노 및 -C(=O)NR'R"에서 선택되고; 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 할로C1-C4알킬에서 선택된다.

[0498] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노 및 -C(=O)NR'R"에서 선택되고; 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 할로C1-C4알킬에서 선택된다.

[0499] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, -C(=O)NH_2 및 -C(=O)$NHCH_3$에서 선택된다.

[0500] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, -C(=O)NH_2, -C(=O)$NHCH_3$ 및  에서 선택된다.

[0501] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 -C(O)NR'R"이다.

[0502] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 -C(O)NHR'이고; 상기 R'는 H 및 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0503] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 -C(O)NHR'이고; 상기 R'는 H 및 C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

[0504] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 -C(O)NH_2이다.

[0505] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 -C(O)$NHCH_3$이다.

[0506] 일부 실시 형태에 있어서, R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택된다.

[0507] 일부 실시 형태에 있어서, R_2는 H, 할로겐, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택된다.

[0508] 일부 실시 형태에 있어서, R_2는 H, 할로겐, C1-C3알킬 및 C1-C3알콕시에서 선택된다.

[0509] 일부 실시 형태에 있어서, R_2는 H, 할로겐 및 메톡시에서 선택된다.

[0510] 일부 실시 형태에 있어서, R_2는 할로겐이다.

[0511] 일부 실시 형태에 있어서, R_2는 불소 및 염소에서 선택된다.

[0512] 일부 실시 형태에 있어서, R_2는 불소이다.

[0513] 일부 실시 형태에 있어서, R_3은 비치환된 페닐 또는 하이드록시, 할로겐, C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 헤테로아릴에서 선택된다.

[0514] 일부 실시 형태에 있어서, R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴에서 선택된다.

[0515] 일부 실시 형태에 있어서, R_3은 치환된 또는 비치환된 페닐 및 치환된 또는 비치환된 피리딜에서 선택된다.

[0516] 일부 실시 형태에 있어서, R_3은 페닐, 플루오로페닐 또는 피리딜이다.

[0517] 일부 실시 형태에 있어서, R_3은 페닐이다.

[0518] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다.

[0519] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다.

[0520] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C3알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함한다.

[0521] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0522] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 치환된 또는 비치환된 C1-C3알킬에서 선택된다.

[0523] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C3알킬에서 선택된다.

[0524] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 메틸에서 선택된다.

[0525] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 및 R_5는 모두 H이다.

[0526] 일부 실시 형태에 있어서, R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택된다.

[0527] 일부 실시 형태에 있어서, R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R''$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알

킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

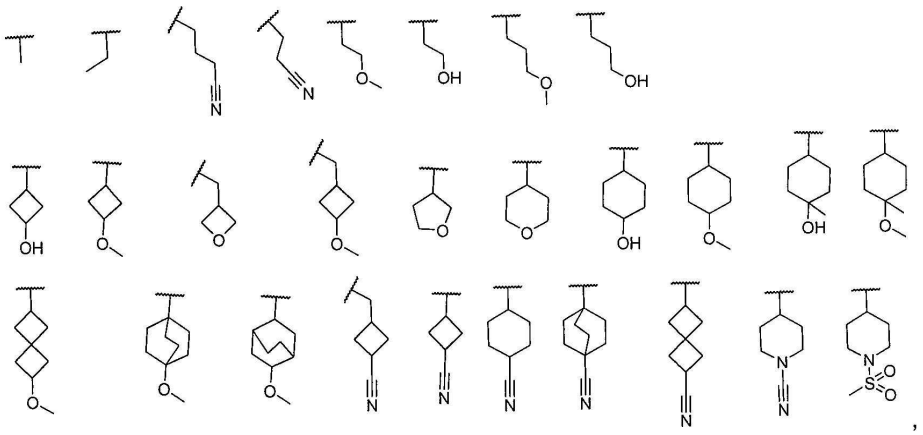
[0528] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", -$S(O)_2$-NR'R", -$S(O)_2$-NH_2, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, -$S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0529] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, -$S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", -$S(O)_2$-NR'R", -$S(O)_2$-NH_2 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0530] 일부 실시 형태에 있어서, R_6은 H; 하이드록시, 할로겐, C1-C4알콕시, 시아노 및 C1-C4알킬-$S(O)_2$-에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬; 할로겐, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌; 할로겐, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴; 및 각각 C1-C4알킬, C1-C4알콕시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 6 내지 12원 스피로 사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴;에서 선택된다.

[0531] 일부 실시 형태에 있어서, R_6은 -L-W-Z이고, 여기서 L은 결합 또는 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬이고; W는 결합, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고; Z는 수소, 할로겐, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시, -$S(O)_2$-C1-C4알킬, -$S(O)_2$-NR'R", -$S(O)_2$-NH_2, 시아노, -C(O)-C1-C4알킬, -O-3-8원 사이클로하이드로카르빌 또는 -NR'-C(O)-C1-C4알킬이며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 또는 C1-C4알킬이다.

[0532] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 -L-W-Z는 하기에서 선택되며,

[0533] 

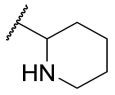
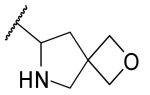
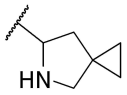
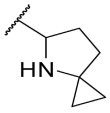
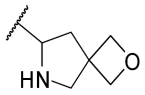
,

[0534] 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[0535] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-

C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0536] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

[0537] , , , ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[0538] 일부 실시 형태에 있어서, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된  를 형성한다.

[0539] 일부 실시 형태에 있어서, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C4알케닐 및 치환된 또는 비치환된 C2-C4알키닐에서 선택된다.

[0540] 일부 실시 형태에 있어서, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C3알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C3할로알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C3알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C4알케닐 및 치환된 또는 비치환된 C2-C4알키닐에서 선택된다.

[0541] 일부 실시 형태에 있어서, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택된다.

[0542] 일부 실시 형태에 있어서, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 불소 및 염소에서 선택된다.

[0543] 일부 실시 형태에 있어서, R_7은 염소이고, R_8은 불소이다.

[0544] 일부 실시 형태에 있어서, R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택된다.

[0545] 일부 실시 형태에 있어서, R_9는 H, C1-C3알킬, C1-C3알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택된다.

[0546] 일부 실시 형태에 있어서, R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택된다.

[0547] 일부 실시 형태에 있어서, R_9는 H이다.

[0548] 일부 실시 형태에 있어서, R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0549] 일부 실시 형태에 있어서, R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C3알킬에서 선택된다.

[0550] 일부 실시 형태에 있어서, R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택된다.

[0551] 일부 실시 형태에 있어서, R_{10}은 H이다.

[0552] 일부 실시 형태에 있어서, R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C3알킬, -NR'R" 및 C1-C3알콕시에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 독립적으로 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0553] 일부 실시 형태에 있어서, R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택된다.

[0554] 일부 실시 형태에 있어서, R_{11}은 H이다.

[0555] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 형성에 관여하지 않은 R_{12}가 존재하는 경우, 이는 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된

또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R" 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0556] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 형성에 관여하지 않은 R_{12}가 존재하는 경우, 이는 각각 독립적으로 H, 아세틸, 프로피오닐, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, 3-5원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되며; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0557] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 형성에 관여하지 않은 R_{13}이 존재하는 경우, 이는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되거나, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하며; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C6알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0558] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 형성에 관여하지 않은 R_{13}이 존재하는 경우, 이는 각각 독립적으로 H, 불소, 염소, C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, C1-C4알콕시, C1-C6알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3-4원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-에서 선택된다.

[0559] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0560] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, 메틸 및 에틸에서 선택된다.

[0561] 일부 실시 형태에 있어서, R_a는 H, 메틸 및 에틸에서 선택된다

[0562] 일부 실시 형태에 있어서, R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이다.

[0563] 일부 실시 형태에 있어서, R_{14}는 H 또는 메틸이다.

[0564] 일부 실시 형태에 있어서, R_{14}는 H이다.

[0565] 일부 실시 형태에 있어서, R_{15}는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0566] 일부 실시 형태에 있어서, R_{15}는 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0567] 일부 실시 형태에 있어서, R_{16}은 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시에서 선택된다.

[0568] 일부 실시 형태에 있어서, R_{16}은 H, 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시 및 아세틸에서 선택된다.

[0569] 일부 실시 형태에 있어서, R_{16}은 H, 하이드록시, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택된다.

[0570] 일부 실시 형태에 있어서, R_{16}은 H, 불소, 메틸, 에틸, 하이드록시 및 아세틸에서 선택된다.

[0571] 일부 실시 형태에 있어서, R_{16}은 H, 하이드록시 또는 메틸이다.

[0572] 일부 실시 형태에 있어서, R_{16}은 H이다.

[0573] 일부 실시 형태에 있어서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0574] 일부 실시 형태에 있어서, n은 0, 1 또는 2이다.

[0575] 일부 실시 형태에 있어서, n은 0 또는 1이다.

[0576] 일부 실시 형태에 있어서, X_1은 O이다.

[0577] 일부 실시 형태에 있어서, X_1은 NH이다.

[0578] 일부 실시 형태에 있어서, X_1은 $N(CH_3)$이다.

[0579] 일부 실시 형태에 있어서, X_2는 C이다.

[0580] 일부 실시 형태에 있어서, X_2는 N이다.

[0581] 일부 실시 형태에 있어서, X_3은 C이다.

[0582] 일부 실시 형태에 있어서, X_3은 N이다.

[0583] 일부 실시 형태에 있어서, Y_5는 O, S, N, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})$, $-OCH_2-$, $-N(R_{12})CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 $N(R_{12})$에서 선택된다.

[0584] 일부 실시 형태에 있어서, Y_5는 결합, O, S, -S(O)-, N, CH_2, CH, -C(O)-, -CH(OH)-, NH, $-N(CH_3)-$, $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$에서 선택된다.

[0585] 일부 실시 형태에 있어서, Y_5는 O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택된다.

[0586] 일부 실시 형태에 있어서, Y_5는 결합, O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택된다.

[0587] 일부 실시 형태에 있어서, Y_5는 결합, O, CH_2, NH, $-N(CH_3)-$ 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택된다.

[0588] 일부 실시 형태에 있어서, Y_5는 O이다.

[0589] 일부 실시 형태에 있어서, Y_5는 CH 또는 CH_2이다.

[0590] 일부 실시 형태에 있어서, Y_5는 NH 또는 N이다.

[0591] 일부 실시 형태에 있어서, Y_6은 O, N, -S(O)-, $-SO_2-$, S, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})$, $-OCH_2-$, $-N(R_{12})CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 및 $N(R_{12})$에서 선택된다.

[0592] 일부 실시 형태에 있어서, Y_6은 결합, O, S, -S(O)-, $-S(O)_2-$, N, CH, -C(O)-, CH_2, NH, $-N(CH_3)-$, $-N(C_2H_4OH)-$, $-N(C(O)CH_3)-$, $-N(C(O)C_2H_5)-$, $-OCH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$에서 선택된다.

[0593] 일부 실시 형태에 있어서, Y_6은 O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택된다.

[0594] 일부 실시 형태에 있어서, Y_6은 결합, O, S, N, CH, CH_2, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택된다.

[0595] 일부 실시 형태에 있어서, Y_1 및 Y_4는 독립적으로 결합, O, N, NH, $-N(CH_3)-$, CH, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고, 또한 Y_1 및 Y_4는 동시에 결합 또는 O가 아니다.

[0596] 일부 실시 형태에 있어서, Y_1은 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택된다.

[0597] 일부 실시 형태에 있어서, Y_1은 O 또는 CH_2에서 선택된다.

[0598] 일부 실시 형태에 있어서,

[0599] Y_1은 결합, O, N, CH, CH_2, NH, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고;

[0600] Y_4는 결합, O, N, CH, CH_2, NH, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고;

[0601] 또한 Y_1 및 Y_4는 동시에 결합 또는 O가 아니다.

[0602] 일부 실시 형태에 있어서,

[0603] Y_1은 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

[0604] Y_4는 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

[0605] 또한 Y_1 및 Y_4는 동시에 결합 또는 O가 아니다.

[0606] 일부 실시 형태에 있어서,

[0607] Y_5는 O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택되고;

[0608] Y_6은O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택되고;

[0609] Y_1은 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

[0610] Y_4는 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

[0611] 또한 Y_1 및 Y_4는 동시에 결합 또는 O가 아니다.

[0612] 일부 실시 형태에 있어서,

[0613] Y_1은 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

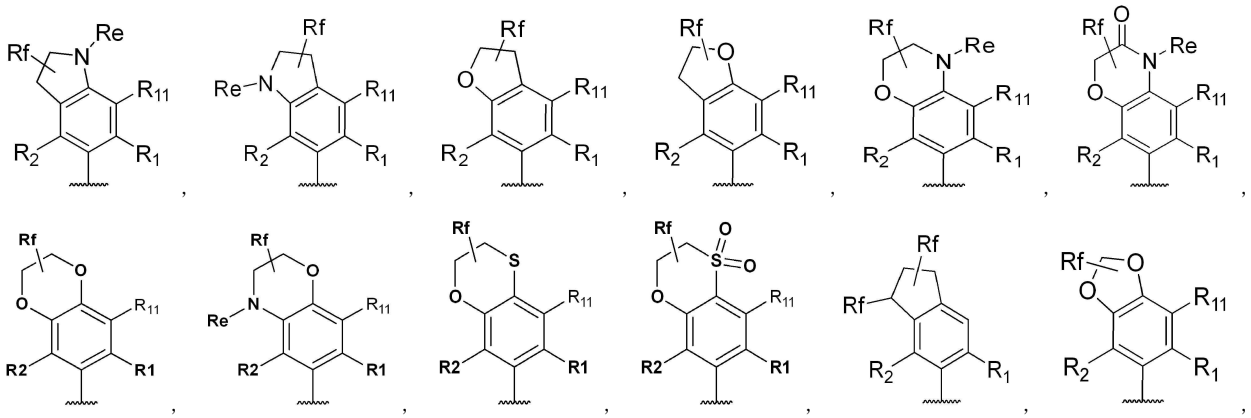
[0614] Y_5는 O, S, N, CH_2, CH, NH 및 $-N(CH_3)-$에서 선택되고;

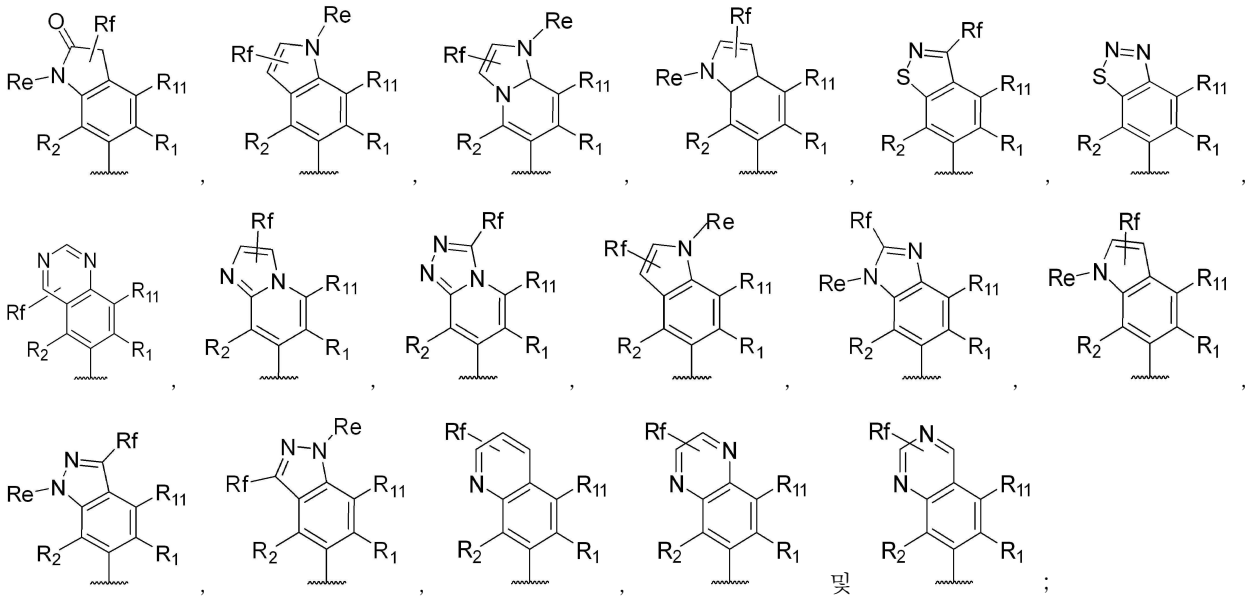
[0615] 또한 Y_1 및 Y_5는 동시에 O가 아니다.

[0616] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 B는 하나 또는 복수의 고리 형성에 관여하지 않은 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 임의로 치환될 수 있는 것 외에, 또한 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

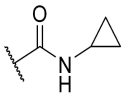
[0617] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 B는 하나 또는 복수의 고리 형성에 관여하지 않은 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 임의로 치환될 수 있는 것 외에, 또한 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C3알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C3알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0618] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 고리 A와 고리 B 및 이들의 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하며,

[0619] 



[0620] 상기 식에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고; R_2는 H 또는 할로겐이고; R_{11}은 H, 하이드록시, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고; R_f는 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4아실은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

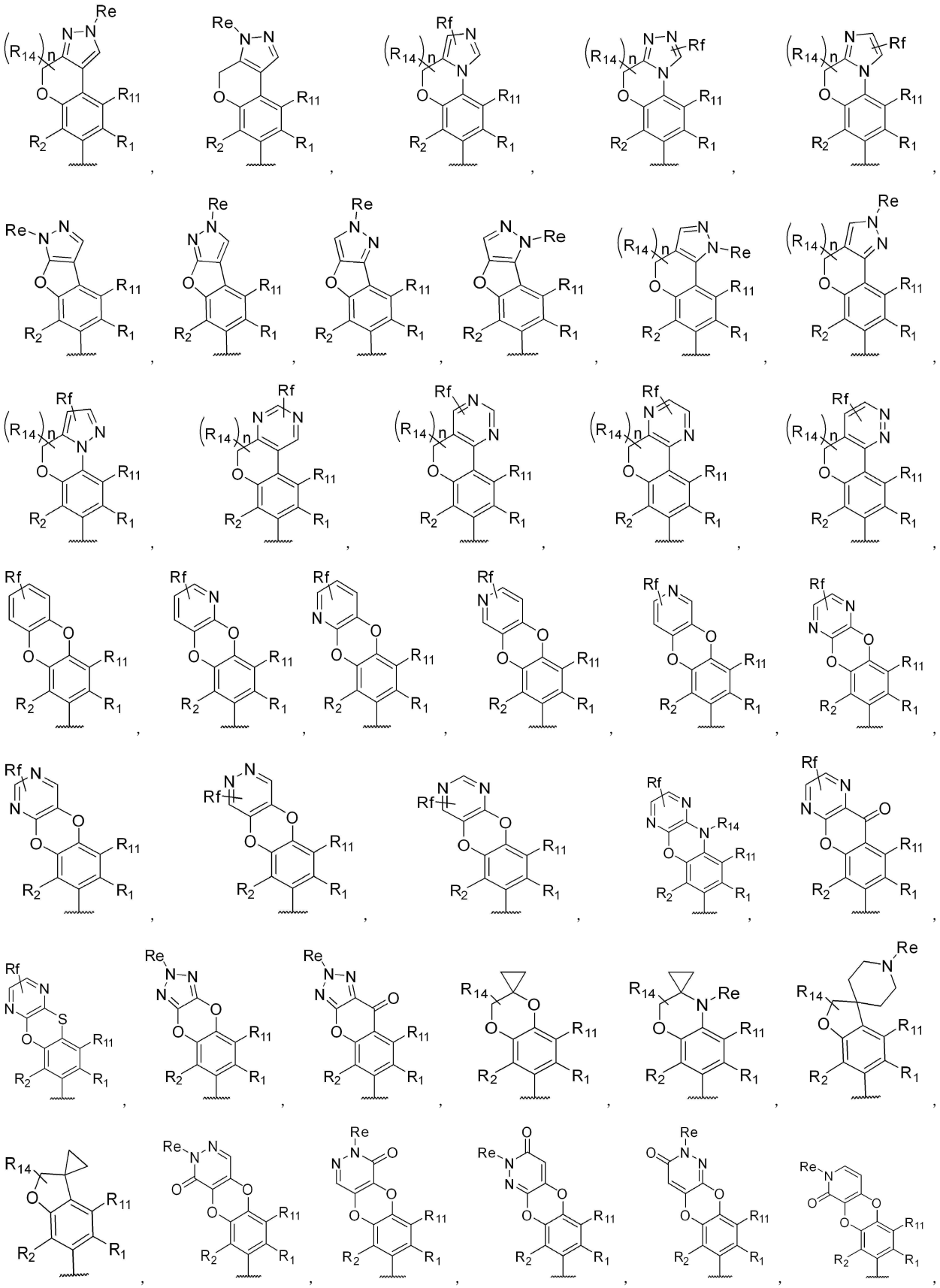
[0621] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{11}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택된다.

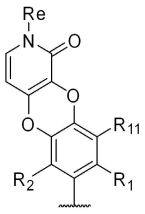
[0622] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{11}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택된다.

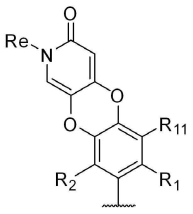
[0623] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 사이클로프로필 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, $-CH_2OH$, 메톡시 및 메틸에서 선택된다.

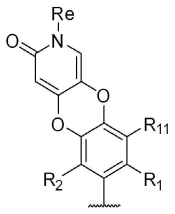
[0624] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 사이클로프로필 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시 및 메틸에서 선택된다.

[0625] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 고리 A와 고리 B 및 이들의 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하며,

[0626] 



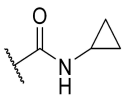
,


및


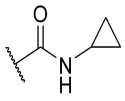
;

[0627] 상기 식에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고; R_2는 H 또는 할로겐이고; R_{11}은 H, 하이드록시, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고; R_f는 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4아실은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[0628] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

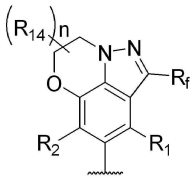
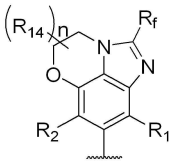
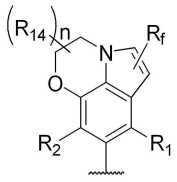
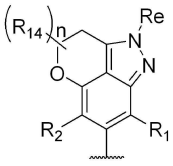
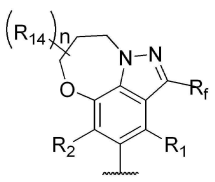
[0629] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{11}은 H이고; R_{14}는 H 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시 또는 메틸이고; R_e는 H, 메틸, 듀테로화메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되며; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택된다.

[0630] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{11}은 H이고; R_{14}는 H 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시 또는 메틸이고; R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되며; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택된다.

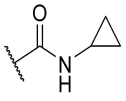
[0631] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H이고; R_{14}는 H이고; R_{16}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 듀테로화메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, 사이클로프로필 및 아세틸에서 선택되며; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, $-CH_2OH$, 메톡시 및 메틸에서 선택된다.

[0632] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H이고; R_{14}는 H이고; R_{16}은 H이고; R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 아세틸에서 선택되며; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시 및 메틸에서 선택된다.

[0633] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 고리 A와 고리 B 및 이들의 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하며,

[0634] , , ,  및 ,

[0635] 상기 식에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고; R_2는 H 또는 할로겐이고; R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고; R_f는 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4아실은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[0636] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ 및  이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{14}는 H 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_e는 H, 메틸, 듀테로화메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되며; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, 메틸, 에틸, $-CH_2OH$, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택된다.

[0637] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고; R_2는 H 또는 F이고; R_{14}는 H 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_e는 H, 메틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되며; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택된다.

[0638] 일부 실시 형태에 있어서, X_2는 C 및 N에서 선택되고;

[0639] X_3은 C 및 N에서 선택되고;

[0640] Y_5 및 Y_6은 독립적으로 O, S, N, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$, $C(R_{13})$, $-OCH_2-$, $-N(R_{12})CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고; Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0641] Y_1은 결합, O, N, CH, CH_2, NH, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고;

[0642] Y_4는 결합, O, N, CH, CH_2, NH, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고;

[0643] 고리 B는 하나 또는 복수의 고리 형성에 관여하지 않은 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 임의로 치환될 수 있는 것 외에, 또한 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0644] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0645] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0646] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고;

[0647] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에

연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며;

[0648] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0649] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0650] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0651] R_9는 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0652] R_{10}은 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0653] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고;

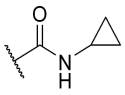
[0654] 고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{12}는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0655] 고리 형성에 관여하지 않은 각 R_{13}은 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고; 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나, 동일한 탄소원자 상의 2개의 R_{13}은 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하며;

[0656] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며;

[0657] 여기서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[0658] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 또한 각각 독립적으로 C3-C6사이클로알킬에서 선택될 수 있다.

[0659] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은  이다.

[0660] 일부 실시 형태에 있어서, X_2는 C 및 N에서 선택되고;

[0661] X_3은 C 및 N에서 선택되고;

[0662] Y_5는 O, S, -S(O)-, -$S(O)_2$-, N, CH_2, CH, -C(O)-, NH 및 -$N(CH_3)$-에서 선택되고;

[0663] Y_6은 O, S, -S(O)-, -$S(O)_2$-, N, CH_2, CH, -C(O)-, NH 및 -$N(CH_3)$-에서 선택되고;

[0664] Y_1은 결합, O, NH, -$N(CH_3)$-, CH_2 및 -$CH(CH_3)$-에서 선택되고;

[0665] Y_4는 결합, O, NH, $-N(CH_3)-$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고;

[0666] 고리 B의 H는 추가로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0667] R_1은 시아노, $-C(O)NH_2$ 및 $-C(O)NHCH_3$에서 선택되고;

[0668] R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고;

[0669] R_3은 페닐이고;

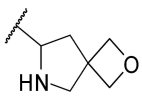
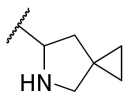
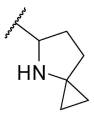
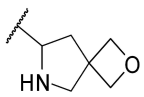
[0670] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0671] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 $S(O)_2$-C1-C4알킬-, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0672] R_6은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 기에 의해 임의로 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 또는

[0673] R_6은 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1, 2 또는 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, 하이드록시, 할로겐, NR'R", $-S(O)_2-NR'R"$, $-S(O)_2-NH_2$ 및 -NR'-C(O)-C1-C4알킬에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0674] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

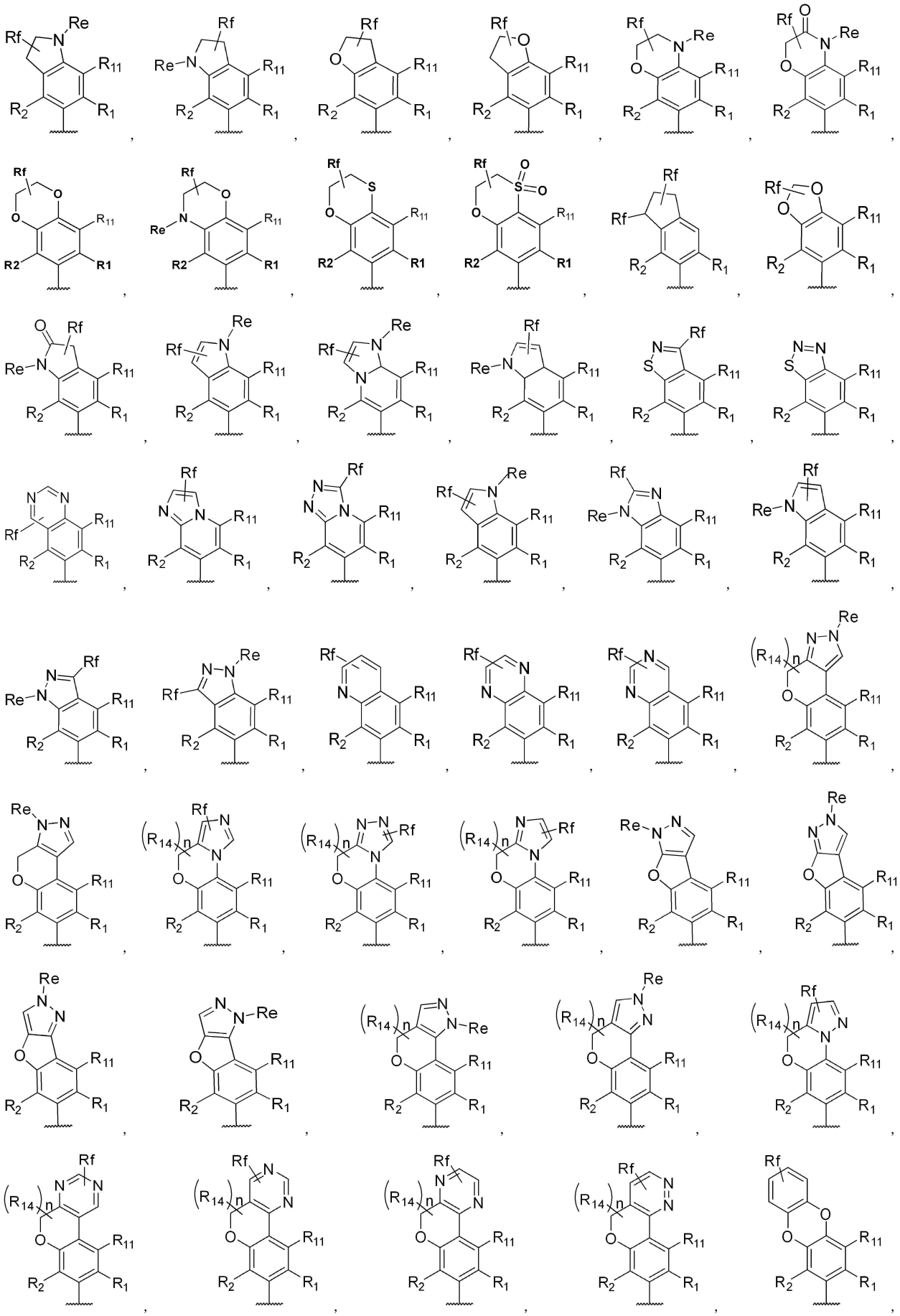
[0675] , , , ,  또는 , 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

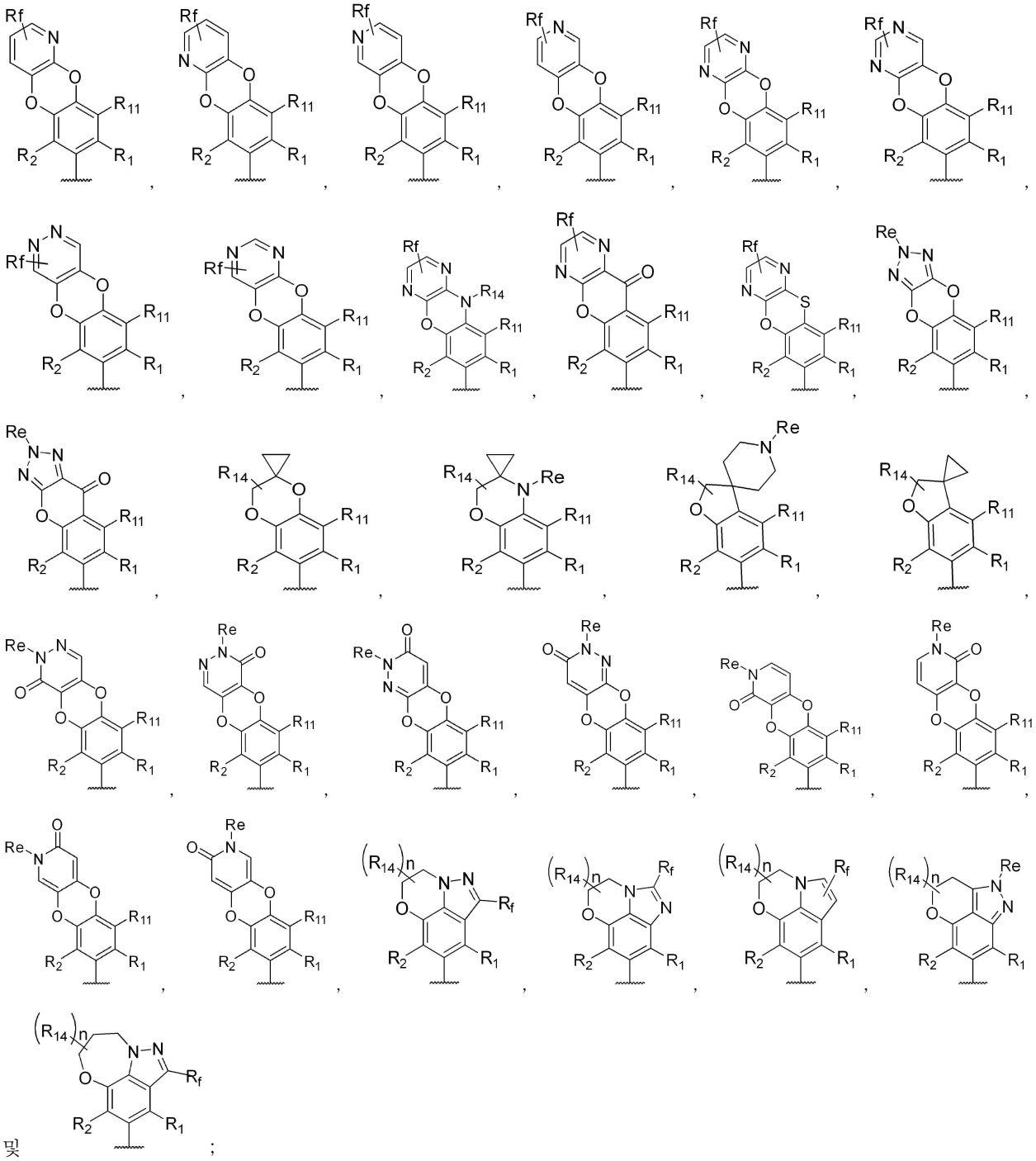
[0676] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

[0677] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

[0678] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택되고; R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NH(CH_3)$에서 선택된다.

[0679] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 A와 고리 B 및 이들의 고리 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하며,

[0680] 



[0681] 상기 식에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고; R_2는 H 또는 할로겐이고; R_{11}은 H, 하이드록시, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고; R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고; R_f는 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 C1-C4아실은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

[0682] X_1은 O이고;

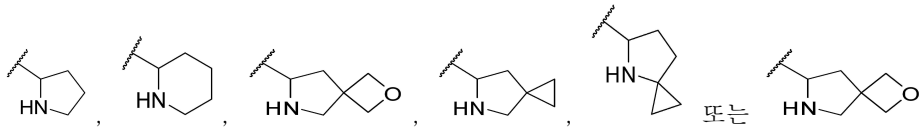
[0683] R_3은 비치환된 페닐 또는 하이드록시, 할로겐, C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐에서 선택되고;

[0684] R_4는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0685] R_5는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0686] R_6은 H; 하이드록시, 할로겐, C1-C4알콕시, 시아노 및 $-S(O)_2$-C1-C4알킬에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬; 할로겐, 하이드록시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌; 할로겐, 하이드록시, 시아노, $-S(O)_2$-C1-C4알킬, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴; 및 각각 C1-C4알킬, C1-C4알콕시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 6 내지 12원 스피로 사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴;에서 선택되고;

[0687] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 하기의 기를 형성하고,

[0688] 

, 상기 식에서 물결선은 결합 연결 위치를 나타내며;

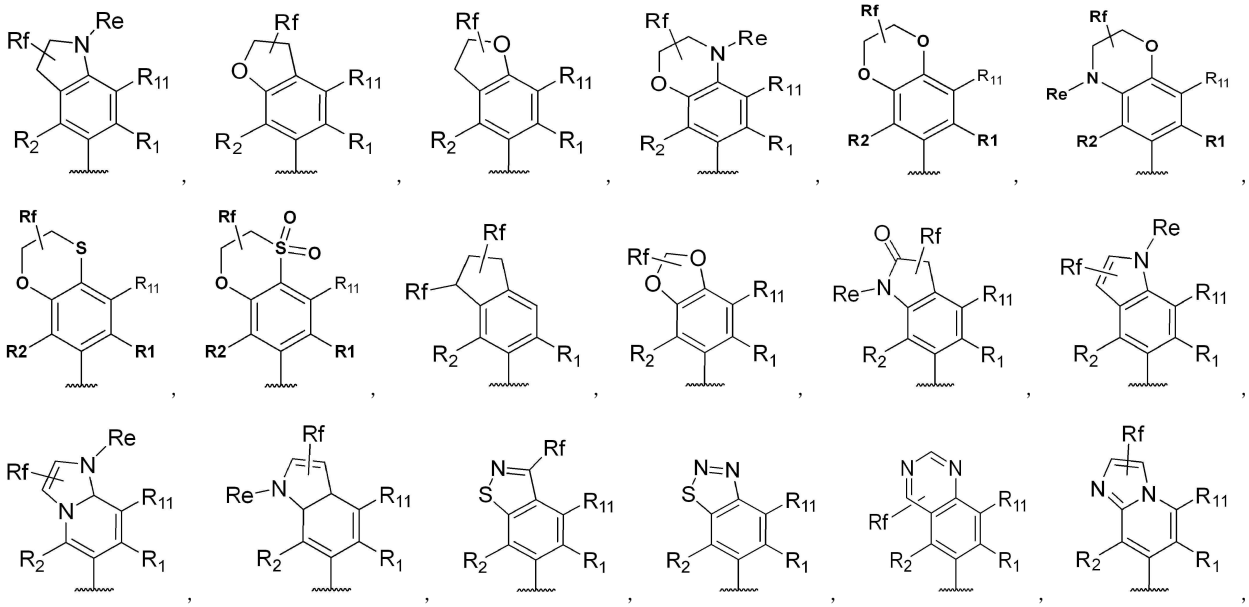
[0689] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고;

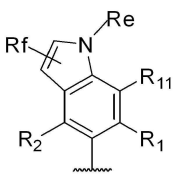
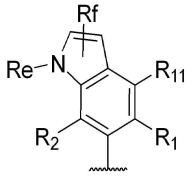
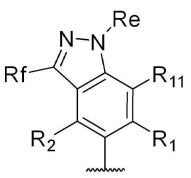
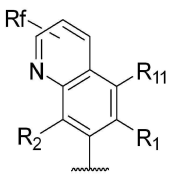
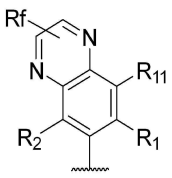
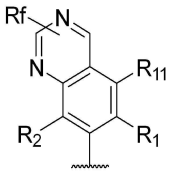
[0690] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고;

[0691] R_{10}은 H, F 및 메틸에서 선택된다.

[0692] 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬 및 C3-C6사이클로알킬에서 선택된다.

[0693] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 A와 고리 B 및 이들의 고리 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하며,

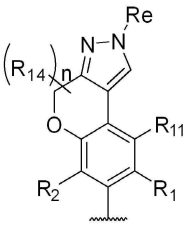
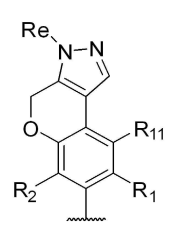
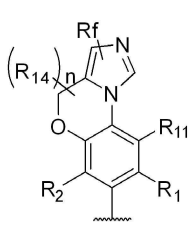
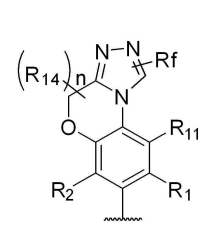
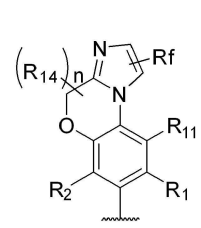
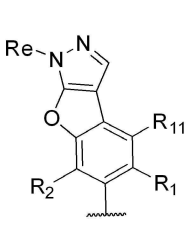
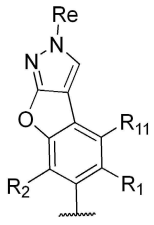
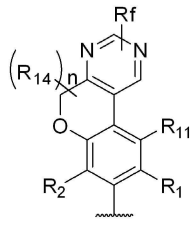
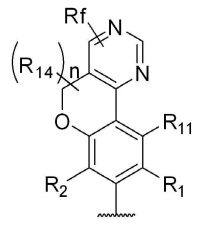
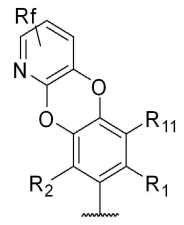
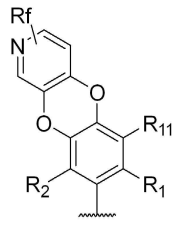
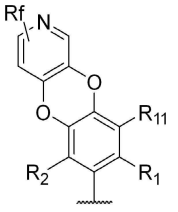
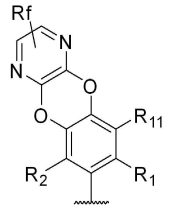
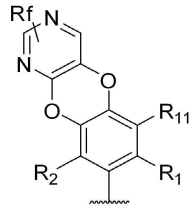
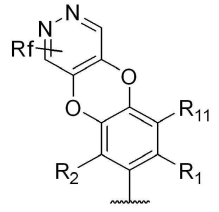
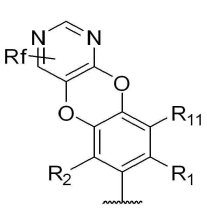
[0694] 

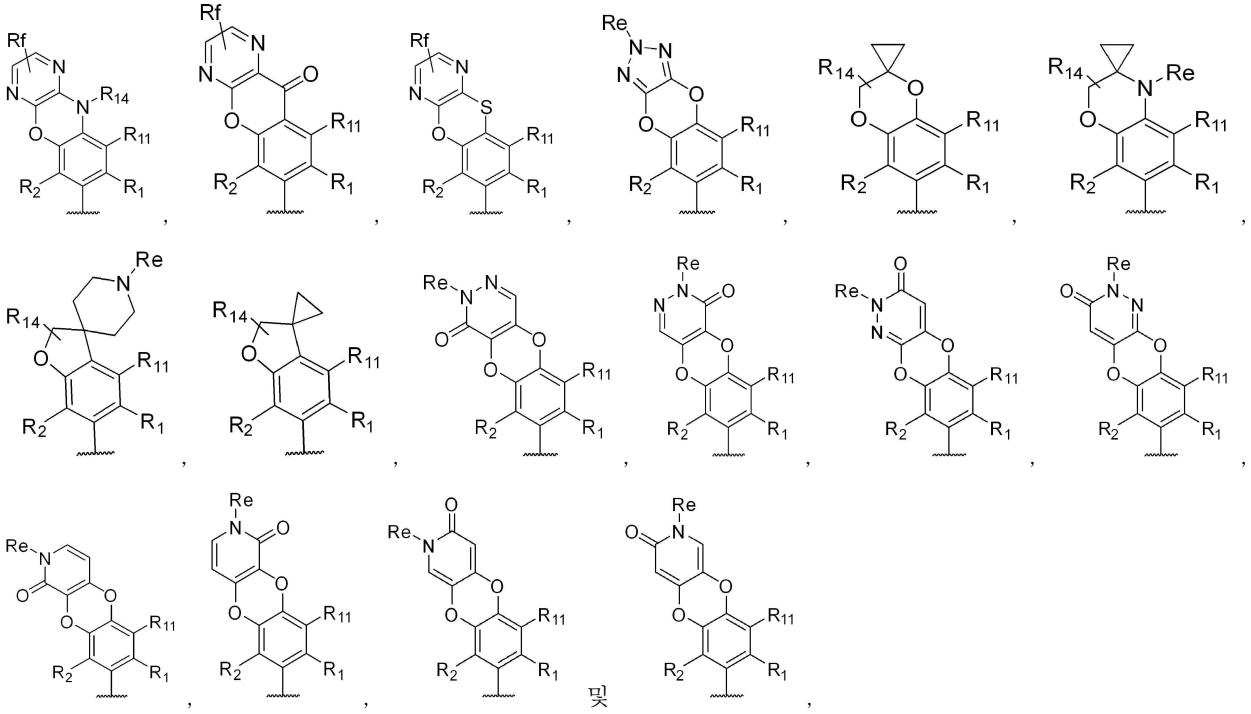

,

,

,

,

및

;

[0695] 상기 식에서, R_1은 -C(O)NR'R"이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H, F 또는 메틸이고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 메톡시, 에톡시, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, C1-C6알킬 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 메틸이고; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다. 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 사이클로프로필이다.

[0696] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 -C(O)NR'R"이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H, F 또는 메틸이고; R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 메톡시, 에톡시, C1-C6알킬 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 메틸에서 선택된다.

[0697] 일부 실시 형태에 있어서, 고리 A와 고리 B 및 이들의 고리 치환기는 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하며,

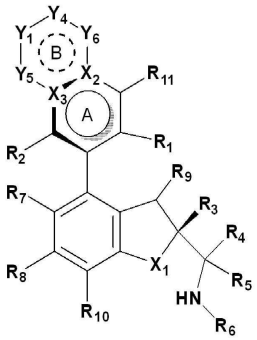
[0698]

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



[0699] 상기 식에서, R_1은 -C(O)NR'R"이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H, F 또는 메틸이고; R_{14}는 H, F 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시 및 메틸에서 선택되고; R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 메톡시, 에톡시, $-CH_2OH$, C1-C6알킬 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 메틸에서 선택되고; 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다. 일부 실시 형태에 있어서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 사이클로프로필이다.

[0700] 일부 실시 형태에 있어서, R_1은 -C(O)NR'R"이고; R_2는 F이고; R_{11}은 H, F 또는 메틸이고; R_{14}는 H, F 또는 메틸이고; n은 0, 1 또는 2이고; R_{16}은 H, 하이드록시 및 메틸에서 선택되고; R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택되고; R_f는 H, F, Cl, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 메톡시, 에톡시, C1-C6알킬 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 메틸에서 선택된다.

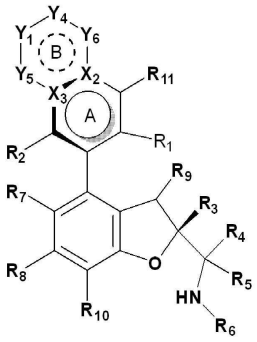
[0701] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택된다.

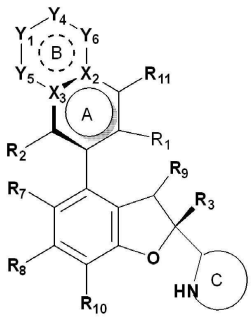


[0702]

[0703] XI

[0704] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,

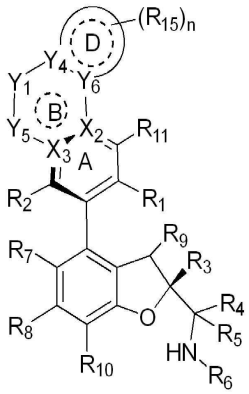
[0705] 



[0706] XIa XIb

[0707] 상기 식에서, 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

[0708] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,

[0709] 

[0710] XIIa

[0711] 상기 식에서,

[0712] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

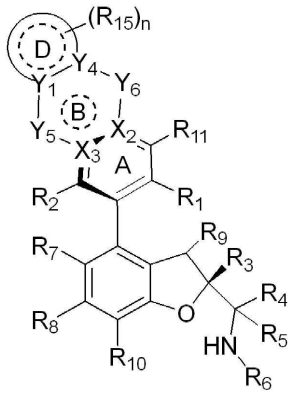
[0713] Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0714] 고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0715] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0716] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0717] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,



[0718]

[0719] XIIb

[0720] 상기 식에서,

[0721] Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

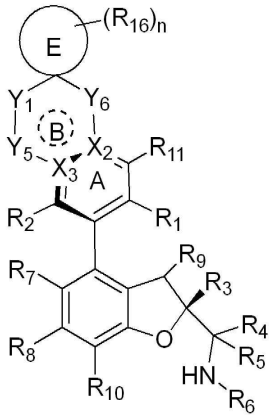
[0722] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0723] 고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0724] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0725] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0726] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,



[0727]

[0728] XIIc

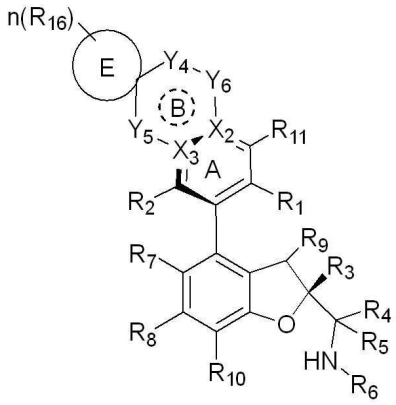
[0729] 상기 식에서,

[0730] 고리 E는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 9원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0731] R_{16}은 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며,

[0732] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0733] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,



[0734]

[0735] XIId

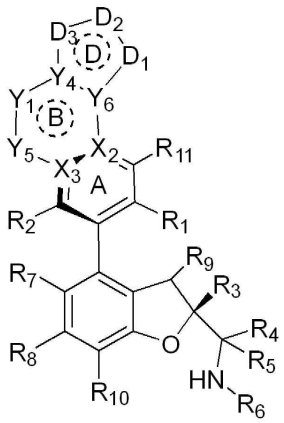
[0736] 상기 식에서,

[0737] 고리 E는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 4 내지 9원 헤테로사이클릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0738] R_{16}은 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4알킬, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며,

[0739] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0740] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,



[0741]

[0742] XIIIa

[0743] 상기 식에서,

[0744] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0745] Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0746] 고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0747] D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

[0748] D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, $N{=}{=}{=}N$ 및 $N{=}{=}C(R_f)_2$에서 선택되고,

[0749] D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[0750] 조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

[0751] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0752] 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

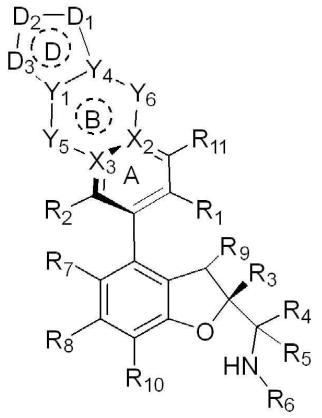
[0753] 각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0754] 또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

[0755] 각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0756] 일부 실시 형태에 있어서, D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, $N{=}{=}{=}N$ 및 $N{=}{=}C(R_f)_2$에서 선택된다.

[0757] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,



[0758]

[0759] XIIIb

[0760] 상기 식에서,

[0761] Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0762] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0763] 고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0764] D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

[0765] D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N{=}C(R_f)_b$에서 선택되고,

[0766] D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[0767] 조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

[0768] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0769] 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0770] 각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6

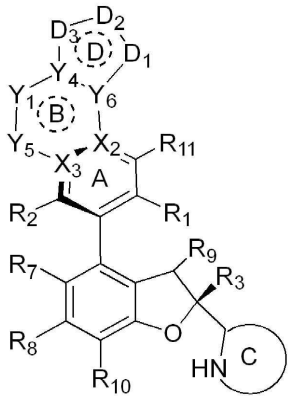
원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0771] 또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

[0772] 각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이다.

[0773] 일부 실시 형태에 있어서, D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, N=N 및 $N=C(R_f)_b$에서 선택된다.

[0774] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,

[0775] 

[0776] **XIVa**

[0777] 상기 식에서,

[0778] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0779] Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0780] 고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0781] D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

[0782] D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N=C(R_f)_b$에서 선택되고,

[0783] D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[0784] 조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2$-가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

[0785] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0786] 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0787] 각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

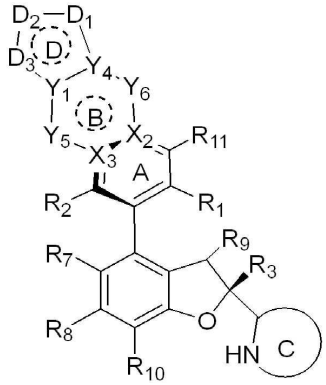
[0788] 또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

[0789] 각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이고;

[0790] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

[0791] 일부 실시 형태에 있어서, 식 XIVa에서, D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, $N{=}N$ 및 $N{=}C(R_f)$에서 선택된다.

[0792] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,

[0793] 

[0794] **XIVb**

[0795] 상기 식에서,

[0796] Y_1은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0797] Y_4는 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0798] 고리 D는 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는

1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0799] D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

[0800] D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, C(O)-NRe, N-NR_e, CR_f-NR_e, N=N 및 $N=C(R_f)$에서 선택되고,

[0801] D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[0802] 조건은 D_1 및 D_2, D_1 및 D_3이 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

[0803] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0804] 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0805] 각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2-$ 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

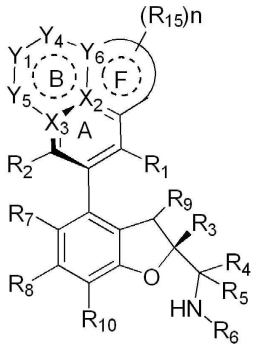
[0806] 또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

[0807] 각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이고, 바람직하게는 1 또는 2이고;

[0808] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

[0809] 일부 실시 형태에 있어서, 식 XIVb에서, D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$, $(CR_fR_g)_p$, N=N 및 $N=C(R_f)$에서 선택된다.

[0810] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,

[0811] 

[0812] XIIe

[0813] 상기 식에서,

[0814] X_2는 C이고,

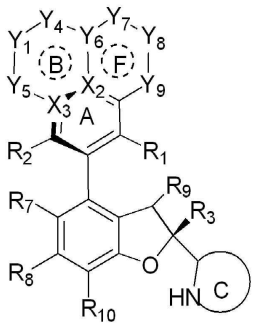
[0815] Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0816] 고리 F는 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0817] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 티오(=S), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 6 내지 10원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0818] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0819] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,

[0820] 

[0821] XIVc

[0822] 상기 식에서,

[0823] X_2는 C이고,

[0824] Y_6은 C, CH 및 N에서 선택되고;

[0825] 고리 F는 5 또는 6원 사이클로하이드로카르빌, 5 또는 6원 헤테로사이클릴, 페닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이

고, 여기서 상기 5 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며,

[0826] Y_7, Y_8 및 Y_9는 독립적으로 결합, O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고, 조건은 Y_7, Y_8 및 Y_9 중 최대 하나만 결합이고, Y_7 및 Y_8, Y_8 및 Y_9는 동시에 O, S, -S(O)- 또는 $-S(O)_2-$가 아니고 원자가 결합 이론을 만족하는 것이며,

[0827] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

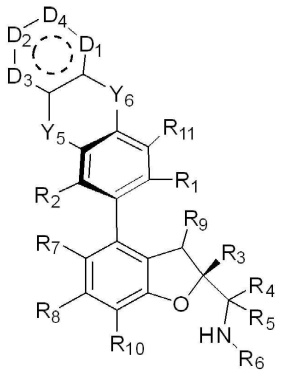
[0828] 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0829] 각 R_g는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 NR'R"-C(O)-에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-는 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0830] 또는 동일한 탄소원자 상의 R_f 및 R_g는 옥소(=O) 또는 티오(=S)를 형성하고;

[0831] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며; 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이다.

[0832] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,



[0833]

[0834] **XVa**

[0835] 상기 식에서,

[0836] D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

[0837] D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

[0838] D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

[0839] D_4는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고; 또한 여기서 D1, D2, D3 및 D4가 위치한 고리는 원자가 결합 이론을 만족하고, 최대 2개의 C(=O) 및 3개의 N 원자를 포함하며;

[0840] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 옥소, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0841] Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, -$S(O)_2$-, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0842] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고;

[0843] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

[0844] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0845] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0846] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0847] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고; 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며;

[0848] R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0849] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0850] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0851] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0852] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

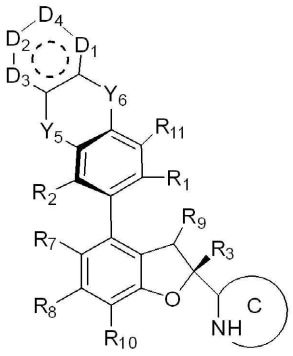
[0853] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-S(O)2- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고;

[0854] 각 p는 독립적으로 1, 2, 3 또는 4이다.

[0855] 일부 실시 형태에 있어서, R_c는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 듀테로화메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택된다.

[0856] 일부 실시 형태에 있어서, XVa에서, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0857] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,

[0858] 

[0859] **XVb**

[0860] 상기 식에서,

[0861] 상기 식에서,

[0862] D_1은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

[0863] D_2는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

[0864] D_3은 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고;

[0865] D_4는 O, S, S(O), $S(O)_2$, N, NR_e, CR_fR_g, CR_f 및 C(=O)에서 선택되고; 또한 여기서 D1, D2, D3 및 D4가 위치한 고리는 원자가 결합 이론을 만족하고, 최대 2개의 C(=O) 및 3개의 N 원자를 포함하며;

[0866] 각 R_e는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 옥소, 치환된 또는 비치환된

C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0867] Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, $-S(O)_2-$, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0868] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

[0869] R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0870] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0871] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0872] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0873] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0874] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-S(O)2- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고;

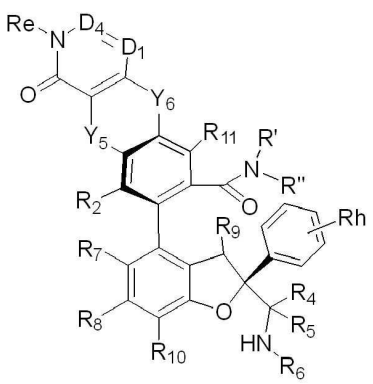
[0875] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며, 고리 C는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이며;

[0876] 각 p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0877] 일부 실시 형태에 있어서, XVb에서, 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0878] 일부 실시 형태에 있어서, R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 듀테로화메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택된다.

[0879] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,

[0880] 

[0881] **XVIa**

[0882] 상기 식에서,

[0883] D_1은 N 및 CR_f에서 선택되고;

[0884] D_4는 N 및 CR_f에서 선택되고, 또한 D1 및 D4는 동시에 N이 아니며;

[0885] R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0886] Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, -$S(O)_2$-, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0887] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

[0888] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0889] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0890] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고; 상기 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며;

[0891] R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0892] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0893] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0894] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

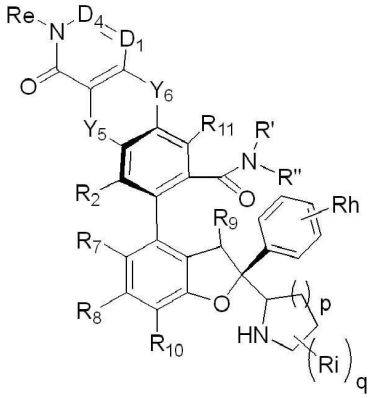
[0895] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0896] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-S(O)2- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고;

[0897] R_h는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택된다.

[0898] 일부 실시 형태에 있어서, R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 듀테로화메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택된다.

[0899] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택되며,



[0900]

[0901] XVIb

[0902] 상기 식에서,

[0903] D_1은 N 및 CR_f에서 선택되고;

[0904] D_4는 N 및 CR_f에서 선택되고, 또한 D1 및 D4는 동시에 N이 아니며;

[0905] R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 각 R_f는 매번 나타날 때마다 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고; 바람직하게는 상기 C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0906] Y_5 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, S, N, -S(O)-, -$S(O)_2$-, C, $CH(R_{13})$, $C(R_{13})_2$ 및 $N(R_{12})$에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며;

[0907] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고;

[0908] R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0909] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0910] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0911] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0912] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0913] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C3-C6사이클로알킬, C1-C4알킬-S(O)2- 및 할로C1-C4알킬에서 선택되고;

[0914] R_h는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

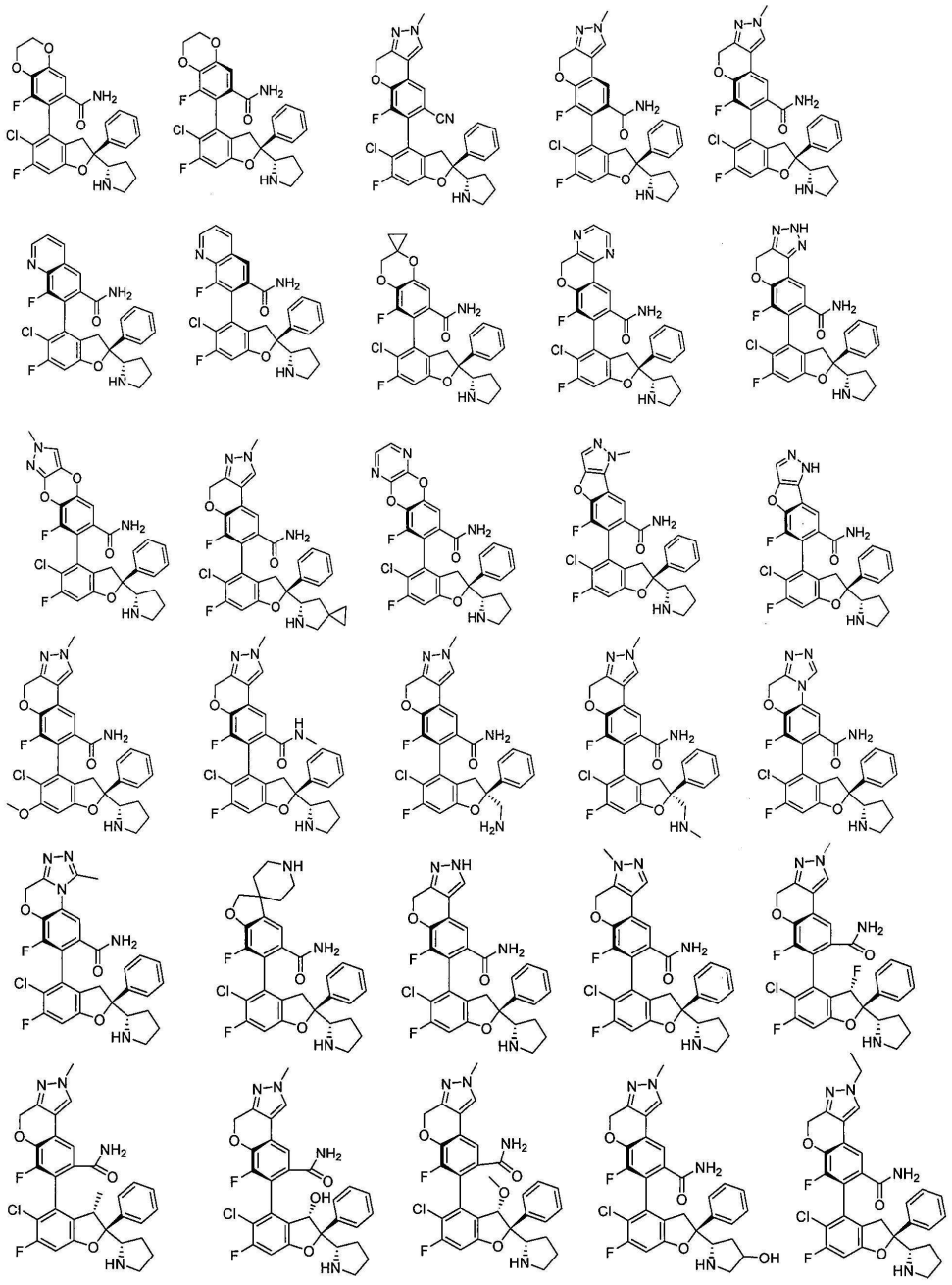
[0915] R_i는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고;

[0916] p는 1, 2 또는 3이다.

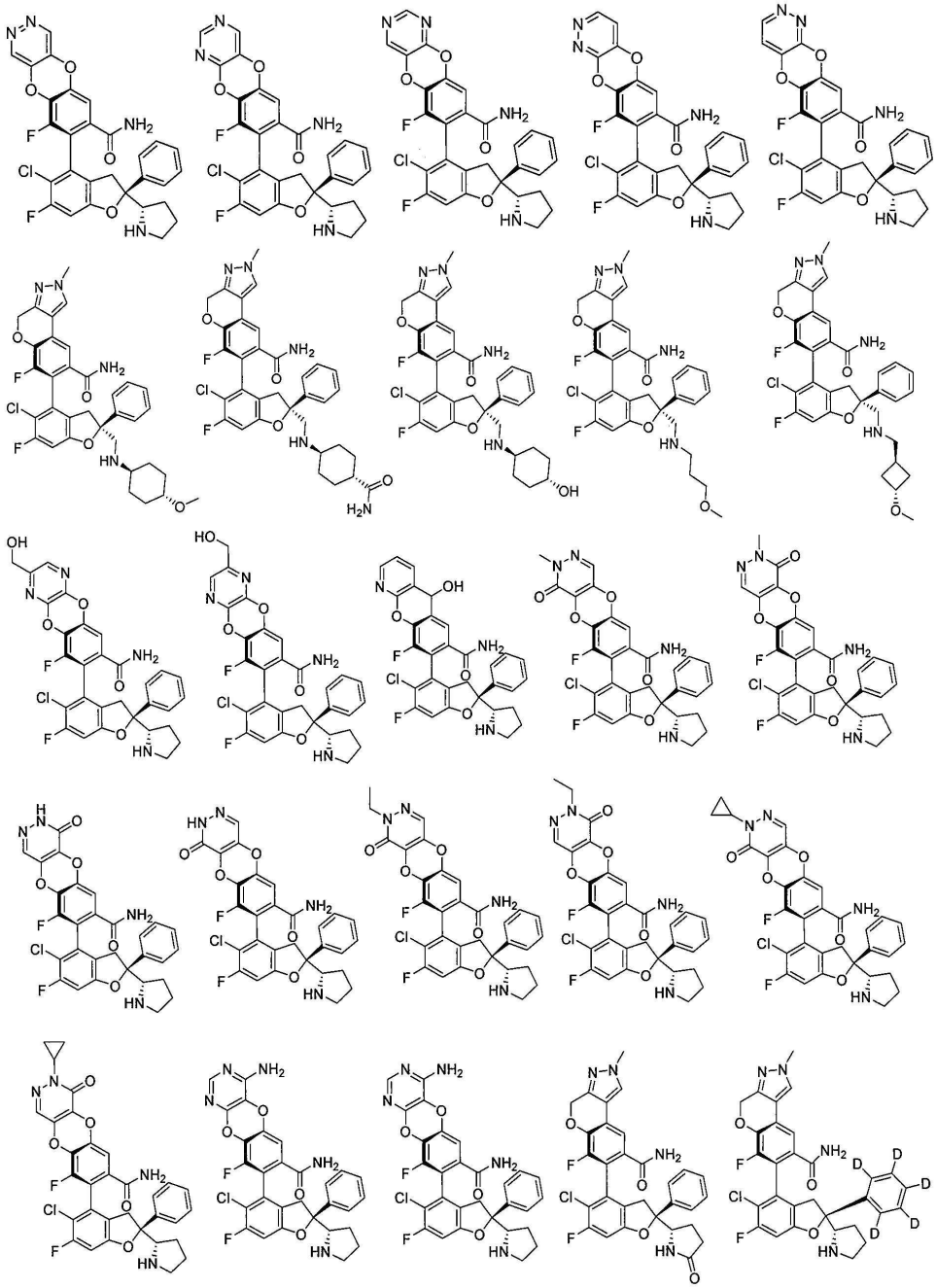
[0917] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0918] 일부 실시 형태에 있어서, R_e는 H, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 듀테로화메틸, 에틸, 플루오로에틸, 디플루오로에틸, 트리플루오로에틸, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 트리플루오로프로필, 옥소사이클로부틸, 1,1-디플루오로사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택된다.

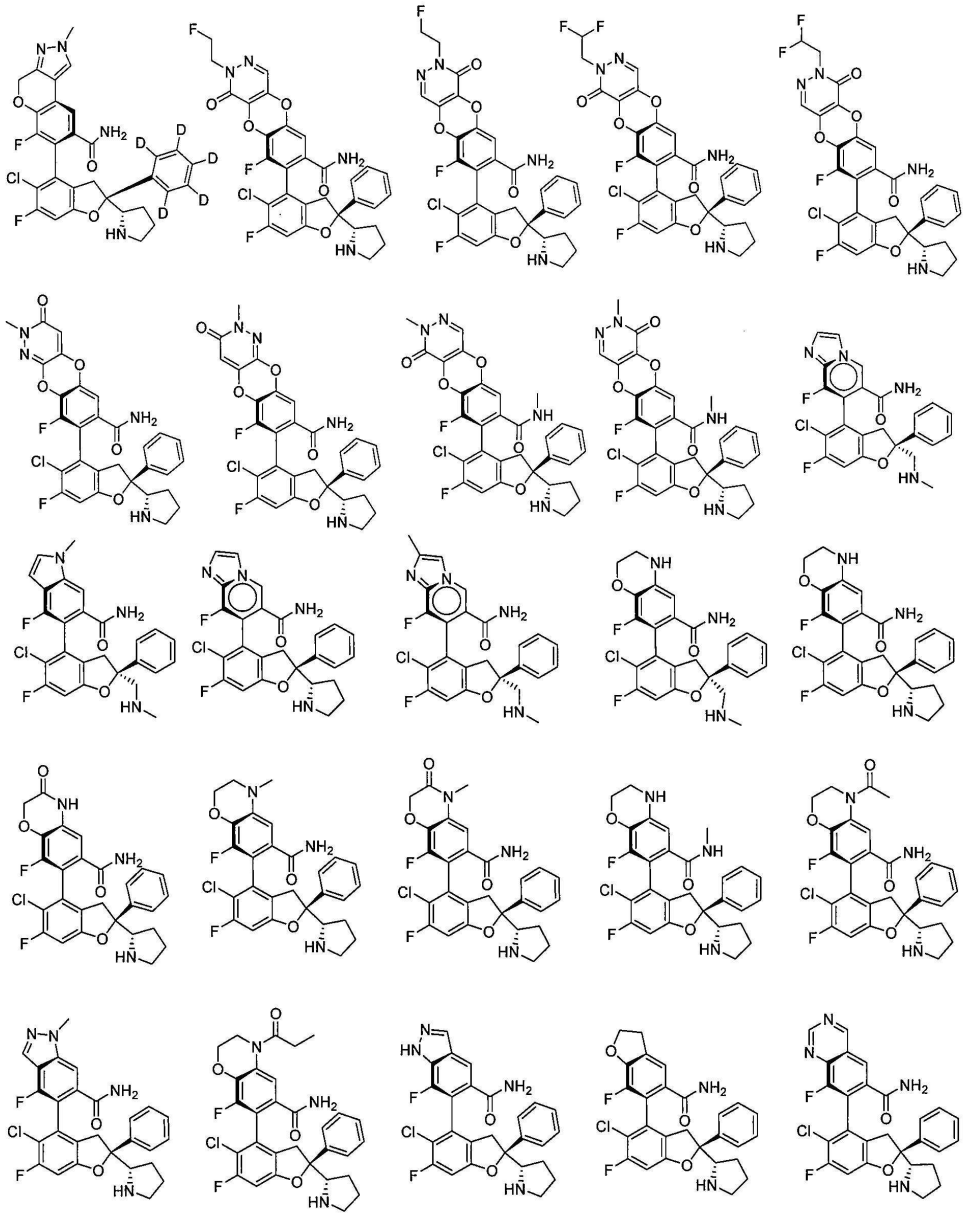
[0919] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물에서 선택된다.



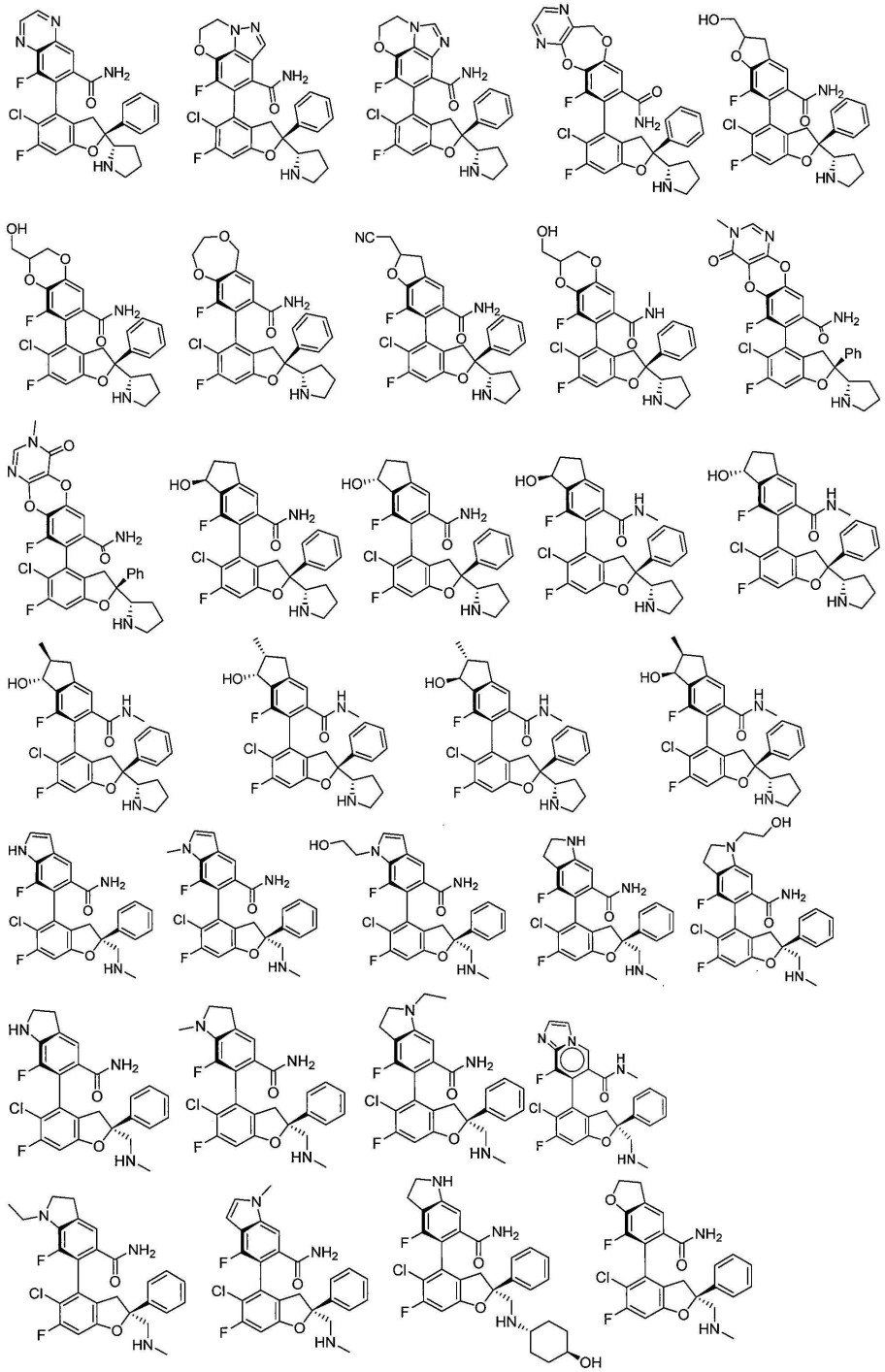
[0920]



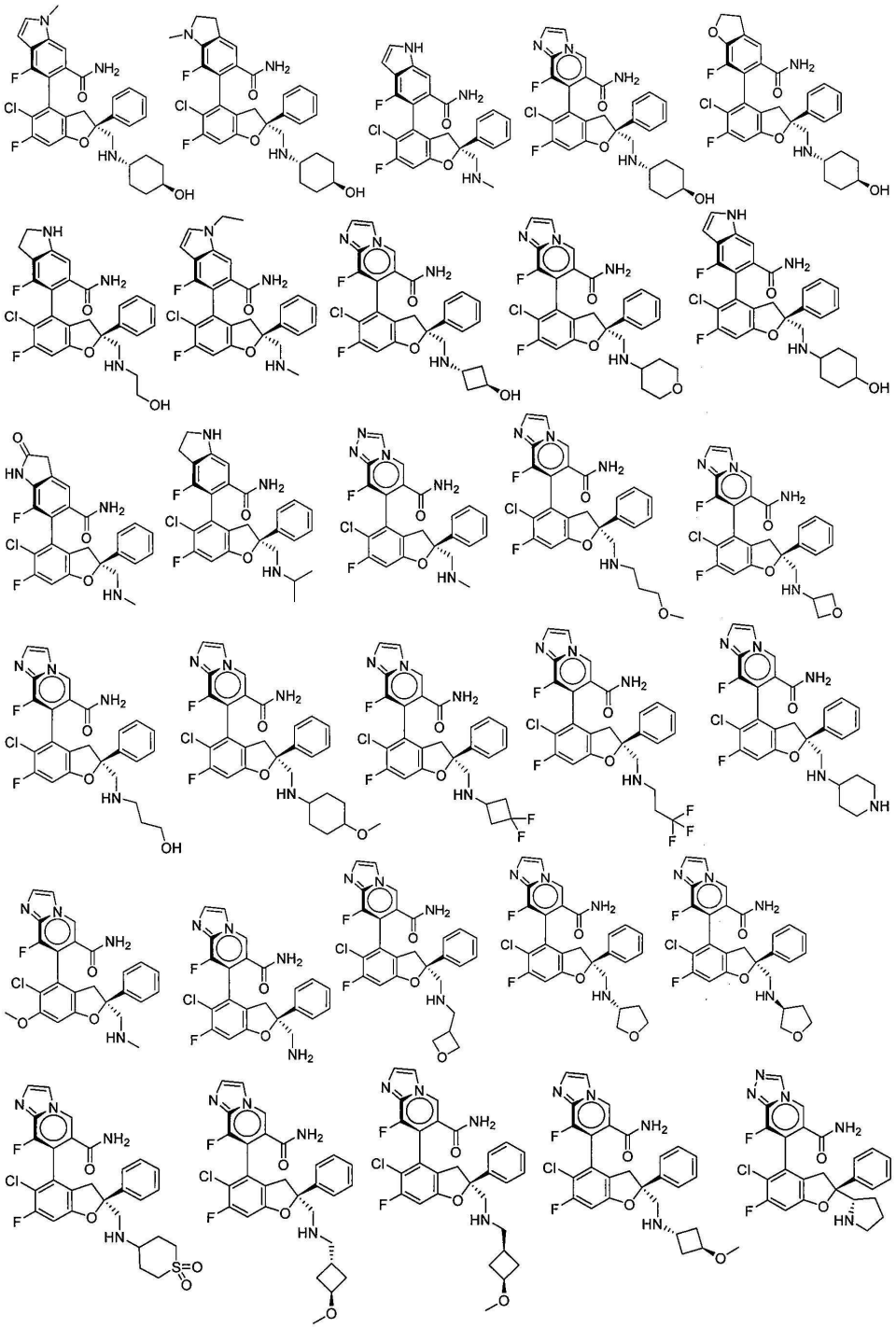
[0921]



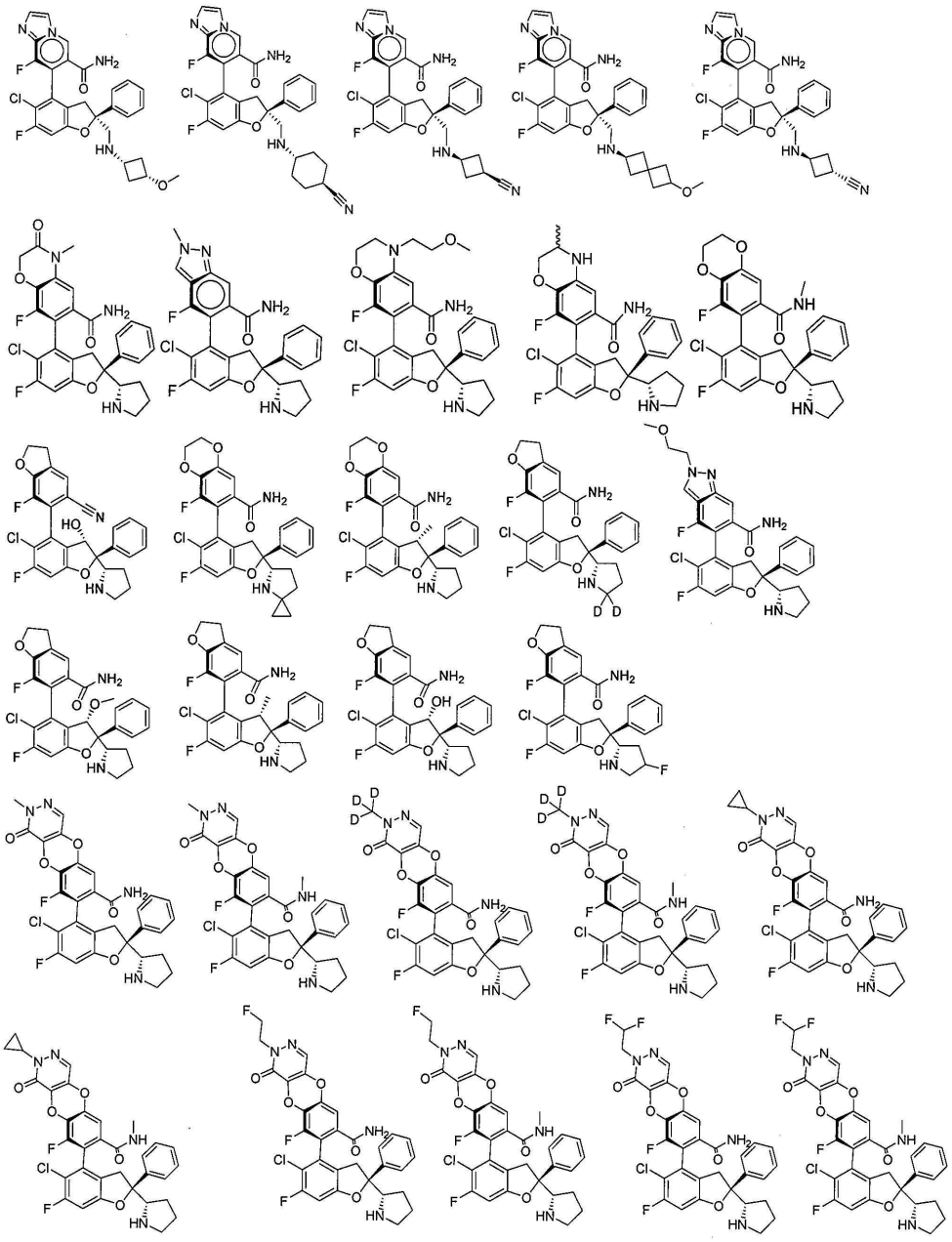
[0922]



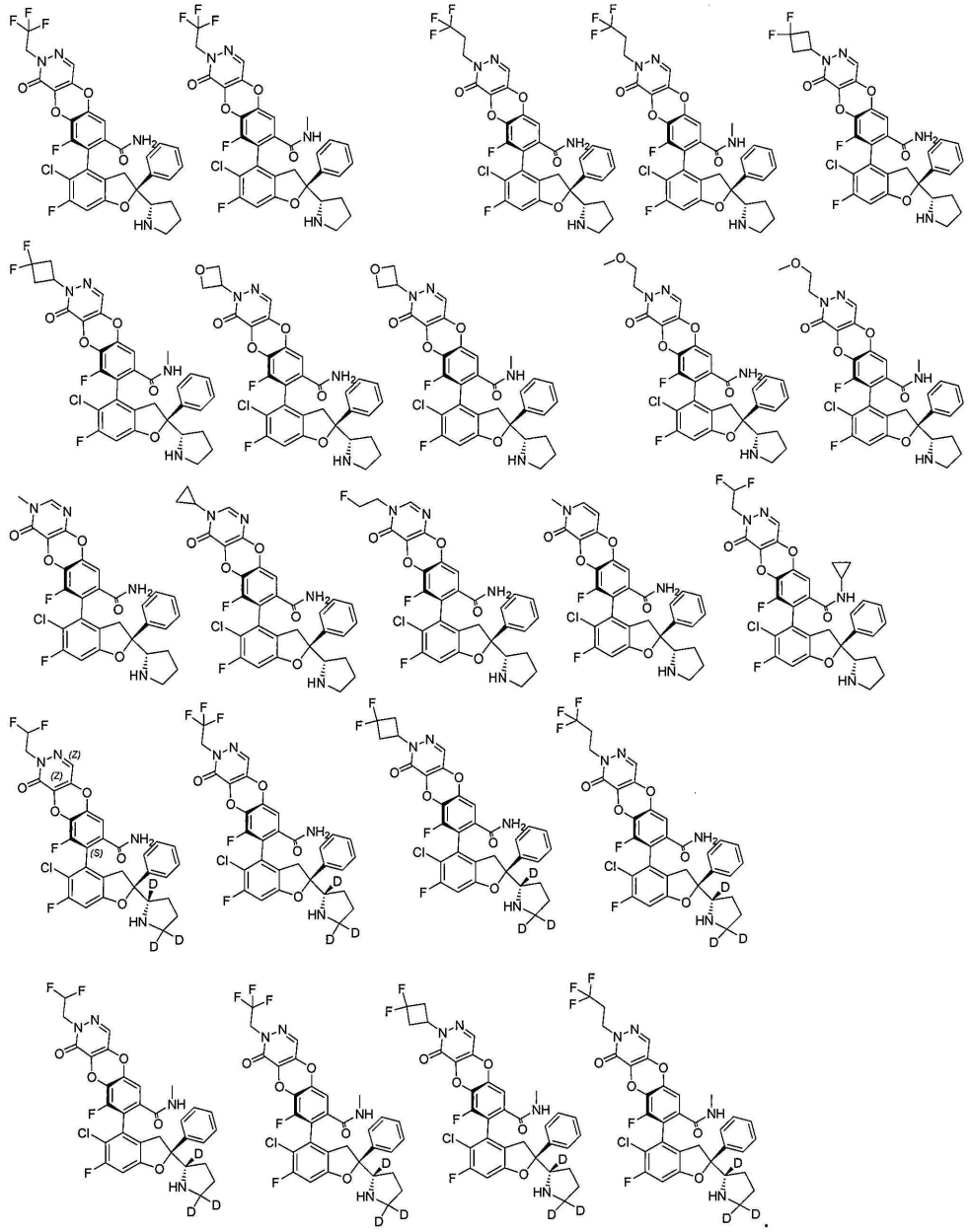
[0923]



[0924]

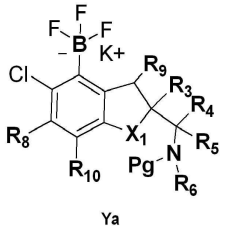


[0925]



[0926]

[0927] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 하기 식 Ya로 표시되는 화합물을 제공하며,



Ya

[0928]

[0929] 상기 식에서,

[0930] X_1은 O 및 NR_a에서 선택되고;

[0931] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0932] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서

선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고;

[0933] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

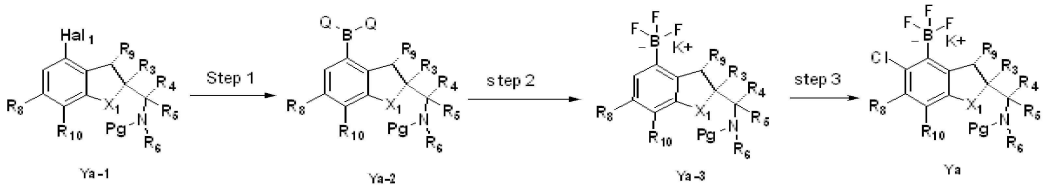
[0934] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며;

[0935] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

[0936] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0937] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택된다.

[0938] 또 다른 양태에 있어서, 본 개시는,

[0939] 

[0940] (i) 알칼리성 조건에서 붕산 에스테르의 팔라듐 촉매 커플링을 통해 식 Ya-1의 할로겐 Hal_1을 Q-B-Q로 전환시켜 Ya-2를 수득하는 단계;

[0941] (ii) 유기 용매에서 실온 하에 Ya-2를 Ya-3의 칼륨 트리플루오로보레이트로 전환시키는 단계;

[0942] (iii) 염소화 시약을 사용하여 유기 용매에서 산 촉매에 의해 Ya-3을 Ya로 전환시키는 단계;

[0943] 를 포함하는 식 Ya로 표시되는 화합물의 제조 방법을 제공하며,

[0944] 상기 식에서,

[0945] X_1은 O 및 NR_a에서 선택되고; 여기서, R_a는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고;

[0946] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0947] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나; R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고;

[0948] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고;

[0949] 또는, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 N 및 O에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 더 포함하며;

[0950] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고;

[0951] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고;

[0952] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되고;

[0953] Hal_1은 할로겐이고;

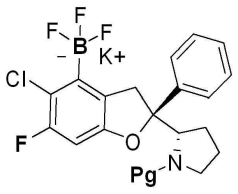
[0954] Q-B-Q는 붕산 또는 붕산 에스테르이고;

[0955] Pg는 질소 보호기이다.

[0956] 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (ii)의 유기 용매는 극성 유기 용매에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (ii)의 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 아세토니트릴에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (ii)의 유기 용매는 아세토니트릴이다.

[0957] 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (iii)의 유기 용매는 극성 유기 용매에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (iii)의 유기 용매는 아세토니트릴, 아세톤, 1,2-디클로로에탄, 다이옥세인 및 사이클로펜틸 메틸 에테르에서 선택된다.

[0958] 또 다른 양태에 있어서, 본 개시는 하기 식 Za로 표시되는 화합물을 제공하며,



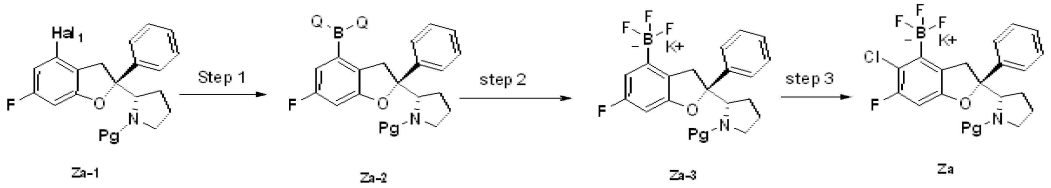
Za

[0959] ,

[0960] 상기 식에서, Pg는 질소 보호기이다.

[0961] 일부 실시 형태에 있어서, Pg는 Boc이다.

[0962] 또 다른 양태에 있어서, 본 개시는,



[0963]

[0964] (i) 알칼리성 조건에서 붕산 에스테르의 팔라듐 촉매 커플링을 통해 식 Za-1의 할로겐 Hal_1을 Q-B-Q로 전환시켜 Za-2를 수득하는 단계;

[0965] (ii) 플루오르화수소칼륨 수용액을 가하여 실온 하에 유기 용매에서 Q-B-Q를 칼륨 트리플루오로보레이트로 전환시켜 Za-3을 수득하는 단계;

[0966] (iii) 염소화 시약을 사용하여 유기 용매에서 산 촉매에 의해 Za-3을 Za로 전환시키는 단계;

[0967] 를 포함하는 식 Za로 표시되는 화합물의 제조 방법을 제공하며,

[0968] 상기 식에서, Hal_1은 할로겐이고; Q-B-Q는 붕산 또는 붕산 에스테르이고; Pg는 질소 보호기이다.

[0969] 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (ii)의 유기 용매는 극성 유기 용매에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (ii)의 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 아세토니트릴에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (ii)의 유기 용매는 아세토니트릴이다.

[0970] 일부 실시 형태에 있어서, 단계 (iii)의 유기 용매는 극성 유기 용매에서 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서,

단계 (iii)의 유기 용매는 아세토니트릴, 아세톤, 1,2-디클로로에탄, 다이옥세인 및 사이클로펜틸 메틸 에테르에서 선택된다.

[0971] 본 개시는 또한 상기 각 식으로 표시되는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물을 포함한다.

[0972] 본문에서, "입체 이성질체"는 동일한 원자로 구성되고 동일한 결합으로 결합되어 있지만 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 개시는 다양한 입체 이성질체 및 이들의 혼합물을 포괄할 것이다.

[0973] 본 개시의 화합물이 올레핀 이중 결합을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시의 화합물은 E- 및 Z-기하 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0974] "호변 이성질체"는 분자의 한 원자에서 동일한 분자의 다른 한 원자로 양성자가 이동하여 형성된 이성질체를 지칭한다. 본 개시의 화합물의 모든 호변 이성질체 형태는 또한 본 개시의 범위 내에 포함된다.

[0975] 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 또는 복수의 카이랄 탄소 원자를 포함할 수 있고, 따라서 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 다른 입체 이성질체 형태를 생성할 수 있다. 각 카이랄 탄소원자는 입체 화학에 기초하여 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있다. 본 개시는 가능한 모든 이성질체, 및 이의 라세미체와 광학적으로 순수한 형태를 포함하도록 의도된다. 본 개시의 화합물의 제조는 라세미체, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체를 원료 또는 중간체로서 선택할 수 있다. 광학 활성 이성질체는 카이랄 신톤 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조하거나, 결정화 및 카이랄 크로마토그래피 등 방법과 같은 통상적인 기술을 사용하여 분리할 수 있다.

[0976] 개별 이성질체를 제조/분리하는 통상적인 기술은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 카이랄 합성, 또는 예를 들어 카이랄 고성능 액체 크로마토그래피를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분리를 포함하며, 예를 들어 GeRald Gubitz and Martin G. Schmid(Eds.), ChiRal SepaRations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, ChiRal SepaRations, Annu. Rev. Anal. Chem. 3: 341-63, 2010; Fumiss et al.(eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRaCTICAL ORGANIC CHEMISTRY.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128을 참조할 수 있고, 이의 개시 내용은 그 전체가 인용을 통해 본문에 통합된다.

[0977] 본 개시는 또한 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 모든 적합한 동위체 치환체(또는 동위원소 변이체라고 함)을 포함한다. 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 동위원소 변이체는 적어도 하나의 원자가 동일한 원자 수를 갖지만 원자 질량이 자연계에서 흔히 발견되는 원자 질량과 상이한 원자로 대체된 것으로 정의된다. 본 개시의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 혼입될 수 있는 동위원소에는 H, C, N 및 O의 동위원소를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 예를 들어 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl 및 ^{125}I이다. 본 개시에 서술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 동위원소 변이체는 통상적인 기술을 통해 적합한 시약의 적절한 동위원소 변이체를 사용하여 제조될 수 있다.

[0978] 본 개시에서, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능한 산 부가염 및 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염을 포함한다.

[0979] "약학적으로 허용 가능한 산 부가염"은 다른 부작용 없이 유리 염기의 생물학적 효과를 유지할 수 있는 무기산 또는 유기산으로 형성된 염을 지칭한다. 무기산염은 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 질산염, 인산염 등을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 유기산염은 포름산염, 아세트산염, 2,2-디클로로아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 프로피온산염, 카프로산염, 옥탄산염, 데카노산염, 운데세노산염, 글리콜산염, 글루콘산염, 젖산염, 세바산염, 아디핀산염, 글루타르산염, 말론산염, 옥살산염, 말레산염, 숙신산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 구연산염, 팔미산염, 스테아르산염, 올레산염, 신남산염, 라우르산염, 말산염, 글루타민산염, 피로글루타민산염, 아스파라긴산염, 벤조산염, 메실산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 살리실산염, 4-아미노살리실산염, 나프탈렌디술폰산염 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이러한 염은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

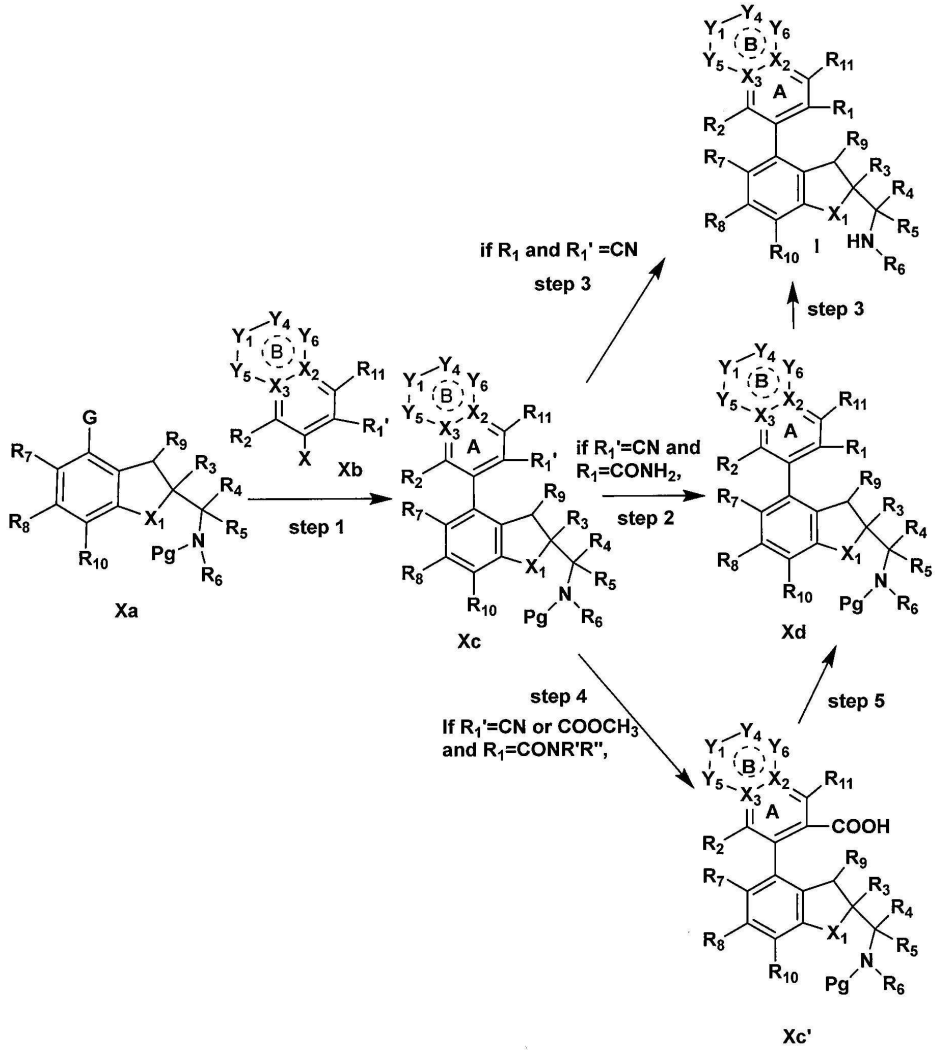
[0980] "약학적으로 허용 가능한 염기 부가염"은 다른 부작용 없이 유리산의 생물학적 효과를 유지할 수 있는 무기 염기 또는 유기 염기로 형성된 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 암모늄염, 칼슘염, 마그네슘염, 철염, 아연염, 구리염, 망간염, 알루미늄염 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바

람직한 무기염은 암모늄염, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 및 마그네슘염이다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차 아민, 2차 아민 및 3차 아민, 천연 치환된 아민계, 고리형 아민계 및 염기성 이온 교환 수지를 포함한 치환된 아민계, 예를 들어 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디메틸에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클릭헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루코사민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민수지 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 유기 염기로는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인을 포함한다. 이러한 염은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0981] 본문에 사용된 바와 같이, 용어 “전구약물”은 투여 후 약리학적 활성을 갖는 본 개시의 화합물로 대사(즉 체내에서 전환되는)되는 화합물을 지칭한다. 본 개시의 화합물 자체가 위장관에서 흡수되기 어려운 경우, 이를 전구약물로 제조하여 이의 생체이용률을 향상시킬 수 있다. 본 개시의 화합물의 전구약물의 예로는 카르복실기를 포함하는 화합물의 단순 에스테르(예를 들어, 당업계에 공지된 방법에 따라 C1-C4알코올과 축합하여 수득된 에스테르), 하이드록시기를 포함하는 화합물의 에스테르(당업계에 공지된 방법에 따라 C1-C4모노카르복실산, C3-C6디카르복실산 또는 숙신산 무수물 또는 푸마르산 무수물과 같은 이들의 무수물과 축합하여 수득된 에스테르), 아미노를 포함한 화합물의 이민(예를 들어 당업계에 공지된 방법에 따라 C1-C4알데히드 또는 케톤과 축합하여 수득된 이민), 아미노기를 포함한 화합물의 카르바메이트, 예를 들어 Leu 등(J. Med. Chem., 42:3623-3628 (1999)) 및 Greenwald 등(J. Med. Chem., 42: 3657-3667(1999))에 설명된 에스테르; 하이드록시를 포함한 화합물의 알데히드 또는 케탈(예를 들어 당업계에 공지된 방법에 따라 클로로메틸 메틸 에테르 또는 클로로메틸 에틸 에테르와 축합하여 수득된 그러한 아세탈)을 포함할 수 있다.

[0982] **III. 화합물의 제조**

[0983] 본문에서 식 I의 화합물은 다음과 같은 일반적인 합성 경로에 의해 제조될 수 있다.



[0984]

[0985] 각 구조식에서 R_1 내지 R_{10}, R_{11}, X_1 내지 X_3 및 Y_1 내지 Y_6은 전술한 실시 형태 중 어느 하나에 정의된 바와 같고, G는 붕산, 삼불화붕산칼륨염 또는 붕산에스테르 등이고, X는 할로겐이고, 바람직하게는 Br 또는 I이고, R_1'은 R_1의 전환 작용기이고, 바람직하게는 시아노 또는 에스테르이고, 이는 적절한 조건에서 R_1로 전환될 수 있으며, Pg는 질소 보호기이고, 바람직하게는 tert-부톡시카르보닐기(tBuOC(O)-)이다.

[0986] 상기 방법은 다음을 포함한다.

[0987] R_1 및 R_1' 이 모두 시아노인 경우, 단계 1 및 단계 3을 거쳐 식 I의 화합물을 수득할 수 있다. 단계 1에서 식 Xa와 Xb는 팔라듐 촉매, 리간드 및 염기 커플링을 통해 식 Xc를 수득한다. R_1' 및/또는 R_2가 H가 아닌 경우, 식 Xc는 일반적으로 한 쌍의 축 카이랄 이성질체를 포함한다. 단계 3에서, 식 Xc는 적절한 조건에서 Pg를 제거하여 식 I의 화합물을 수득한다.

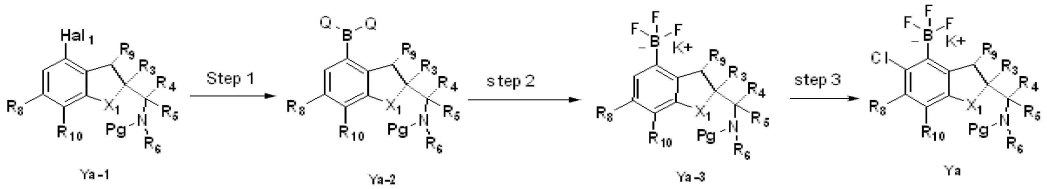
[0988] R_1이 $CONH_2$이고, R_1' 이 시아노인 경우, 단계 1, 단계 2 및 단계 3을 거쳐 식 I의 화합물을 수득할 수 있다. 단계 1에서 식 Xa와 Xb는 팔라듐 촉매, 리간드 및 염기 커플링을 통해 식 Xc를 수득한다. R_1' 및/또는 R_2가 H가 아닌 경우, 식 Xc는 일반적으로 한 쌍의 축 카이랄 이성질체를 포함한다. 단계 2에서, 식 Xc는 구리 촉매를 통해 아미드로 가수분해되어 식 Xd를 수득하며, 상기 구리 촉매는 바람직하게는 아세트산 구리이다. 단계 3에서, 식 Xd는 적절한 조건에서 Pg를 제거하여 식 I의 화합물을 수득한다.

[0989] R_1이 CONR'R"이되, R'과 R"가 동시에 H가 아니고, R1' 이 시아노 또는 메틸 포메이트기(-$COOCH_3$)인 경우, 단계 1, 단계 4, 단계 5 및 단계 3의 반응 순서에 따라 식 I의 화합물을 수득할 수 있다. 단계 1에서 식 Xa와 Xb는

팔라듐 촉매, 리간드 및 염기 커플링을 통해 식 Xc를 수득한다. R_1' 및/또는 R_2가 H가 아닌 경우, 식 Xc는 일반적으로 한 쌍의 축 카이랄 이성질체를 포함한다. 단계 4에서 무기 염기 가수분해에 의해 식 Xc로부터 식 Xc'를 수득하고, 상기 무기 염기는 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화리튬 및 수산화칼륨 등이다. 단계 5에서 식 Xc' 및 R'R"NH는 축합제와 축합 반응을 거쳐 식 Xd를 수득한다. 단계 3에서, 식 Xd는 적절한 조건에서 Pg를 제거하여 식 I의 화합물을 수득한다.

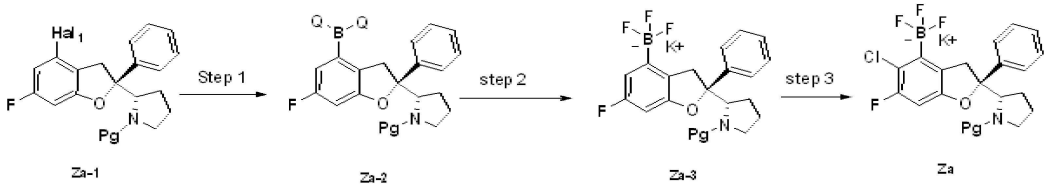
[0990] 본 개시의 다른 화합물은 상기 반응 흐름도를 참조하여 제조될 수 있다.

[0991] 식 Xa의 G가 BF_3K이고 R_7이 염소인 경우, 하기 경로도 2에 따라 식 Ya를 합성할 수 있다.

[0992] 

식 Ya 합성 경로도

[0993] 각 구조식의 R_3 내지 R_6, R_8 내지 R_{10} 및 X_1은 전술한 실시 형태 중 어느 하나에 정의된 바와 같으며, 바람직하게는 R_8은 F이고, R_9 및 R_{10}은 H이고, R_3은 페닐이고, R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들이 연결된 C 및 N과 함께 를 형성하며, 하기 경로도 3에 따라 식 Za를 합성할 수 있다.

[0994] 

[0995] 식 Za 합성 경로도

[0996] 합성 경로도 2 및 3에서 Hal_1은 할로겐이고, 바람직하게는 Br 또는 I이고, Q-B-Q는 붕산 또는 붕산에스테르이며, 바람직하게는 붕산($B(OH)_2$), 피나콜 붕산염(), 디이소프로필 붕산염 또는 이고, Pg는 질소 보호기이고, 바람직하게는 tert-부톡시카르보닐기(tBuOC(O)-)이다. 합성 경로도 2 및 3에서 단계 1, 식 Ya-1 또는 식 Za-1의 할로겐(Hal_1)을 붕산 또는 붕산에스테르(QBQ)로 전환하고, 알칼리 조건에서 붕산에스테르의 팔라듐 촉매 커플링에 의해 수득할 수 있으며, 팔라듐 촉매 커플링을 수행하는 경우, 상기 팔라듐 촉매는 바람직하게는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물이고, 상기 붕산에스테르는 바람직하게는 보론산 피나콜 에스테르이고, 사용된 염기는 바람직하게는 아세트산칼륨이고, 반응 용매는 바람직하게는 톨루엔이고, 반응 온도는 바람직하게는 75 내지 105도이다. 단계 2, 붕산 또는 붕산에스테르(QBQ)를 유기 용매, 바람직하게는 알코올계 용매에서 불화수소칼륨 수용액을 가하고 실온에서 삼불화붕산칼륨염 Ya-3으로 전환시킨다. 단계 3, Ya-3은 산 촉매 작용 하에 유기 용매에서 염소화 시약을 사용하여 염소화시켜 Ya를 수득하고, 상기 유기 용매는 바람직하게는 아세토니트릴이고, 상기 염소화 시약은 바람직하게는 N-클로로숙신이미드이며, 상기 산은 바람직하게는 톨루엔술폰산이며, 반응 온도는 바람직하게는 -10도 내지 40도이다.

[0997] **IV. 약학 조성물, 방법, 용도 및 다른 실시 형태**

[0998] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0999] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한

약물의 제조에 있어서의, 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물이거나 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[1000] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물이거나 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시는 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한, 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물이거나 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물을 더 제공한다.

[1001] 또 다른 양태에 있어서, 본 개시는 필요한 피험자에게 치료 유효량의 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물이거나 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[1002] 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용 억제제이며, 보다 구체적으로 YAP와 TEAD의 상호작용 억제제이다. 따라서 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[1003] 본문에서 “YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환”은 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용이 질환의 발생 및/또는 발달에 참여하고, YAP와 TEAD의 발현 및/또는 활성을 억제하거나 YAP-TEAD 단백질 상호작용을 억제 또는 차단함으로써 완화, 치료 및/또는 예방의 목적을 구현할 수 있는 질환을 지칭한다.

[1004] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 종양, 간 섬유증 및 신장 섬유증이다.

[1005] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 양성 종양이다.

[1006] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 암 또는 육종과 같은 악성 종양이다.

[1007] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 고형 종양 또는 혈액 종양이다.

[1008] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 중피종(예를 들어 흉막 중피종(예를 들어 악성 흉막 중피종), 복막 중피종, 심낭 중피종 또는 척수강내 중피종), 자궁경부 편평세포암, 자궁내막암, 방광 요로 상피암, 피부 편평세포암, 한공종(예를 들어 양성 한공종), 한공암종, 상피혈관내피종, 유방암(예를 들어 삼중음성 유방암), 폐암(예를 들어 비소세포폐암), 난소암, 결장직장암, 흑색종, 췌장암, 전립선암, 위암, 식도암(예를 들어 식도 편평세포암 또는 식도 선암종), 간암(예를 들어 간세포암 또는 간모세포종), 담관암, 신경초종, 신장암, 육종(예를 들어 횡문근육종, 배아 횡문근육종, 골육종, 미분화 다형성 육종, 카포시 육종 및 연조직 육종(예를 들어 희귀한 연조직 육종)), 골암, 뇌암(예를 들어 뇌실막종(예를 들어 소아

천막상 뇌실막종과 같은 천막상 뇌실막종), 신경모세포종, 수모세포종, 신경교종 또는 수막종) 또는 두경부암(예를 들어 두경부 편평세포암)이다.

[1009] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 중피종(예를 들어 흉막 중피종(악성 흉막 중피종), 복막 중피종, 심낭 중피종, 또는 척수강내 중피종)이다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 희귀 흉부 악성 종양인 악성 흉막 중피종(MPM)이다. Hippo-YAP 경로의 비정상적인 활성화는 MPM 환자의 약 70%에 존재하고 중요한 암 유발 유전자로 간주되며, 생물학적 수단과 화학적 소분자를 통해 Hippo-YAP 경로의 활성을 감소시키는 것은 우수한 종양 성장을 억제하는 활성을 보여주었다.

[1010] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 유방암(예를 들어 삼중음성 유방암)이다.

[1011] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 폐암(예를 들어 비소세포폐암)이다.

[1012] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 결장직장암이다.

[1013] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 췌장암(예를 들어 췌관선암종(PDAC))이다.

[1014] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 위암이다.

[1015] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 간암(예를 들어 간세포암 또는 간모세포종)이다.

[1016] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 뇌암(예를 들어 뇌실막종(예를 들어 소아 천막상 뇌실막종과 같은 천막상 뇌실막종), 신경모세포종, 수모세포종, 신경교종 또는 수막종)이다.

[1017] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 두경부암(예를 들어 두경부 편평세포암)이다.

[1018] YAP 신호 전달 경로는 종양 세포 휴면성, 세포사멸에 대한 저항성을 매개하여 다양한 항암 표적 약물에 대한 저항성을 생성할 수 있으므로 Hippo-YAP 신호 전달 경로를 억제하면 표적 약물에 대한 종양 세포의 감수성을 증가시킬 수 있다. 또한 종양 세포 성장을 촉진하는 경로인 Hippo-YAP는 여러 약물 내성 종양 모델에서 과활성화되며, 이의 활성을 억제하면 관련 억제제에 대한 치료된 종양 세포의 감수성을 유의하게 증가시킬 수 있다. 따라서 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 치료된 종양 세포의 표적 약물(예를 들어 EGFR 억제제, BRAF 표적 억제제, MEK 표적 억제제 등)에 대한 감수성을 증가시켜 이러한 표적 약물의 치료 효과를 향상시키는 데 사용될 수 있다.

[1019] 본문에 사용된 용어 “복용”, “투여”, “투약” 등은 생물학적 작용을 위해 원하는 부위에 화합물 또는 약학 조성물을 전달할 수 있는 방법을 지칭한다. 당업계에 잘 알려진 임의의 투여 방법은 본 개시에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 경구 투여, 십이지장 투여, 비경구 투여(폐내, 비강내 투여, 척수강내, 정맥내, 피하, 복막내, 근육내, 동맥내 주사 또는 주입 포함), 국소 투여 및 직장 투여를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 본문에 서술된 화합물 및 방법에 사용되는 투여 기술은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어 Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington’s, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa에서 검토된 것과 같다. 바람직한 실시 형태에 있어서, 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물 또는 이의 약학 조성물을 경구 투여로 투여한다.

[1020] 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성

질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물이거나 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물은 다른 약리학적 활성 화합물과 병용되며, 예를 들어 암 치료에 사용된다. 예를 들어, 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 탁산계 화합물(예를 들어 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 빈카 알칼로이드(예를 들어 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 또는 빈플루닌) 등 유사분열 억제제와 같은 화학요법제, 금속 백금 복합체(예를 들어 시스플라틴, 카보플라틴 또는 옥살리플라틴), 항대사물질(예를 들어 5-플루오로우라실, 5-플루오로-2-4(1h,3h)-피리미딘디온(5FU) 또는 젬시타빈과 같은 피리미딘 길항제), 호르몬계 항종양제(예를 들어 플루타미드)등과 같은 다른 항암제에서 선택되는 하나 또는 복수의 약리학적 활성 화합물과 조합하는 동시에 순차적으로 또는 별도로 투여된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물이거나 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물은 당업계에 공지된 종양 면역 치료 약물(예를 들어 항PD1 항체) 등과 함께 암의 치료에 사용된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물이거나 대사산물, 또는 본 개시의 약학 조성물은 통상적인 방사선 요법과 병용된다.

[1021] 본문에서, “병용”, “약물 병용”, “병용 투여” 또는 “병용 요법” 등은 하나 이상의 활성 성분을 혼합하거나 조합하여 얻은 약물 치료를 지칭하며, 이는 고정된 및 비고정된 활성 성분의 조합을 포함하고, 두 가지 이상의 상이한 치료 수단의 조합을 더 포함한다. 용어 “고정 조합”은 단일 실체 또는 단일 제형의 형태로 본문에 서술된 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 다른 활성 성분을 환자에게 동시에 투여하는 것을 지칭한다. 용어 “비고정 조합”은 별도의 실체로서 본문에 서술된 적어도 하나의 화합물과 적어도 하나의 다른 활성 성분을 환자에게 동시에, 공동으로 또는 순차적으로 투여하는 것을 지칭한다. 이는 세 가지 또는 그 이상의 활성 성분을 투여하는 것과 같은 칵테일 요법에도 적용된다.

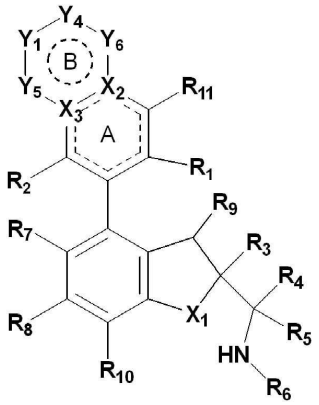
[1022] 본 개시에서 약학 조성물은 본 개시의 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제(이는 인간과 같은 포유동물에게 생물학적 활성 화합물을 전달하기 위해 당업계에서 일반적으로 허용되는 매질임)를 함유한다. 활성 화합물을 약학 조성물로 제조하는 목적은 생체에 대한 투여를 용이하게 하고, 활성 성분의 흡수를 촉진시켜 생물학적 활성을 발휘시키는데 있다. 일반적으로, 본 개시의 약학 조성물은 0.1 중량% 내지 99.5 중량%의 약물 활성 성분을 함유한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시의 약학 조성물은 0.5 중량% 내지 90 중량%, 예를 들어 1 중량%, 1.5 중량%, 2 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 15 중량%, 20% 중량, 25 중량%, 30 중량% 또는 50 중량%의 약물 활성 성분을 함유한다..

[1023] 일부 실시 형태에 있어서, 본 개시의 약학 조성물은 식 I 또는 이의 임의의 하위 식(Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIIa, IIIb, IVa, IVb, IVc, XI, XIa, XIb, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIIe, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb 및 XIVc를 포함하나 이에 한정되지 않음)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물 이외에, 탁산계 화합물(예를 들어 파클리탁셀 또는 도세탁셀), 빈카 알칼로이드(예를 들어 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 또는 빈플루닌) 등 유사분열 억제제와 같은 화학요법제, 금속 백금 복합체(예를 들어 시스플라틴, 카보플라틴 또는 옥살리플라틴), 항대사물질(예를 들어 5-플루오로우라실, 5-플루오로-2-4(1h,3h)-피리미딘디온(5FU), 젬시타빈과 같은 피리미딘 길항제), 호르몬계 항종양제(예를 들어 플루타미드), 종양 면역치료제(예를 들어 항PD1 항체) 등과 같은 다른 항암제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1024] 다른 양태에 있어서, 본 개시는 또한 하기 실시 형태를 제공한다.

[1025] 1. 하기 식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체,

호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물:



[1026]

[1027] I

[1028] 상기 식에서,

[1029] X_1은 O 및 NR_a에서 선택되고,

[1030] X_2는 C 또는 N에서 선택되고,

[1031] X_3은 C 또는 N에서 선택되며,

[1032] Y_5는 결합, O, S, N, S(=O), SO_2, CHR_{13}, $C(R_{13})_2$, CR_{13}, $-OCH_2-$, $-NCH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 NR_{12}에서 선택되고,

[1033] Y_1, Y_4 및 Y_6은 독립적으로 결합, O, N, C, S, $-S(O)-$, $-SO_2-$, CH, CH_2, NH, CHR_{13}, CHR_{13}, $C(R_{13})_2$ 또는 NR_{12}에서 선택되고, 또는, Y_1, Y_4 및 Y_6이 $C(R_{13})_2$에서 임의로 선택되는 경우, 두 개의 R_{13}은 이들이 연결된 C원자와 함께 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴을 형성하여 고리 B와 스피로 고리 구조를 형성할 수 있고, 또는 Y_1 또는 Y_6의 고리 원자는 Y_4의 고리 원자 및 상기 고리 원자에 연결된 치환기 R_{13} 및/또는 R_{12}와 함께 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 10원 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴을 형성하여 고리 B와 융합 고리 구조를 형성하고,

[1034] 고리 B는 5원 또는 6원 헤테로 고리, 탄소 고리 또는 헤테로아릴 고리이고, 고리 B는 선택적으로 고리 형성에 관여하지 않은 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 치환될 수 있는 외에, 또한 선택적으로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있으며,

[1035] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고,

[1036] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고,

[1037] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고,

[1038] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나, R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유하고,

[1039] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴에서 선택되고,

[1040] 또는 R_4 또는 R_5는 R_6 및 이들에 연결된 C 및 N과 함께 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합

고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴을 형성하고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 및 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 각각 선택적으로 O 또는 N에서 선택되는 1 또는 2개의 헤테로 원자를 더 함유하며,

[1041] R_7은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고,

[1042] R_8은 H, 할로겐, 시아노, 니트로, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되고,

[1043] R_9는 H, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고,

[1044] R_{10}은 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되고,

[1045] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 알콕시에서 선택되고,

[1046] 각 R_{12}는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C8사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1047] 각 R_{13}은 독립적으로 H, 할로겐, 옥소(=O), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 C6-14아릴-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 -C(O)-NR'R"에서 선택되고,

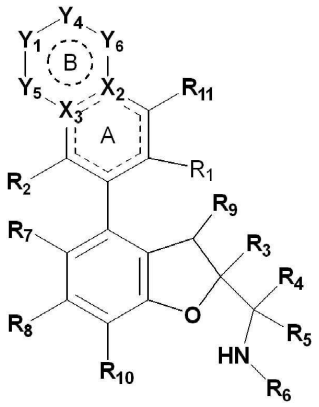
[1048] 또한 R_{13} 또는 R_{12}가 고리 형성에 관여한 후 이의 고리 원자는 선택적으로 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자에 의해 치환될 수 있고,

[1049] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 할로C1-C4알킬에서 선택되고,

[1050] Ra는 H 또는 C1-C4알킬에서 선택된다.

[1051] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1052] 2. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 I의 화합물이 하기 식 Ia로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[1053] 

[1054] Ia

[1055] 식에서, Y_1 및 Y_4는 독립적으로 결합, O, N, CH, CH_2, CHR_{13}, CR_{13}, $C(R_{13})_2$ 또는 NR_{12}에서 선택되고, 또한 Y_1 및

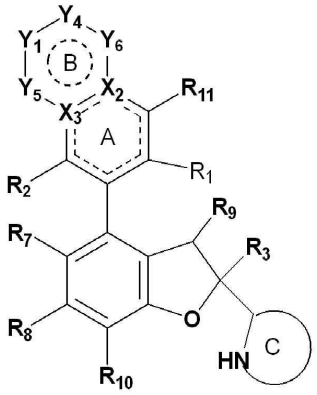
Y_4는 동시에 결합 또는 O가 아니고,

[1056] Y_5 및 Y_6은 독립적으로 O, N, S, -S(O)-, $-SO_2-$, CH, CH_2, NH, CHR_{13}, CR_{13}, $C(R_{13})_2$ 또는 NR_{12}에서 선택되고,

[1057] 고리 B, R_1 내지 R_{13}, X_2 및 X_3은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

[1058] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1059] 3 실시 형태 1 또는 2에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 I의 화합물이 하기 식 Ib로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[1060] 

[1061] Ib

[1062] 식에서, Y_1, Y_4, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 2에 정의된 바와 같고, R_1 내지 R_3, R_7 내지 R_{13}, X_2 및 X_3은 실시 형태 1에 정의된 바와 같다.

[1063] 고리 C는 치환된 또는 비치환된 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 4 내지 8원 질소 함유 단일 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 스피로 헤테로사이클릴이거나 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 질소 함유 융합 헤테로사이클릴이고, 상기 4 내지 12원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴은 N 및 O에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자를 임의로 더 포함할 수 있으며,

[1064] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

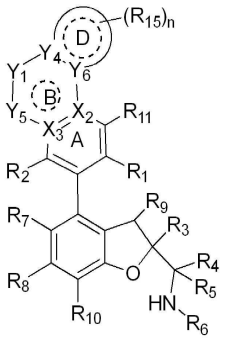
[1065] 4. 실시 형태 1 내지 3 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_1 또는 Y_4 또는 Y_5 또는 Y_6이 NR_{12}인 경우, R_{12}는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4 알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C8사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, R' 및 R"은 각각 독립적으로 H 및C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되는 것을 특징으로 한다.

[1066] 5. 실시 형태 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_1 또는 Y_4 또는 Y_5 또는 Y_6이 NR_{12}인 경우, R_{12}는 H, 아세틸, 프로피오닐, C1-C3알콕시, C1-C3알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, C3-C5사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되는 것을 특징으로 한다.

[1067] 6. 실시 형태 1 내지 5 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_1 또는 Y_4 또는 Y_5 또는 Y_6이 CHR_{13}, CR_{13} 또는 $C(R_{13})_2$에서 임의로 선택되는 경우, R_{13}은 H, 할로겐, 옥소(=O), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 -C(O)-NR'R"에서 선택되고, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C6알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되는 것을 특징으로 한다.

[1068] 7. 실시 형태 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_1 또는 Y_4 또는 Y_5 또는 Y_6이 CHR_{13}, CR_{13} 또는 $C(R_{13})_2$에서 임의로 선택되는 경우, R_{13}은 H, 불소, 염소, 옥소(=O), C1-C4아실, -OH, 시아노, C1-C4알콕시, C1-C6알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 및 C3-C4사이클로하이드로카르빌-C(O)에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1069] 8. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 I의 화합물이 하기 식 IIa로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[1070] 

[1071] IIa

[1072] 식에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_1 및 Y_5는 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

[1073] Y_4는 C, CH 또는 N에서 선택되고,

[1074] Y_6은 C, CH 또는 N에서 선택되고,

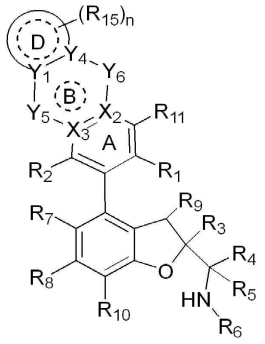
[1075] 고리 D는 C3-C8사이클로하이드로카르빌, C4-C9헤테로사이클릴, C5-C10 헤테로아릴 또는 C6-C10아릴이고, 상기 C4-C9헤테로사이클릴 및 C5-C10헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유할 수 있다.

[1076] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", -C(O)-NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 C6-C14아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C8사이클로하이드로카르빌, C3-C8사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며,

[1077] 각 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[1078] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1079] 9. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 I의 화합물이 하기 식 IIb로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[1080] 

[1081] IIb

[1082] 식에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

[1083] Y_1은 C, CH 또는 N에서 선택되고,

[1084] Y_4는 C, CH 또는 N에서 선택되고,

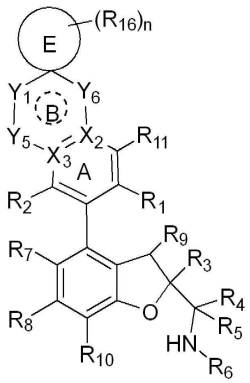
[1085] 고리 D, R_{15} 및 n은 실시 형태 8에 정의된 바와 같고,

[1086] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1087] 10. 실시 형태 8 또는 9에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 고리 D가 C3-C6사이클로하이드로카르빌, C4-C6헤테로사이클릴, C5-C8헤테로아릴 또는 C6-C10아릴이고, 상기 C4-C6헤테로사이클릴 및 C5-C8헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유할 수 있고, R_{15}는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", -C(O)-NR'R", 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C8사이클로하이드로카르빌, C3-C8사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬에서 선택되고, n은 0, 1 또는 2인 것을 특징으로 한다.

[1088] 11. 실시 형태 8 내지 10 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_{15}가 H, 불소, 염소, 아세틸, 하이드록시, C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", -C(O)-NR'R", NR'R"-C(O)-, C3-C8사이클로하이드로카르빌-C(O)-, C1-C4할로알킬 및 C1-C4알킬에서 선택되고, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬에서 선택되고, n은 0 또는 1인 것을 특징으로 한다.

[1089] 12. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 I의 화합물이 하기 식 IIc로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[1090] 

[1091] IIc

[1092] 식에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_1, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

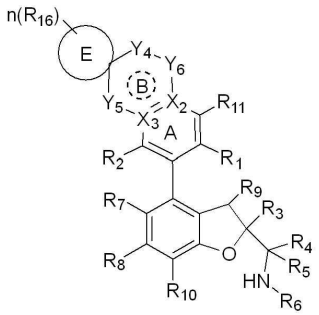
[1093] 고리 E는 C3-C8사이클로하이드로카르빌 또는 C4-C9헤테로사이클릴이고, 상기 C4-C9헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유할 수 있다.

[1094] R_{16}은 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실 및 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다.

[1095] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[1096] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1097] 13. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 I의 화합물이 하기 식 IIc로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.



[1098]

[1099] IId

[1100] 식에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_4, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

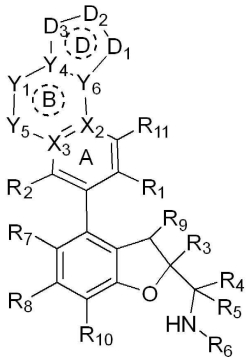
[1101] 고리 E, R_{16} 및 n은 실시 형태 12에 정의된 바와 같고,

[1102] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1103] 14. 실시 형태 12 또는 13에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 고리 E가 C3-C6사이클로하이드로카르빌 또는 C4-C6헤테로사이클릴이고, 상기 C4-C6헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유할 수 있고, R_{16}은 H, 할로겐, C1-C4알킬 및 하이드록시에서 선택되고, n은 0 또는 1인 것을 특징으로 한다.

[1104] 15. 실시 형태 12 내지 15 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 고리 E가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 옥세타닐, 옥솔라닐, 아제티디닐, 아졸리디닐이고, R_{16}은 H, 불소, 메틸, 에틸 및 하이드록시에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1105] 16. 실시 형태 8에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 IIa의 화합물이 하기 식 IIIa로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[1106] 

[1107] IIIa

[1108] 식에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_1 및 Y_5는 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

[1109] Y_4 및 Y_6은 실시 형태 8에 기재된 바와 같고,

[1110] D_1은 O, S, $S(O)_2$, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

[1111] D_2는 O, S, $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[1112] D_3은 O, S, $S(O)_2$, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

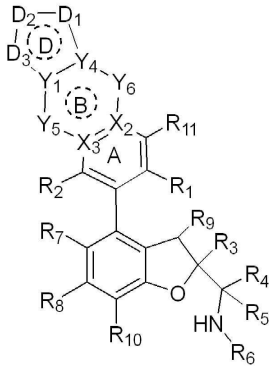
[1113] 각 R_e는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로아릴, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C6사이클로하이드로카르빌, C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다.

[1114] 각 R_f는 독립적으로 H, 할로겐, 옥소(=O), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 -C(O)-NR'R"에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다.

[1115] 각 R_g는 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 -C(O)-NR'R"에서 선택되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다. 각 p는 독립적으로 1 내지 4의 정수이며, 바람직하게는 1 또는 2이다.

[1116] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1117] 17. 실시 형태 9에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 IIb의 화합물이 하기 식 IIIb로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.



[1118]

[1119] IIIb

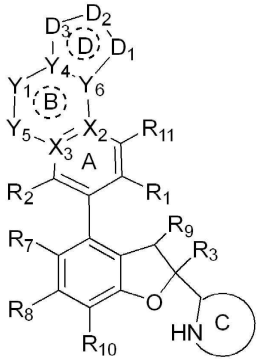
[1120] 식에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

[1121] Y_1 및 Y_4는 실시 형태 9에 기재된 바와 같고,

[1122] D_1, D_2 및 D_3은 실시 형태 16에 기재된 바와 같으며,

[1123] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1124] 18. 실시 형태 16에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 IIIa의 화합물이 하기 식 IVa로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.



[1125]

[1126] IVa

[1127] 식에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_1 및 Y_5는 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

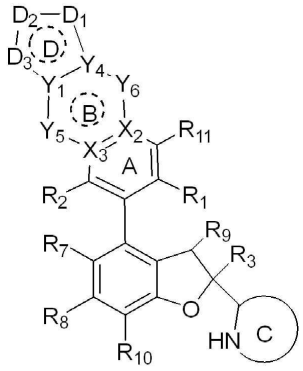
[1128] Y_4 및 Y_6은 실시 형태 8에 기재된 바와 같고,

[1129] D_1, D_2 및 D_3은 실시 형태 16에 기재된 바와 같고,

[1130] 고리 C는 실시 형태 3에 기재된 바와 같으며,

[1131] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1132] 19. 실시 형태 17에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 IIIb의 화합물이 하기 식 IVb로 표시되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다.

[1133] 

[1134] IVb

[1135] 식에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고,

[1136] Y_1 및 Y_4는 실시 형태 9에 기재된 바와 같고,

[1137] D_1, D_2 및 D_3은 실시 형태 16에 기재된 바와 같고,

[1138] 고리 C는 실시 형태 3에 기재된 바와 같으며,

[1139] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

[1140] 20. 실시 형태 1 내지 19 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1이 -C(=O)NR'R"이고, 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H, C1-C4알킬, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 할로C1-C4알킬에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1141] 21. 실시 형태 1 내지 20 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1이 -C(=O)NHR'이고, 상기 R'는 H 및 C1-C4알킬에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1142] 22. 실시 형태 1 내지 21 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1이 -C(=O)NH_2인 것을 특징으로 한다.

[1143] 23. 실시 형태 1 내지 21 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1이 -C(=O)$NHCH_3$인 것을 특징으로 한다.

[1144] 24. 실시 형태 1 내지 23 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_2가 H, 할로겐, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1145] 25. 실시 형태 1 내지 24 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_2가 H, 할로겐, 및 메톡시에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1146] 26. 실시 형태 1 내지 25 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_2가 할로겐에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1147] 27. 실시 형태 1 내지 26 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_2가 불소

및 염소에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1148] 28. 실시 형태 1 내지 27 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_2가 불소인 것을 특징으로 한다.

[1149] 29. 실시 형태 1 내지 28 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_3이 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1150] 30. 실시 형태 1 내지 29 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_3이 치환된 또는 비치환된 페닐에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1151] 31. 실시 형태 1 내지 30 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_3이 페닐인 것을 특징으로 한다.

[1152] 32. 실시 형태 1 내지 31 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_4 및 R_5가 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 알킬에서 선택되거나, R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 것을 특징으로 한다.

[1153] 33. 실시 형태 1 내지 32 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_4 및 R_5가 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1154] 34. 실시 형태 1 내지 33 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_4 및 R_5가 각각 독립적으로 H, C1-C3알킬에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1155] 35. 실시 형태 1 내지 34 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_4 및 R_5가 각각 독립적으로 H, 메틸에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1156] 36. 실시 형태 1 내지 35 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_4 및 R_5가 모두 H인 것을 특징으로 한다.

[1157] 37. 실시 형태 1 내지 36 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_7 및 R_8이 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐 및 치환된 또는 비치환된 알키닐에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1158] 38. 실시 형태 1 내지 37 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_7 및 R_8이 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1159] 39. 실시 형태 1 내지 38 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_7 및 R_8이 각각 독립적으로 불소 및 염소에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1160] 40. 실시 형태 1 내지 39 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질

체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_7이 염소이고, R_8이 불소인 것을 특징으로 한다.

[1161] 41. 실시 형태 1 내지 40 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_9가 H, C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1162] 42. 실시 형태 1 내지 41 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_9가 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1163] 43. 실시 형태 1 내지 42 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_9가 H인 것을 특징으로 한다.

[1164] 44. 실시 형태 1 내지 43 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_{10}이 H, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1165] 45. 실시 형태 1 내지 44 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_{10}이 H, F 및 메틸에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1166] 46. 실시 형태 1 내지 45 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_{10}이 H인 것을 특징으로 한다.

[1167] 47. 실시 형태 1 내지 46 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_{11}이 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬, -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"은 독립적으로 C1-C4알킬에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1168] 48. 실시 형태 1 내지 47 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_{11}이 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 $-NCH_3$에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1169] 49. 실시 형태 1 내지 48 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_{11}이 H인 것을 특징으로 한다.

[1170] 50. 실시 형태 1 내지 49 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 X_2가 C인 것을 특징으로 한다.

[1171] 51. 실시 형태 1 내지 49 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 X_2가 N인 것을 특징으로 한다.

[1172] 52 실시 형태 1 내지 51 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 X_3이 C인 것을 특징으로 한다.

[1173] 53. 실시 형태 1 내지 50 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 X_3이 N인

것을 특징으로 한다.

[1174] 54. 실시 형태 1 내지 53 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_5가 결합, O, S, N, CH_2, CH, NH 및 NCH_3에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1175] 55. 실시 형태 1 내지 54 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_5가 O인 것을 특징으로 한다.

[1176] 56. 실시 형태 1 내지 54 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_5가 CH 또는 CH_2인 것을 특징으로 한다.

[1177] 57. 실시 형태 1 내지 54 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_5가 NH 또는 N인 것을 특징으로 한다.

[1178] 58. 실시 형태 2 내지 7, 9, 12 내지 13, 17 및 19 내지 56 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_6이 결합, O, S, N, CH, CH_2, NH 또는 NCH_3에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1179] 59. 실시 형태 2 내지 7, 8, 12, 16 및 18 내지 53 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 Y_1이 결합, O, NH, $-NCH_3$, CH, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1180] 60. 실시 형태 1 내지 59 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_6이 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C3-C8사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1181] 61. 실시 형태 1 내지 60 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_6이 H, 치환된 C1-C6알킬, 치환된 C1-C6알콕시, 치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1 내지 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 술포닐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, $-S(O)_2-NR'R"$, 설파닐아미드, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C3-C8사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C3-C8사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고, 또는

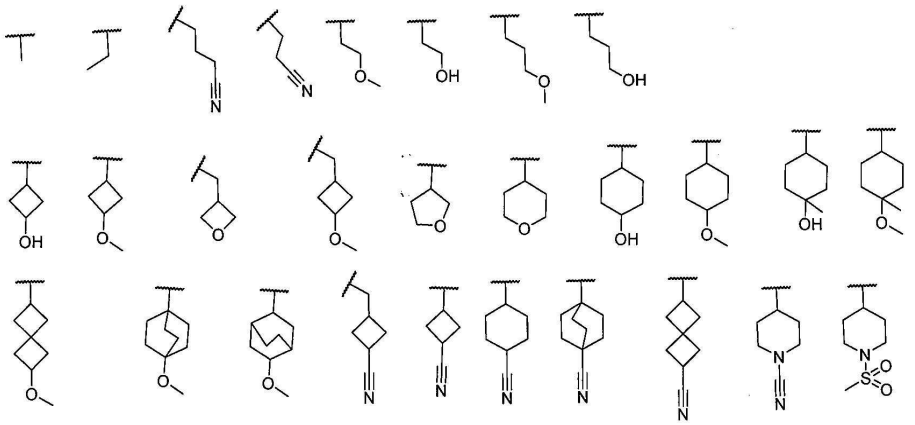
[1182] R_6은 치환된 C3-C8사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1 내지 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 선택적으로 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1 내지 3개의 기에 의해 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고, 또는

[1183] R_6이 치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 6 내지 12원 스

피로 사이클릴 또는 치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴인 경우, 이의 치환기는 1 내지 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 할로겐 및 NR'R"에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1184] 62. 실시 형태 1 내지 59 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_6이 -L-W-Z이고, 여기서 L은 결합 또는 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬이고, W는 결합, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C3-C8사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 또는 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴이고, Z는 수소, 할로겐, C1-C4알킬, -O-C1-C4알킬, 하이드록시, 술포닐, -$S(O)_2$-C1-C4알킬, -$S(O)_2$-NR'R", 설파닐아미드, 시아노, -C(O)-C1-C4알킬, C3-C8사이클로하이드로카르빌옥시 또는 -NR'-C(O)-C1-C4알킬이며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 또는 C1-C4알킬인 것을 특징으로 한다.

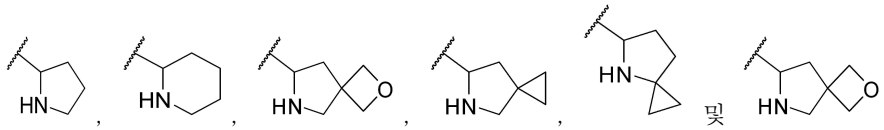
[1185] 63. 실시 형태 62에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 -L-W-Z가



[1186] 에서 선택되는 것을 특징으로 한다(물결선은 결합 연결 위치를 나타냄).

[1187] 64. 실시 형태 1 내지 2, 4 내지 17 및 20 내지 62 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_4 또는 R_5가 R_6 및 이들에 연결된 C 및 N과 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 4 내지 9원 헤테로사이클릴을 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1188] 65. 실시 형태 1 내지 2, 4 내지 17 및 20 내지 62 및 64 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_4 또는 R_5가 R_6 및 이들에 연결된 C 및 N과 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 하기 기를 형성하는 것을 특징으로 한다.

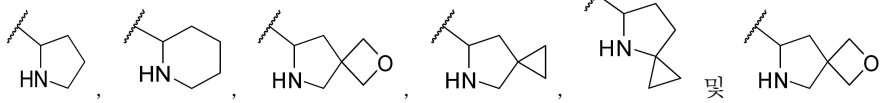
[1189]  및 , 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[1190] 66. 실시 형태 1 내지 2, 4 내지 17, 20 내지 62 및 64 내지 65 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_4 또는 R_5가 R_6 및 이들에 연결된 C 및 N과 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸,

F 및 메톡시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수  를 형성하는 것을 특징으로 한다.

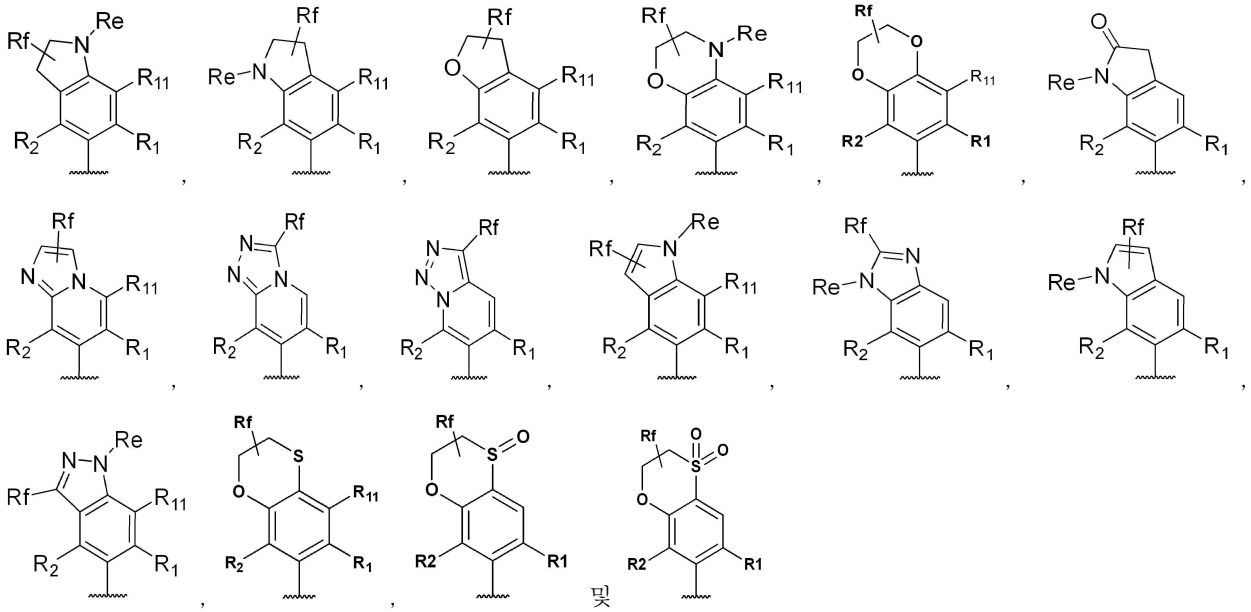
[1191] 67. 실시 형태 3 및 18 내지 19 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 고리 C가 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 4 내지 9원 헤테로사이클릴을 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1192] 68. 실시 형태 3, 18 내지 19 및 67 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 고리 C가 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 하기의 기를 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1193] , 및 , 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[1194] 69. 실시 형태 3 , 18 내지 19 및 67 내지 68 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 고리 C가 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는  를 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1195] 70. 실시 형태 1 내지 7, 29 내지 46 및 50 내지 69 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 I, Ia 및 Ib의 고리 A가 고리 B 및 이의 치환기와 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1196] 

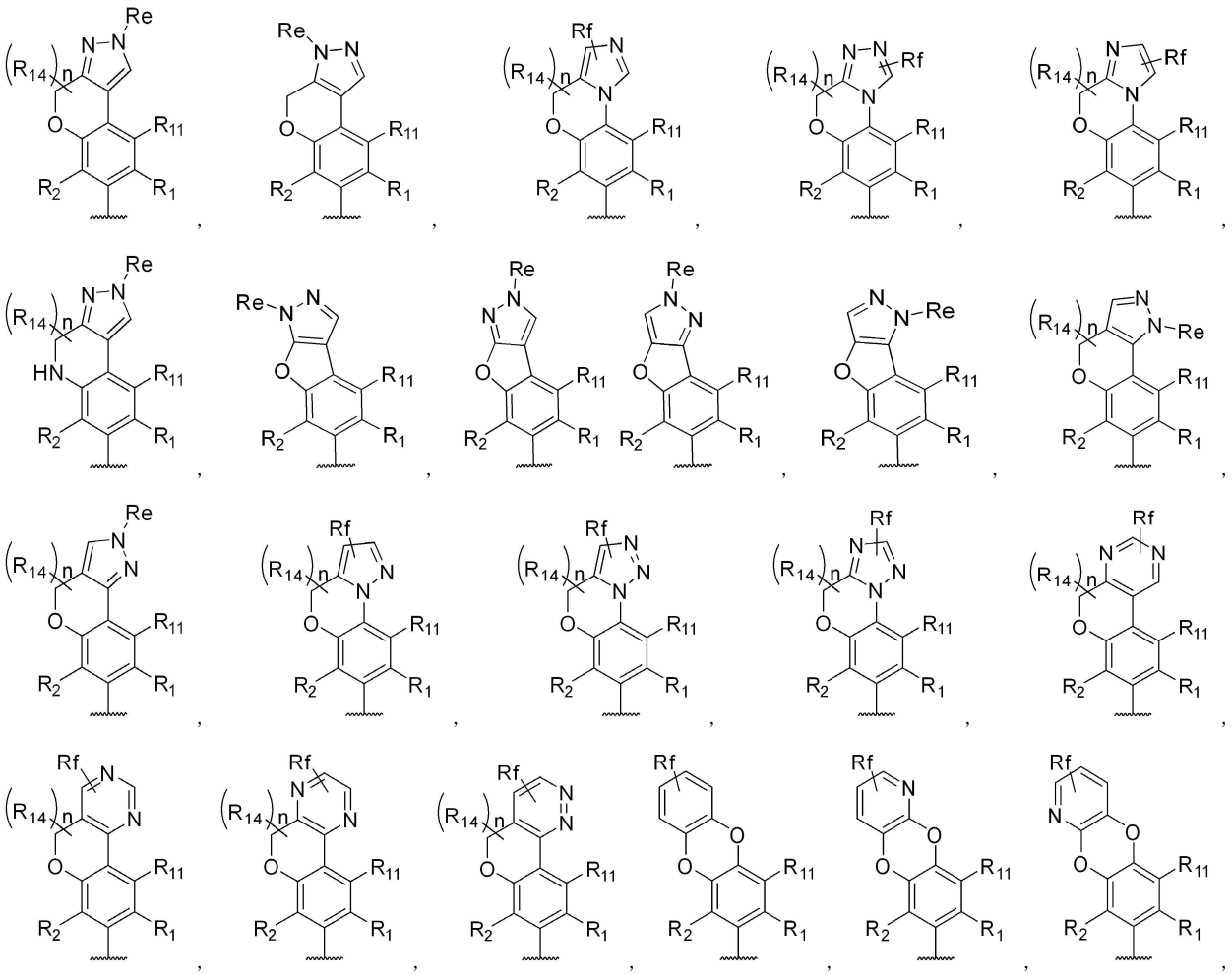
[1197] 상기 각 기에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고, R_2는 H 또는 할로겐이고, R_{11}은 H, OH, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고, R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, C3-C6사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고, R_f는 H, 할로겐, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌에서 선택되고, 상기 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬은

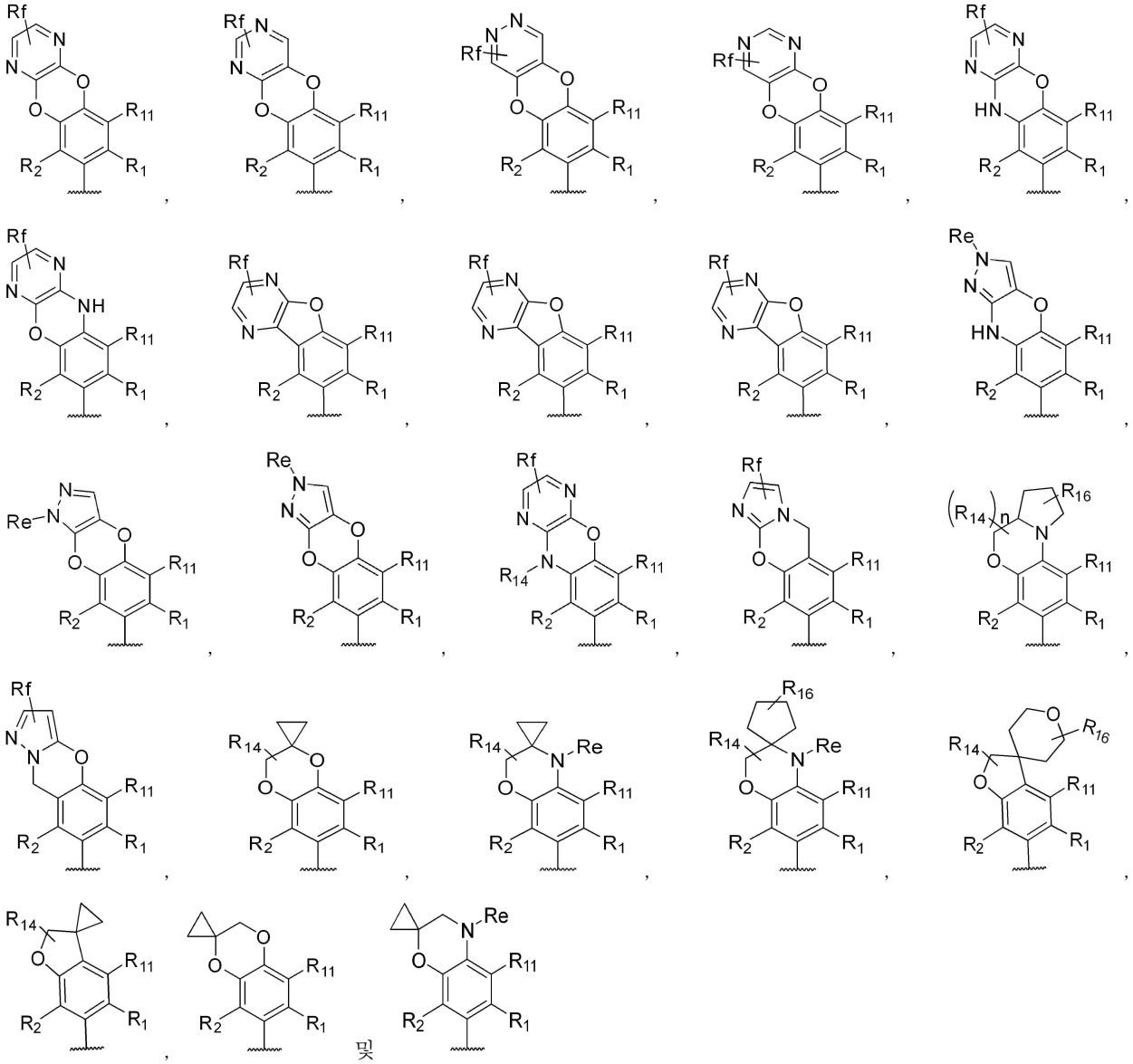
선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며, 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[1198] 71. 실시 형태 70에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1이 시아노, $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고, R_2는 H 또는 F이고, R_{11}은 H이고, R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 에틸하이드록시, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되고, R_f는 H, F, Cl, -OH, 시아노, $-NH_2$,, 메톡시, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1199] 72. 실시 형태 71에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1이 $-C(=O)NH_2$ 또는 $C(=O)NHCH_3$이고, R_2는 F이고, R_{11}은 H이고, R_e는 H, 메틸, 사이클로프로필 및 아세틸에서 선택되고, R_f는 H, F, Cl, -OH, 시아노, $-NH_2$, 메톡시 및 메틸에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1200] 73. 실시 형태 1, 8 내지 19, 29 내지 46 및 50 내지 69 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 식 I의 고리 A와 고리 B 및 이의 치환기, 또는 상기 식 IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa 및 Ivb의 고리 A, 고리 B와 고리 D 및 이의 치환기, 또는 상기 IIc 및 IId의 고리 A, 고리 B와 고리 E 및 이의 치환기가 함께 하기 어느 하나의 기를 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1201] 



[1202] 상기 각 기에서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고, R_2는 H 또는 할로겐이고, R_{11}은 H, OH, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고, R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이고, n은 0, 1 또는 2이고, R_{16}은 H, 하이드록시, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고, R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, C3-C6사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고, R_f는 H, 할로겐, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며, 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[1203] 74. 실시 형태 73에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1이 시아노, $-C(O)NH_2$ 또는 $-C(O)NHCH_3$이고, R_2는 H 또는 F이고, R_{11}은 H이고, R_{14}는 H 또는 메틸이고, n은 0, 1 또는 2이고, R_{16}은 H, 하이드록시 또는 메틸이고, R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 에틸하이드록시, 아세틸, 프로피오닐 및 사이클로프로피오닐에서 선택되고, R_f는 H, F, Cl, -OH, 시아노, $-NH_2$, 메톡시, 메틸, 에틸, 사이클로프로필 및 사이클로부틸에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1204] 75. 실시 형태 74에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1이 $-C(=O)NH_2$ 또는

$C(=O)NHCH_3$이고, R_2는 F이고, R_{11}은 H이고, R_{14}는 H이고, R_e는 H, 메틸, 사이클로프로필 및 아세틸에서 선택되고, R_f는 H, F, Cl, -OH, 시아노, $-NH_2$, 메톡시 및 메틸에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1205] 76. 실시 형태 1 내지 3 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은,

[1206] X_2는 C 또는 N에서 선택되고,

[1207] X_3은 C 또는 N에서 선택되고,

[1208] Y_5는 O, S, N, CHR_{13}, CR_{13}, $-OCH_2-$, $-NCH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 NR_{12}에서 선택되고,

[1209] Y_6은 O, N, -S(O)-, SO_2, S, CHR_{13}, CR_{13}, $-OCH_2-$, $-NCH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 NR_{12}에서 선택되고,

[1210] Y_1은 결합 O, N, CH, CH_2, NH, CHR_{13}, $C(R_{13})_2$ 또는 NR_{12}에서 선택되고,

[1211] Y_4는 결합 O, N, CH, CH_2, NH, CHR_{13}, $C(R_{13})_2$ 또는 NR_{12}에서 선택되고,

[1212] 또한 Y_1 및 Y_4는 동시에 결합 또는 O가 아니며,

[1213] 고리 B는 선택적으로 고리 형성에 관여하지 않은 R_{13} 및/또는 R_{12}에 의해 치환될 수 있는 외에, 또한 선택적으로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[1214] R_1은 시아노 및 -C(O)NR'R"에서 선택되고,

[1215] R_2는 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고,

[1216] R_3은 치환된 또는 비치환된 아릴에서 선택되고,

[1217] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H, 할로겐 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되거나, R_4 및 R_5는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3 내지 6원 치환된 또는 비치환된 고리를 형성하고, 상기 고리는 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유하고,

[1218] R_6은 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C6알콕시, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C2-C6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C3-C8사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 6 내지 14원 아릴, 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴 및 치환된 또는 비치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 사이클릴 및 치환된 또는 비치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고,

[1219] 또는 R_4 또는 R_5가 R_6 및 이들에 연결된 C 및 N과 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬, 할로겐 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 4 내지 9원 헤테로사이클릴을 형성하며,

[1220] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되고,

[1221] R_9는 H, C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시, 하이드록시 및 할로겐에서 선택되고,

[1222] R_{10}은 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1223] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 할로겐, C1-C4알킬 , -NR'R" 및 C1-C4알콕시에서 선택되고,

[1224] 각 R_{12}는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2-$, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C8사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 여기서 상기 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환

된 C1-C4알콕시 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있으며,

[1225] 각 R_{13}은 독립적으로 H, 할로겐, 옥소(=O), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 -C(O)-NR'R"에서 선택되고, 상기 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있으며,

[1226] R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1227] 여기서 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[1228] 77. 실시 형태 1 내지 3 및 76 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은,

[1229] X_2는 C 또는 N에서 선택되고,

[1230] X_3은 C 또는 N에서 선택되고,

[1231] Y_5는 O, S, N, CH_2-, CH, NH 및 NCH_3에서 선택되고,

[1232] Y_6은 O, S, N, CH_2-, CH, NH 및 NCH_3에서 선택되고,

[1233] Y_1은 결합, O, NH, -NCH_3, CH2 및 -$CH(CH_3)$-에서 선택되고,

[1234] Y_4는 결합, O, NH, -NCH_3, CH2 및 -$CH(CH_3)$-에서 선택되고,

[1235] 또한 Y_1 및 Y_4는 동시에 결합 또는 O가 아니며,

[1236] 고리 B는 또한 선택적으로 하이드록시, 아미노, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, -NR'R" 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있고,

[1237] R_1은 시아노, -C(=O)NH_2 및 -C(=O)NH_2CH_3에서 선택되고,

[1238] R_2는 H, 불소 및 메톡시에서 선택되고,

[1239] R_3은 벤젠 고리이고,

[1240] R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고,

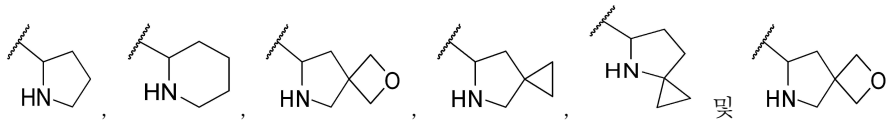
[1241] R_6은 H, 치환된 C1-C6알킬, 치환된 C1-C6알콕시, 치환된 C2-C6알케닐 또는 치환된 C2-C6알키닐이고, 이의 치환기는 1 내지 3개이고, 이는 하이드록시, 할로겐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 술포닐, 할로겐에 의해 임의로 치환된 C1-C4알킬, -$S(O)_2$-NR'R", 설파닐아미드, -C(O)-C1-C4알킬, -NR'-C(O)-C1-C4알킬, 및 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 할로겐, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 하이드록시, 카르복실, -NR'R", 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C3-C8사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되는 치환기에 의해 임의로 치환된 6 내지 14원 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C3-C8사이클로하이드로카르빌 및 4 내지 9원 헤테로사이클릴에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고, 또는

[1242] R_6은 치환된 C3-C8사이클로하이드로카르빌 또는 치환된 4 내지 9원 단일 고리 또는 융합 고리 헤테로사이클릴이고, 이의 치환기는 1 내지 3개이고, 이는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -NR'R", C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, -C(O)-C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시카르보닐에서 선택되며, 상기 C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시는 선택적으로 할로겐, 하이드록시 및 -NR'R"에서 선택되는 1 내지 3개의 기에 의해 치환되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고, 또는

[1243] R_6이 치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 치환된 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴, 치환된 6 내지 12원 스

피로 사이클릴 또는 치환된 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴인 경우, 이의 치환기는 1 내지 3개이고, 이는 C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬, C1-C4알콕시, 할로C1-C4알콕시, 시아노, C1-C4알킬-S(O)$_2$-, 하이드록시, 할로겐 및 NR'R"에서 선택되며, 여기서 상기 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1244] 또는 R_4 또는 R_5가 R_6 및 이들에 연결된 C 및 N과 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 하기 기를 형성하며,

[1245] 

[1246] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고,

[1247] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고,

[1248] R_{10}은 H, 메틸 및 F에서 선택되고,

[1249] R_{11}은 H, 하이드록시, 아미노, 불소, 염소, 메틸, 메톡시 및 -NCH_3에서 선택되고,

[1250] 각 R_{12}는 독립적으로 H, 아세틸, 프로피오닐, C1-C4 알콕시, C1-C4알킬-S(O)$_2$-, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, C3-C5사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1251] 각 R_{13}은 독립적으로 H, 불소, 염소, 옥소(=O), C1-C4아실, -OH, 시아노, C1-C4알콕시, C1-C6알킬, C1-C4알킬-S(O)$_2$- 및 C3-C4사이클로하이드로카르빌-C(O)-에서 선택되고,

[1252] 물결선은 결합 연결 위치를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[1253] 78. 실시 형태 8에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은

[1254] X_2는 C 또는 N에서 선택되고,

[1255] X_3은 C 또는 N에서 선택되고,

[1256] Y_1은 결합, O, NH, -NCH_3, CH2 및 -$CH(CH_3)$-에서 선택되고,

[1257] Y_5는 O, S, N, CH_2-, CH, NH 및 NCH_3에서 선택되고, 또한 Y_1 및 Y_5는 동시에 O가 아니며,

[1258] Y_4는 C, CH 또는 N에서 선택되고,

[1259] Y_6은 C, CH 또는 N에서 선택되고,

[1260] 고리 D는 C3-C8사이클로하이드로카르빌, C4-C9헤테로사이클릴, C5-C10 헤테로아릴 또는 C6-C10아릴이고, 상기 C4-C9헤테로사이클릴 및 C5-C10헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유할 수 있고,

[1261] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", -C(O)-NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-S(O)$_2$-, 치환된 또는 비치환된 C6-C14아릴-S(O)$_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C8사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1262] 각 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[1263] R_1 내지 R_{11}은 실시 형태 76에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1264] 79. 실시 형태 78에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1 내지 R_{11}이 실시 형

태 77에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1265] 80. 실시 형태 9에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은,

[1266] X_2 및 X_3은 C이고,

[1267] Y_1은 C, CH 또는 N에서 선택되고,

[1268] Y_4는 C, CH 또는 N에서 선택되고,

[1269] Y_5는 결합, O, NH, $-NCH_3$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고,

[1270] Y_6은 결합, O, S, N, CH_2, CH, NH 및 NCH_3에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며,

[1271] 고리 D는 C3-C8사이클로하이드로카르빌, C4-C9헤테로사이클릴, C5-C10 헤테로아릴 또는 C6-C10아릴이고, 상기 C4-C9헤테로사이클릴 및 C5-C10헤테로아릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유할 수 있고,

[1272] R_{15}는 H, 할로겐, 옥소(=O), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 하이드록시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, -NR'R", -C(O)-NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 치환된 또는 비치환된 C6-C14아릴-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C8사이클로하이드로카르빌, C3-C8사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며,

[1273] 각 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[1274] R_1 내지 R_{11}은 실시 형태 76에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1275] 81. 실시 형태 80에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1 내지 R_{11}이 실시 형태 77에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1276] 82. 실시 형태 12에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은,

[1277] X_2 및 X_3은 C이고,

[1278] Y_1은 O 또는 CH_2에서 선택되고;

[1279] Y_5는 결합, O, NH, $-NCH_3$, CH_2 및 $-CH(CH_3)-$에서 선택되고,

[1280] Y_6은 결합, O, S, N, CH_2, CH, NH 및 NCH_3에서 선택되고, 또한 Y_5 및 Y_6은 동시에 결합이 아니며,

[1281] 고리 E는 C3-C8사이클로하이드로카르빌 또는 C4-C9헤테로사이클릴이고, 상기 C4-C9헤테로사이클릴은 O, N 및 S에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 임의로 함유할 수 있으며,

[1282] R_{16}은 할로겐, C1-C4알킬, 하이드록시, C1-C4아실 및 C1-C4알콕시에서 선택되고,

[1283] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

[1284] R_1 내지 R_{11}은 실시 형태 76에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1285] 83. 실시 형태 82에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1 내지 R_{11}이 실시 형태 77에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1286] 84. 실시 형태 16에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체

이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은,

[1287] X_2, X_3, Y_1, Y_5, Y_4 및 Y_6이 실시 형태 78에 기재된 바와 같고,

[1288] D_1은 O, S, N, NR_e, CR_f 및 CR_fR_g에서 선택되고,

[1289] D_2는 O, S, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[1290] D_3은 O, S, N, NR_e, $(CR_f)_p$ 및 $(CR_fR_g)_p$에서 선택되고,

[1291] 각 R_e는 독립적으로 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 시아노, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, 4 내지 9원 헤테로사이클릴, NR'R"-C(O)-, C3-C6사이클로하이드로카르빌, C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)-, 치환된 또는 비치환된 C1-C4할로알킬 및 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며,

[1292] 여기서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1293] 각 R_f는 독립적으로 H, 할로겐, 옥소(=O), 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 -C(O)-NR'R"에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1294] 각 R_g는 독립적으로 H, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C3-C6사이클로하이드로카르빌-C(O)- 및 -C(O)-NR'R"에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다.

[1295] 여기서, R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1296] 각 p는 독립적으로 1 내지 4의 정수이며, 바람직하게는 1 또는 2이고,

[1297] R_1 내지 R_{11}은 실시 형태 76에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1298] 85. 실시 형태 84에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1 내지 R_{11}이 실시 형태 77에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1299] 86. 실시 형태 17에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은

[1300] X_2, X_3, Y_1, Y_5, Y_4, Y_6 및 n이 실시 형태 80에 기재된 바와 같고,

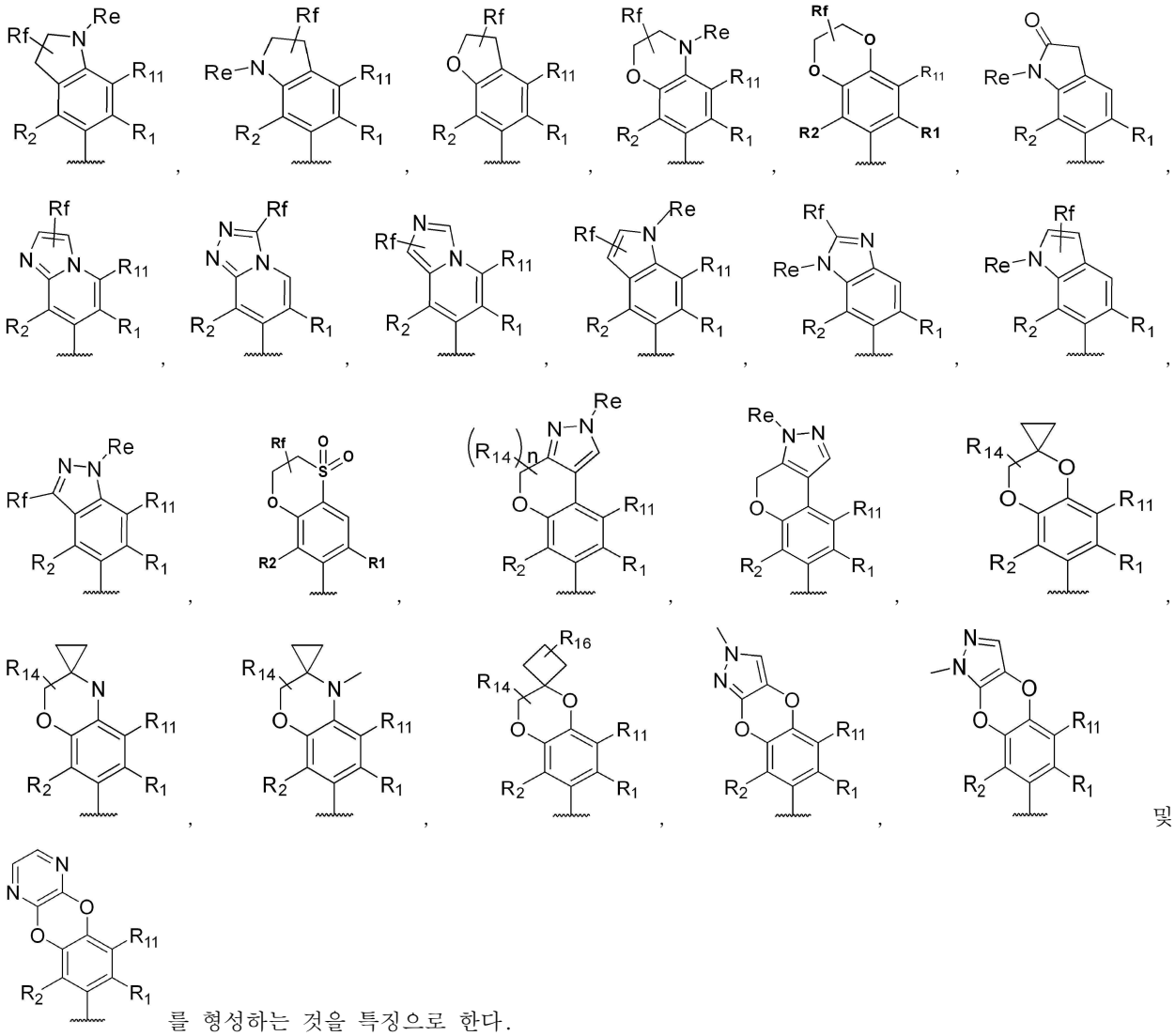
[1301] D_1, D_2 및 D_3은 실시 형태 84에 기재된 바와 같고,

[1302] R_1 내지 R_{11}은 실시 형태 76에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1303] 87. 실시 형태 86에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 R_1 내지 R_{11}이 실시 형태 77에 기재된 바와 같은 것을 특징으로 한다.

[1304] 88. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은,

[1305] 고리 A가 고리 B 및 이의 고리 치환기와 함께

[1306] 

를 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1307] 여기서, R_1은 시아노 또는 -C(O)NR'R"이고, R_2는 H 또는 할로겐이고, R_{11}은 H, OH, -NR'R", 할로겐 또는 C1-C4알킬이고, R_{14}는 H, 할로겐 또는 C1-C4알킬이고, n은 0, 1 또는 2이고, R_{16}은 H, 하이드록시, 할로겐 및 C1-C4알킬에서 선택되고, R_e는 H, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, C3-C6사이클로하이드로카르빌, 치환된 또는 비치환된 C1-C4아실에서 선택되고, R_f는 H, 할로겐, -OH, 시아노, -NR'R", 치환된 또는 비치환된 C1-C4알콕시, 치환된 또는 비치환된 C1-C4알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌에서 선택되고, 바람직하게는 상기 C1-C4아실, C1-C4알콕시 및 C1-C4알킬은 선택적으로 F, 하이드록시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 C1-C4알킬에서 선택되며, 물결선은 결합 연결 위치를 나타내고,

[1308] X_1은 O이고,

[1309] R_3은 비치환되거나 하이드록시, 할로겐, C1-C4알킬, 할로C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐에서 선택되고,

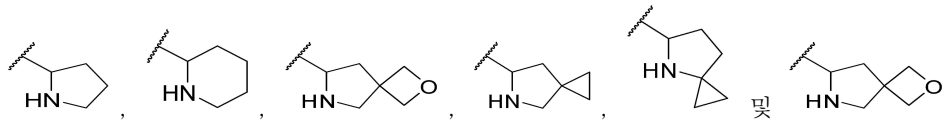
[1310] R_4는 H 또는 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1311] R_5는 H 또는 C1-C4알킬에서 선택되고,

[1312] R_6은 H, 선택적으로 하이드록시, 할로겐, C1-C4알콕시, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$- 및 술포닐에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 C1-C4알킬, 선택적으로 할로겐, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 C3-C8사이클로하이드로카르빌, 선택적

으로 할로겐, 하이드록시, 시아노, C1-C4알킬-$S(O)_2$-, C1-C4알킬 및 C1-C4알콕시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 4 내지 9원 헤테로사이클릴, 및 각각 선택적으로 C1-C4알킬, C1-C4알콕시 및 시아노에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된 6 내지 12원 브리지 사이클릴, 6 내지 12원 스피로 사이클릴, 6 내지 12원 브리지 헤테로사이클릴 또는 6 내지 12원 스피로 헤테로사이클릴에서 선택되고,

[1313] 또는 R_4 또는 R_5가 R_6 및 이들에 연결된 C 및 N과 함께 H, 듀테륨, 하이드록시, 메틸, F 및 메톡시에서 선택되는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환될 수 있는 하기 기를 형성하며,

[1314] 

[1315] R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, 할로겐, 시아노, 메틸 및 메톡시에서 선택되고,

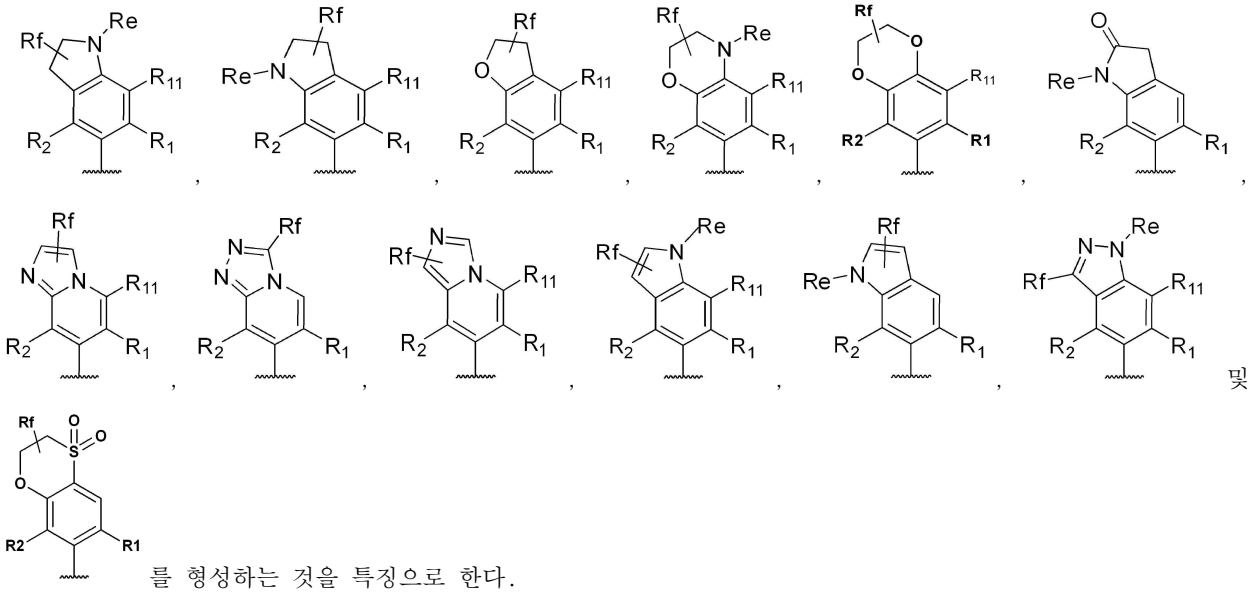
[1316] R_9는 H, 메틸, 메톡시, 하이드록시 및 F에서 선택되고,

[1317] R_{10}은 H, 메틸 및 F에서 선택되고,

[1318] 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[1319] 89. 실시 형태 88에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은,

[1320] 고리 A가 고리 B 및 이의 고리 치환기와 함께

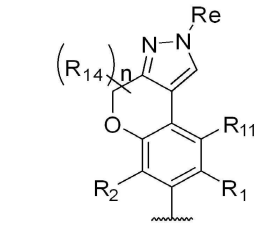
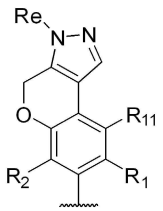
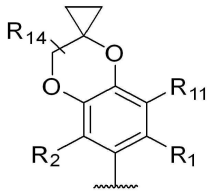
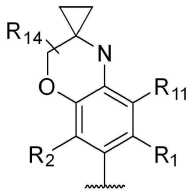
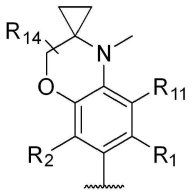
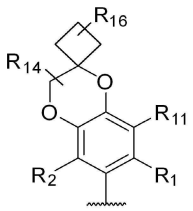
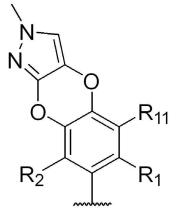
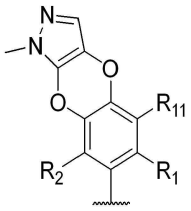
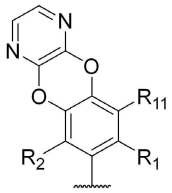
[1321] 

를 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1322] 여기서 R_1은 -C(=O)NR'R"이고, R_2는 F이고, R_{11}은 H, F 또는 메틸이며, R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택되고, R_f는 H, F, Cl, -OH, 시아노, -NR'R", 메톡시, 에톡시, C1-C6알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 메틸에서 선택되고, 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

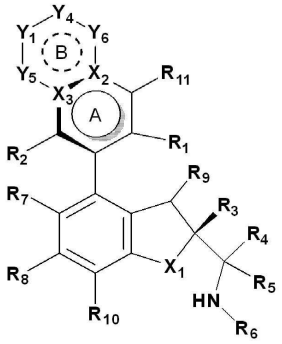
[1323] 90. 실시 형태 88에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은,

[1324] 고리 A가 고리 B 및 이의 고리 치환기와 함께

[1325] , , , , , , , ,  및 를 형성하는 것을 특징으로 한다.

[1326] 여기서 R_1은 -C(=O)NR'R"이고, R_2는 F이고, R_{11}은 H, F 또는 메틸이고, R_{14}는 H, F 또는 메틸이고, n은 0, 1 또는 2이며, R_e는 H, 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$ 및 아세틸에서 선택되고, R_f는 H, F, Cl, -OH, 시아노, -NR'R", 메톡시, 에톡시, C1-C6알킬, C3-C6사이클로하이드로카르빌에서 선택되며, 여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 H 및 메틸에서 선택되고, 물결선은 결합 연결 위치를 나타낸다.

[1327] 91. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 화합물이 하기 화합물에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

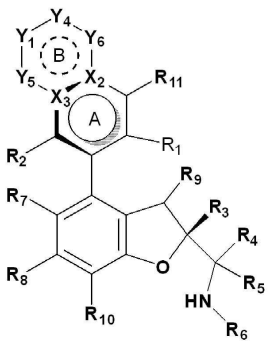
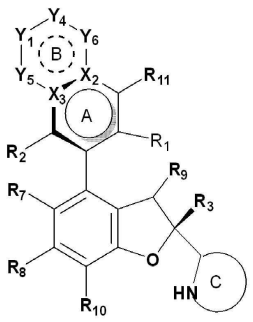
[1328] 

[1329] XI

[1330] 식에서,

[1331] R_1 내지 R_{11}, X_1 내지 X_3, Y_1, Y_4, Y_5, Y_6 및 고리 B는 실시 형태 1에 정의된 바와 같다.

[1332] 92. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 화합물이 하기 화합물에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

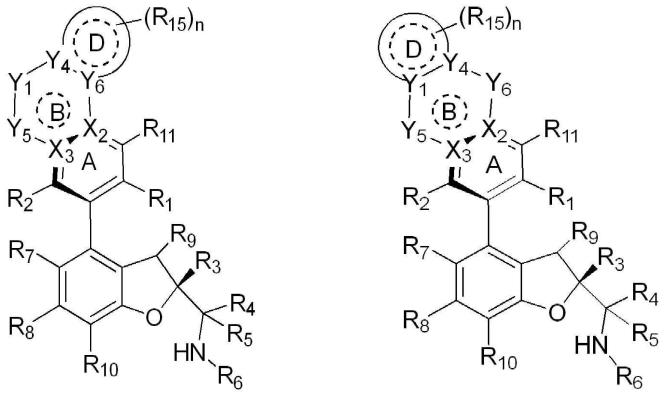
[1333]  

[1334] XIa XIb

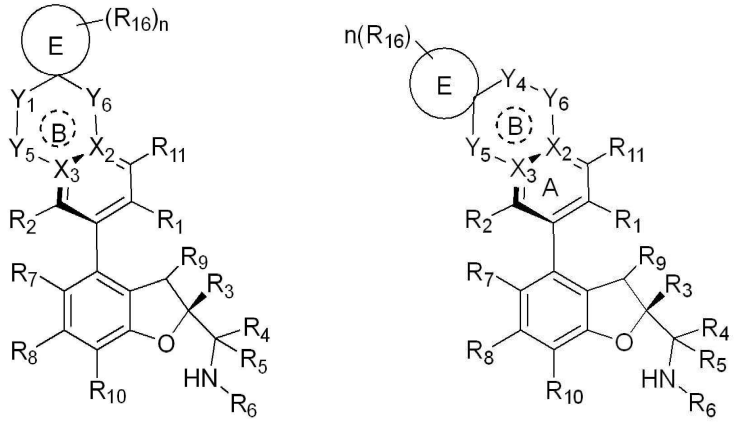
[1335] 식 XIa에서, R_1 내지 R_{11}, X_2 내지 X_3, Y_1, Y_4, Y_5, Y_6 및 고리 B는 실시 형태 2에 정의된 바와 같고,

[1336] 식 XIb에서, R_1 내지 R_3, R_7 내지 R_{13}, X_2, X_3 및 고리 B는 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, Y_1, Y_4, Y_5, Y_6 및 고리 C는 실시 형태 2에 정의된 바와 같다.

[1337] 93. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 화합물이 하기 화합물에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1338] 

[1339] XIIa XIIb

[1340] 

[1341] XIIc XIId

[1342] 식 XIIa에서, R_1 내지 R_{13}, X_2 내지 X_3, Y_1 및 Y_5는 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, Y_4, Y_6, R_{15}, 고리 D 및 n은 실시 형태 8에 정의된 바와 같고,

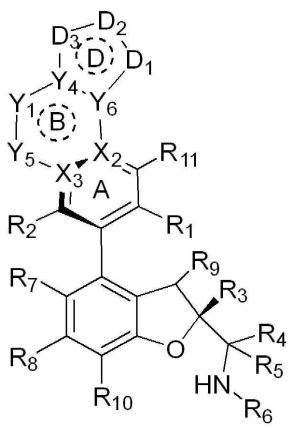
[1343] 식 XIIb에서, R_1 내지 R_{13}, X_2 내지 X_3, Y_1 및 Y_5는 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, Y_4, Y_6, R_{15}, 고리 D 및 n은 실시 형태 9에 정의된 바와 같고,

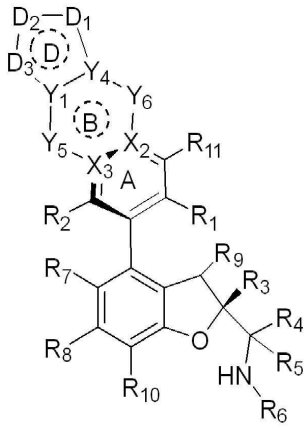
[1344] 식 XIIc에서, R_1 내지 R_{13}, X_2 내지 X_3, Y_1, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, 고리 E, R_{16} 및 n은 실시 형태 12에 정의된 바와 같고,

[1345] 식 XIId에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_4, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, 고리 E, R_{16} 및 n은 실시 형태 12에 정의된 바와 같으며,

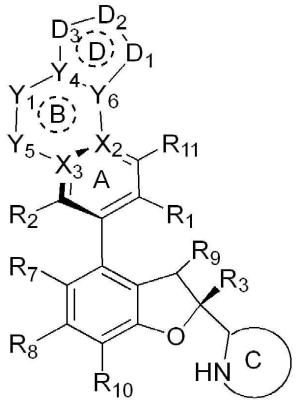
[1346] 각 식에서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

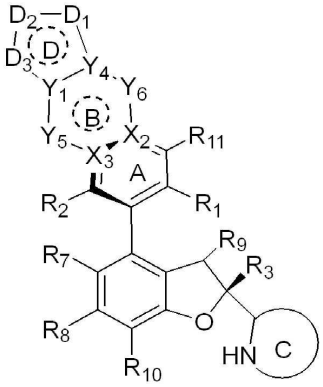
[1347] 94. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 화합물이 하기 화합물에서 선택되는 것을 특징으로 한다.

[1348] 



[1349] XIIIa XIIIb

[1350] 



[1351] XIVa XIVb

[1352] 식 XIIIa에서, R_1 내지 R_{13}, X_2 내지 X_3, Y_1 및 Y_5는 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, Y_4 및 Y_6은 실시 형태 8에 정의된 바와 같고, D_1, D_2 및 D_3은 실시 형태 16에 정의된 바와 같고,

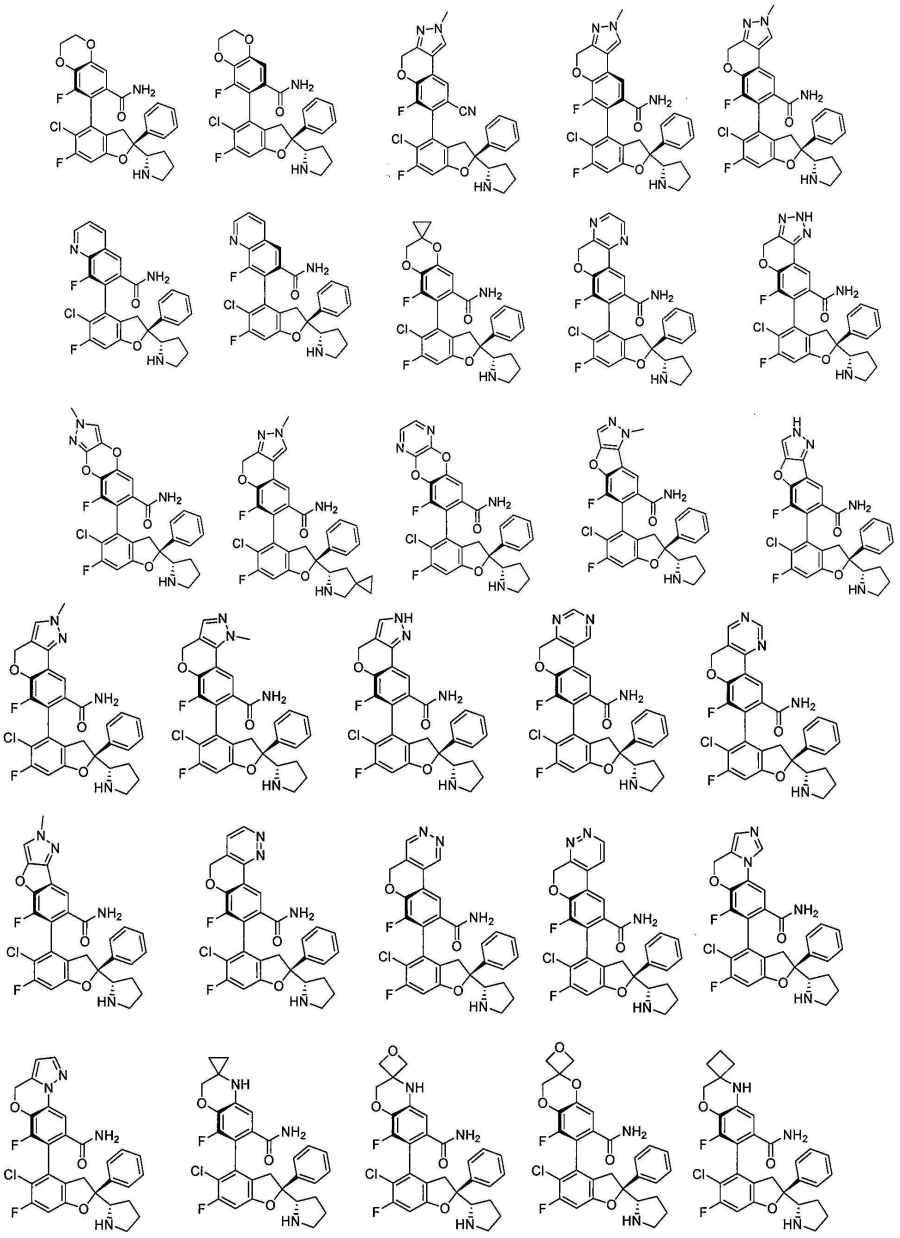
[1353] 식 XIIIb에서, R_1 내지 R_{13}, X_2 내지 X_3, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, Y_1 및 Y_4는 실시 형태 9에 정의된 바와 같고, D_1, D_2 및 D_3은 실시 형태 16에 정의된 바와 같고,

[1354] 식 XIVa에서, R_1 내지 R_{13}, X_2 내지 X_3, Y_1 및 Y_5는 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, Y_4 및 Y_6은 실시 형태 8에 정의된 바와 같고, D_1, D_2 및 D_3은 실시 형태 16에 정의된 바와 같고, 고리 C는 실시 형태 3에 정의된 바와 같고,

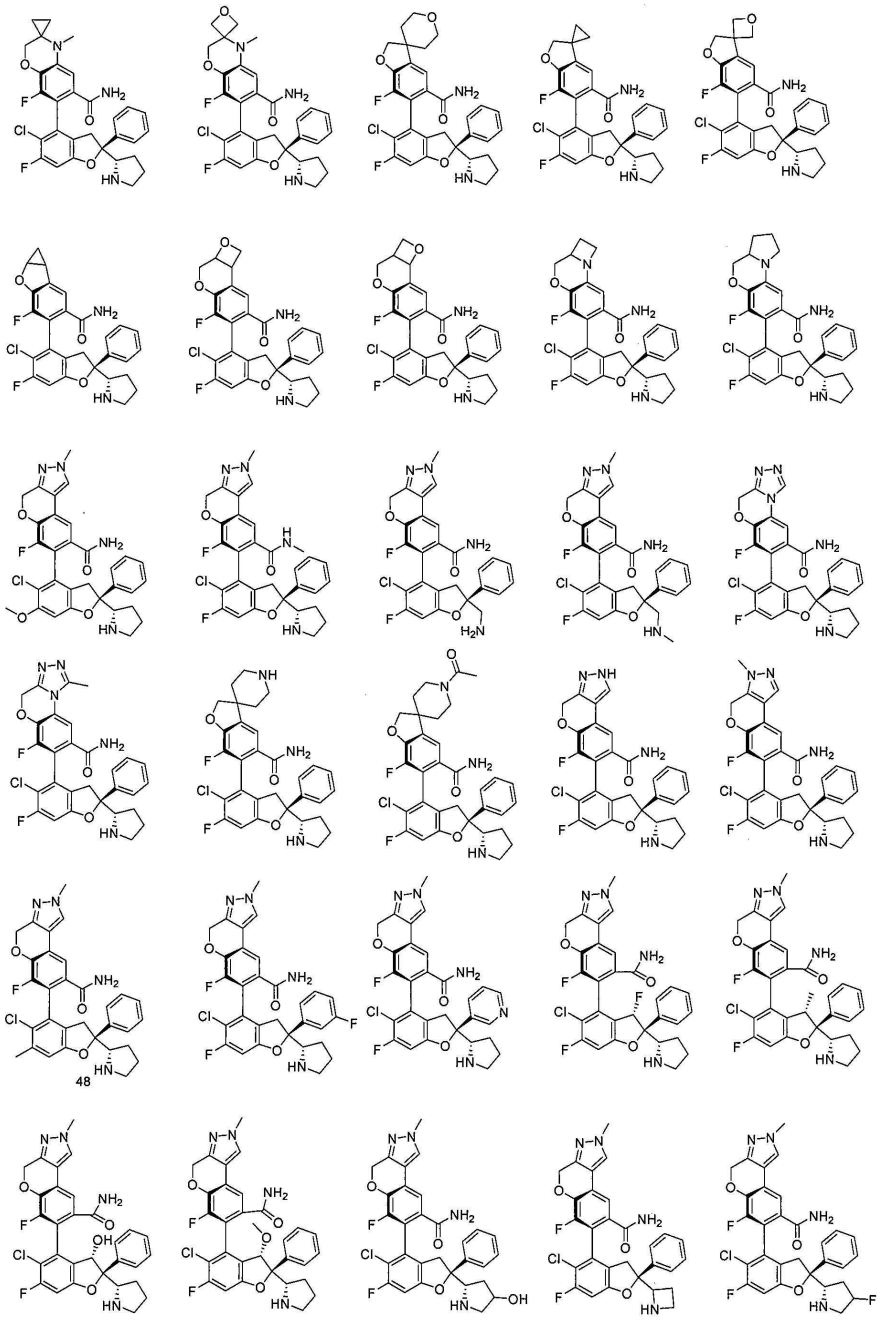
[1355] 식 XIVb에서, R_1 내지 R_{13}, X_2, X_3, Y_5 및 Y_6은 실시 형태 1에 정의된 바와 같고, Y_1 및 Y_4는 실시 형태 9에 정의된 바와 같고, D_1, D_2 및 D_3은 실시 형태 16에 정의된 바와 같고, 고리 C는 실시 형태 3에 정의된 바와 같으며,

[1356] 각 식에서, 점선은 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다.

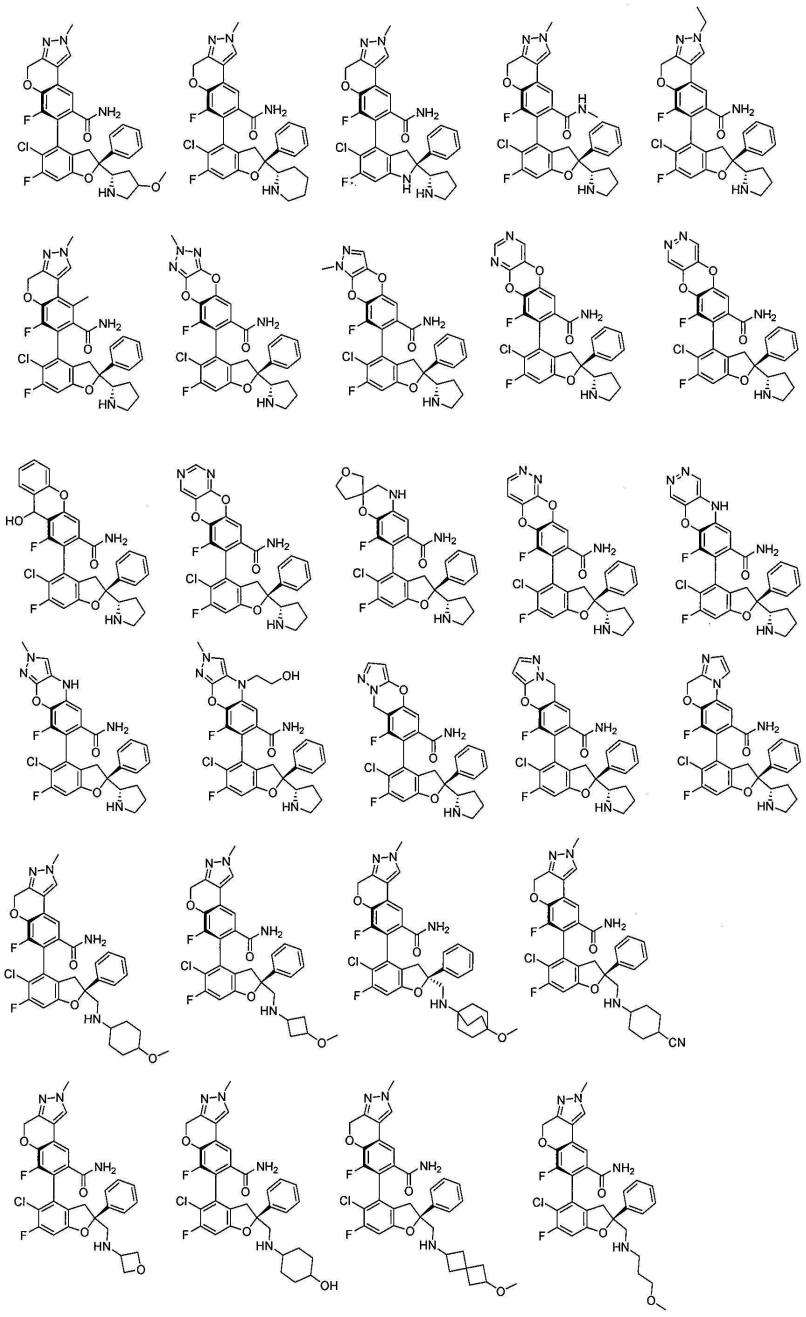
[1357] 95. 실시 형태 1에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물은 상기 화합물이 하기 화합물에서 선택되는 것을 특징으로 한다.



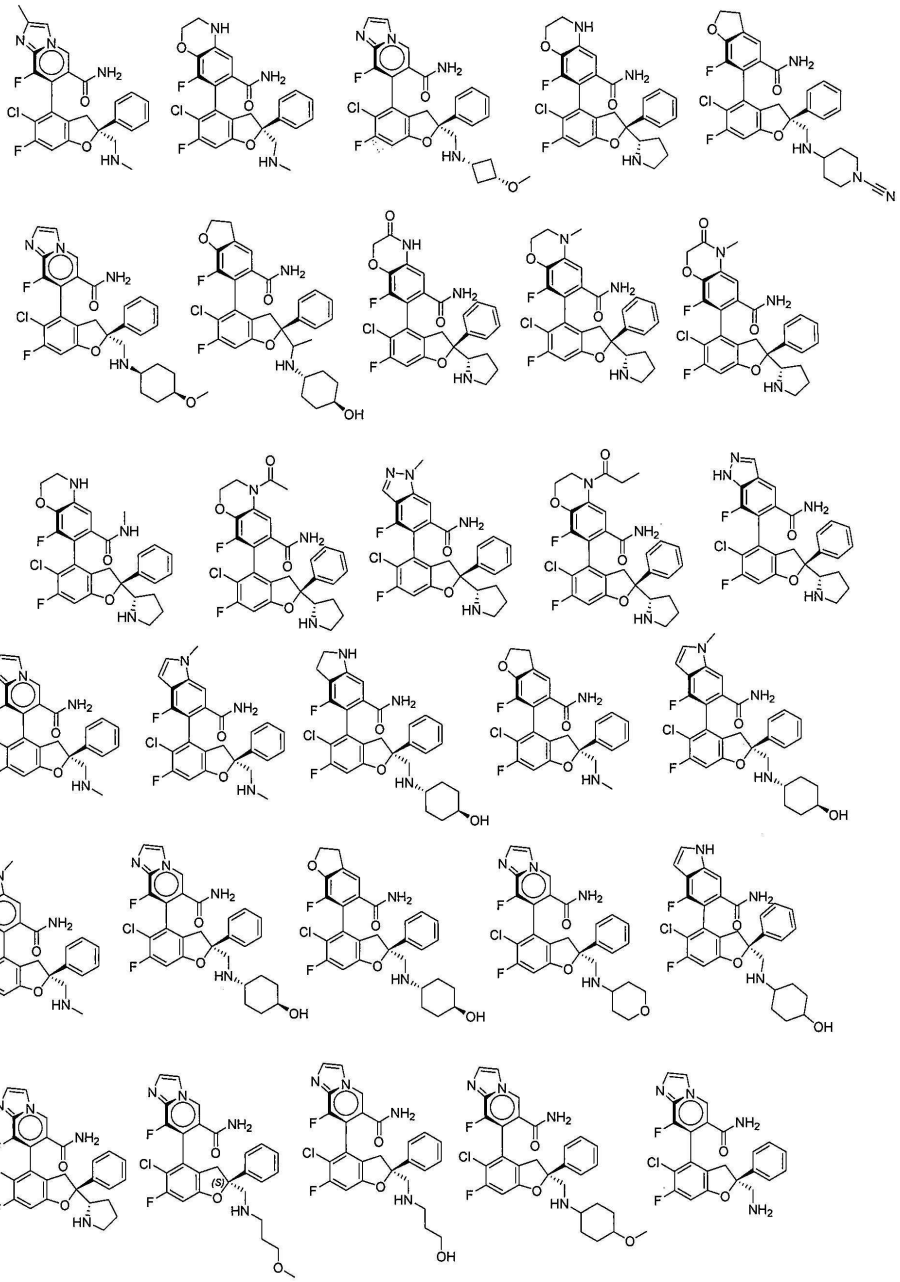
[1358]



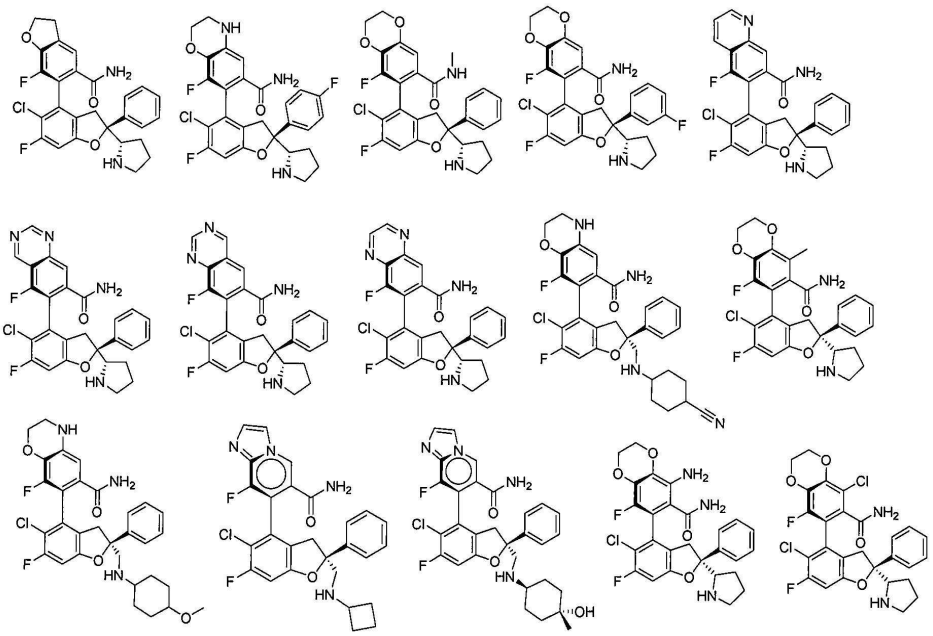
[1359]



[1360]



[1361]



[1362]

[1363] 95. 약학 조성물은 실시 형태 1 내지 94 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 함유하는 것을 특징으로 한다.

[1364] 96. YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의, 실시 형태 1 내지 95 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 호변 이성질체, 용매화물, 동위체 치환체, 다형체, 전구약물 또는 대사산물의 용도이고, 바람직하게는 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 종양 또는 암이고, 고형 종양 또는 혈액 종양을 포함하고, 더 바람직하게는 상기 YAP/TAZ와 TEAD의 상호작용에 의해 매개되는 질환은 중피종(예를 들어 흉막 중피종, 악성 흉막 중피종, 복막 중피종, 심낭 중피종 및 척수강내 중피종), 자궁경부 편평세포암, 자궁내막암, 식도 편평세포암, 식도 선암종, 방광 요로 상피암, 피부 편평세포암, 한공종(양성 한공종), 한공암종(악성 한공암종 포함), 천막상 상막종(소아 천막상 뇌실막종 포함), 상피혈관내피종, 뇌실막종, 유방암(삼중음성 유방암 포함), 폐암(비소세포폐암 포함), 난소암, 결장직장암, 흑색종, 췌장암, 전립선암, 위암, 식도암, 간암(간세포암, 담관암 및 간모세포종), 신경모세포종, 신경초종, 신장암, 육종(횡문근육종, 배아 횡문근육종, 골육종, 미분화 다형성 육종, 카포시 육종, 연조직 육종 및 희귀한 연조직 육종을 포함), 골암, 뇌암, 수모세포종, 신경교종, 수막종 및 두경부암(두경부 편평세포암을 포함)에서 선택된다.

[1365] **V. 실시예**

[1366] 아래에서 구체적인 실시예를 결합하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 이러한 실시예는 단지 본 발명을 설명하기 위해 사용될 뿐 본 발명의 범위를 제한하지 않음을 이해하여야 한다. 하기 실시예에서 구체적인 조건이 기재되어 있지 않은 실험 방법은 일반적으로 통상적인 조건을 따르거나 제조업체가 제시하는 조건을 따른다. 달리 설명되지 않는 한, 백분율 및 부수는 중량에 따라 계산된다.

[1367] 하기 실시예에 사용된 출발물질은 Aldrich, TCI, Alfa Aesar, Bidepharm, Energy Chemical 등과 같은 화학제품 판매업체로부터 구입되거나 공지된 방법으로 합성할 수 있다.

[1368] 하기 실예에서는 별도의 지시사항이 없는 경우 빙욕은 -5℃ 내지 0℃의 온도에서 수행되며, 실온은 10℃ 내지 30℃를 나타내고, 환류 온도는 상압에서 용매가 환류되는 온도를 나타내며, 밤새 반응시킨다는 것은 반응 지속 시간이 8 내지 15시간임을 나타낸다. 하기 실시예에서 구체적인 작업 온도에 제한이 없는 경우 모든 작업은 실온에서 수행된다.

[1369] 하기 실시예에서 별도의 지시사항이 없는 경우 중간체 및 최종 생성물의 분리 및 정제는 순상 또는 역상 크로마토그래피 컬럼으로 분리되거나 다른 적합한 방법으로 수행된다. 순상 플래시 크로마토그래피 컬럼은 에틸 아세테이트와 n-헥산 또는 메탄올과 디클로로메탄을 이동상으로 사용한다. 역상 분취용 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)는 C18 컬럼을 사용하여 수행되며 UV 214 nm 및 254 nm에서 검출하고, 이의 이동상은 A(0.1% 포름산 수용

액) 및 B(아세토니트릴) 또는 이동상 A(0.1% 탄산수소암모늄 수용액) 및 B(아세토니트릴)이다.

[1370] 각 실시예에 사용된 분석조건은 다음과 같다.

[1371] LCMS 기기: Pump Agilent 1260,

[1372] UV 검출기: Agilent 1260 DAD 질량 분광계 API 3000,

[1373] 크로마토그래피 컬럼: Waters sunfire C18, 4.6×50mm, 5μm,

[1374] 이동상: A-H_2O(0.1% HCOOH 함유), B-아세토니트릴

[1375] NMR: Bruker Ascend 400M (^{1}H NMR: 400MHz, ^{13}C NMR: 100 MHz.

[1376] 본 개시의 화학 반응식 및 본문에 나타난 영어 약어의 상응하는 중국어 의미는 하기 표에 나타낸 바와 같다.

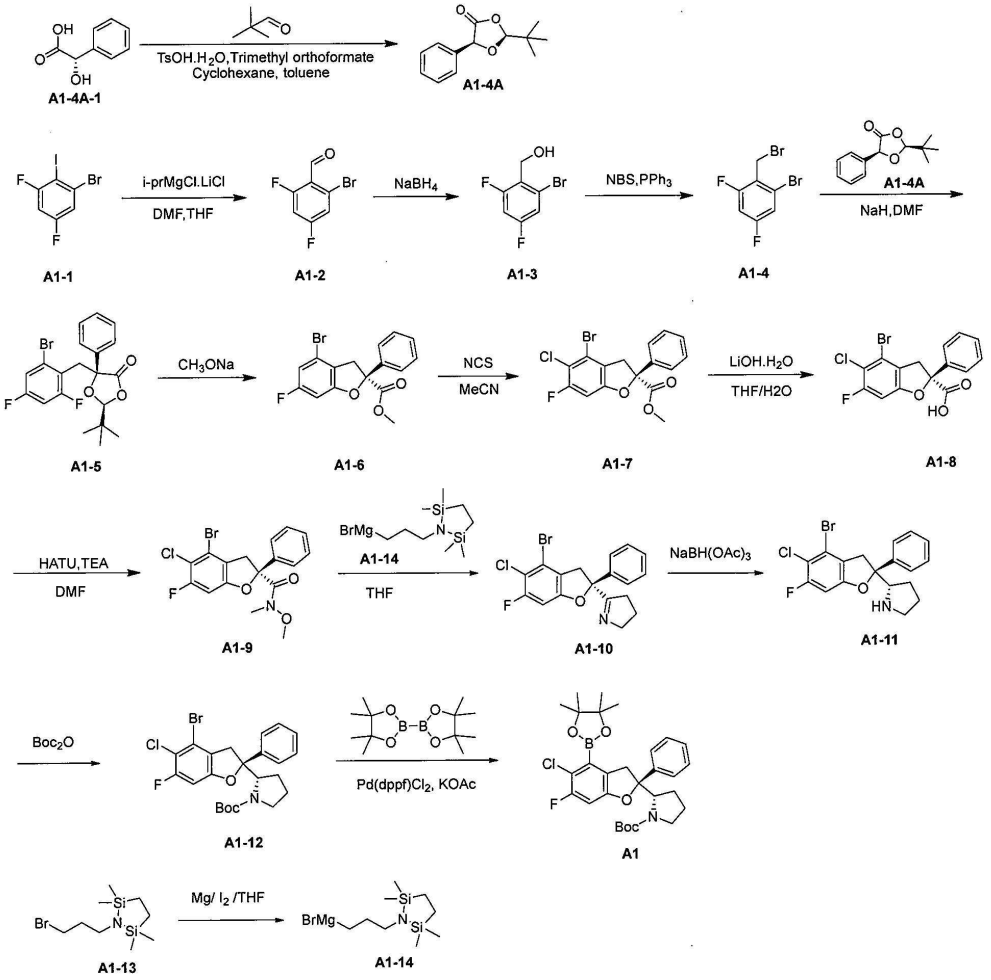
$Ti(OEt)_4$	티타늄에톡사이드	DMF	N,N-디메틸포름아미드
$LiBH_4$	리튬 보로하이드라이드	Na_2CO_3	탄산나트륨
TFA	트리플루오로아세트산	EtOH	에탄올
LDA	리튬 N,N-디이소프로필아미드	CBr_4	사브롬화탄소
Pd(AmPhos)$_2Cl_2$	비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)	Ph_3P	트리페닐포스핀
Cs_2CO_3	탄산세슘	NBS	N-브로모숙신이미드
DMAc 또는 DMA	N,N-디메틸아세트아미드	BPO	벤조일퍼옥사이드
THF	테트라하이드로푸란	TMP	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘
DCM	디클로로메탄	PBr_3	삼브롬화인
Ms_2O	메탄술폰산 무수물	CCl_4	사염화탄소
n-BuLi	n-부틸리튬	N_2H_4	하이드라진
Dibal-H	디이소부틸알루미늄하이드라이드	H_2SO_4	황산
Dioxane	1,4-다이옥세인	$POCl_3$	옥시염화인
PPA	폴리인산	$Pd(OAc)_2$	아세트산 팔라듐
$NaBH_4$	수소화붕소나트륨	EtONa	나트륨에톡사이드
MeOH	메탄올	$Pd_2(dba)_3$	트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐
Et_3N 또는 TEA	트리에틸아민	XantPhos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민	CH_3CN	아세토니트릴
HCl	염화수소	Boc_2O	디-tert-부틸 디카보네이트
PMB-Br	4-메톡시벤질브로마이드	K_2CO_3	탄산칼륨
SEMCl	2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드	DBAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트_
t-BuXphos-Pd-G3	메탄술포나토(2-디-t-부틸포스피노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐 (II)	Ruphos-Pd G3	메탄술포나토(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II)
Cyclohexane	사이클로헥산	Toluene	톨루엔
i-PrMgBr	이소프로필마그네슘브로마이드	LiCl	염화리튬
NaH	수소화나트륨	CH_3ONa	나트륨메톡사이드
NCS	N-클로로숙신이미드	LiOH	수산화리튬
$NaBH(OAc)_3$	수소화붕소아세트산나트륨	Pddppf(Cl)2	[1,1'-

[1377]

			비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐
CuI	아이오딘화구리	MeI	아이오딘화메틸
LiHMDS	리튬헥사메틸디실라지드	bromo(phenyl)브로모(페닐)magnesium	페닐마그네슘브로마이드
n-heptane	n-헵탄	t-BuOK	칼륨 tert-부톡사이드
$B_2(Pin)_2$	피나콜 붕산염	KOPiv	피발산칼륨
xylene	자일렌	$Ti(iPrO)_4$	티타늄 테트라이소프로판올레이트
HTMP	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘	TBSOTf	tert-부틸디실릴트리플루오로메탄술포네이트
DtBuAD	tert-부틸 아조디카르복실레이트	KOAc	아세트산칼륨
DMSO	디메틸설폭사이드	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
tert-BuOH	tert-부탄올	acetone	아세톤
1-부탄올/n-BuOH	n-부탄올	NMP	N-메틸피롤리돈
Ac_2O	아세트산 무수물	AcOH	아세트산
Lawesson's Reagent	로슨 시약	NIS	N-아이오도숙신이미드
BnBr	브롬화벤질	N-xantphos	4,6-비스(디페닐포스피노)페녹사진
Ruphos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐	TsOH	p-톨루엔술폰산
$Cu(OAc)_2$	아세트산구리	Microwave	마이크로파
RT	실온		

[1378]

[1379] 중간체 **A1**의 합성: tert-부틸 (S)-2-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1- 카르복실레이트



[1380]

[1381] 단계 1: 질소 가스로 보호된 건조한 3구 플라스크에 테트라하이드로푸란(THF)(150mL), **A1-1**(15g, 47.04mmol)을 순차적으로 가하고 -70℃로 냉각시킨 후 i-PrMgCl.LiCl(39.8mL, 51.74mmol, THF 용액에 용해, 농도는 1.3M임)을 적가하고, 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 DMF(5.16g, 70.56mmol)를 적가하고 1시간 동안 계속하여 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 0℃의 포화 NH_4Cl 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 감압 농축하여 황색 유상의 **A1-2**(5.8g, 조질의 생성물)를 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1382] 단계 2: 건조한 250mL의 단구 플라스크에 THF(60mL) 및 MeOH(10mL), **A1-2**(5.8g, 조질의 생성물) 및 $NaBH_4$(596mg, 15.75mmol)를 순차적으로 가하였다. 상기 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 0℃의 포화 NH_4Cl 수용액에 부어 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 황색 유상의 **A1-3**(4.2g, 조질의 생성물)을 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1383] 단계 3: 건조한 100mL의 단구 플라스크에 DCM(40mL), **A1-3**(4.2g, 18.83mmol), PPh_3(5.93g, 22.6mmol)을 순차적으로 가하고, 교반하여 용해시켰다. 다음으로 NBS(4.02g, 22.6mmol)를 천천히 가하였다. 수득된 황색의 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 습식 샘플링하고 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(5 내지 10% 디클로로메탄/석유 에테르) 무색 유상 물질 **A1-4**(4.1g, 수율: 76%)를 수득하였다.

[1384] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.19 (dt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 2.0 Hz, 2H).

[1385] 단계 4: 반응 플라스크에 사이클로헥산(150mL), (S)-(+)-만델산(25g, 164mmol, 1.0eq) 및 트리메톡시메탄(27mL, 246mmol, 1.5eq)을 순차적으로 가하고, 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압 농축하였다. 잔류물을

톨루엔(100mL)에 용해시키고 피브알데히드(23.1mL, 181mmol, 1.1eq, 85% 순도) 및 p-톨루엔술폰산(936mg, 4.92mmol, 0.03eq)을 가하고, 25℃에서 12시간 동안 교반하고 감압 농축하였다. 잔류물을 사이클로헥산/톨루엔(100mL, 3/1)의 혼합 용매로 슬러리화하고 여과하였다. 케이크를 진공 건조시켜 백색 고체 **A1-4A**(23g, 수율: 63.5%)를 수득하였다.

[1386] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.35 (m, 5H), 5.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H).

[1387] 건조한 250mL의 3구 플라스크에 DMF(65mL), **A1-4**(6.5g, 22.73mmol) 및 **A1-4A**(5.01g, 22.73mmol)를 순차적으로 가하였다. 교반하여 용해시키고 NaH(1.27g, 31.83mmol, 미네랄 오일에 분산, 농도는 60%임)를 천천히 가하였다. 수득된 황색 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 포화 NH_4Cl 수용액에 부어 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 백색 고체 **A1-5**(8.3g, 수율: 86%)를 수득하였다.

[1388] ^{1}H NMR (400 Mhz, 클로로포름-d) δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.12 (ddd, J = 8.0, 2.6, 1.8 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 9.6, 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.62 (dd, J = 14.2, 2.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H).

[1389] 단계 5: 건조한 250mL의 단구 플라스크에 **A1-5**(8.3g, 19.52mmol) 및 MeONa(8.3mL, 44.89mmol, 메탄올 용액, 농도는 5.4M임)를 순차적으로 가하고, 수득된 황색 현탁액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 1M의 염산에 부어 퀀칭시키고, 물을 가하여 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 황색 유상 물질 **A1-6**(6g, 수율: 87%)을 수득하였다.

[1390] H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 16.2, 1.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 16.2, 1.7 Hz, 1H).

[1391] 단계 6: 건조한 단구 플라스크에 아세토니트릴(45mL), A1-6(4.4g, 12.53mmol), N-클로로숙신이미드(NCS)(1.84g, 13.7mmol)를 순차적으로 가하였다. 수득된 반응 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하며 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 4% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 무색 유상 물질 **A1-7**(4.3g, 수율: 89%)을 수득하였다.

[1392] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 16.4, 1.9 Hz, 1H).

[1393] 단계 7: 깨끗한 100mL의 단구 플라스크에 THF(15mL) 및 물(7.5mL), **A1-7**(1.5g, 3.89mmol), 수산화리튬 일수화물(653mg, 2.07mmol)을 순차적으로 가하였다. 수득된 황색의 반응 용액을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 1M 염산으로 pH를 약 5로 조절하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 무색 유상 물질 **A1-8**(1.5g, 조질의 생성물)을 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1394] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.72 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H).

[1395] 단계 8: 건조한 100mL의 단구 플라스크에 DMF(50mL), **A1-8**(1.2g, 3.2mmol), N,O-디메틸하이드록실아민 염산염(0.46g, 1.5mmol) 및 HATU(1.85g, 1.5mmol)를 순차적으로 가하였다. 다음으로 트리에틸아민(2.5mL, 16.5mmol)을 천천히 적가하고, 수득된 황색 현탁액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황색 유상의 **A1-9**(0.91g, 수율: 67%)를 수득하였

다.

[1396] 단계 9: 50mL의 3구 플르스크에 금속 마그네슘 칩(150mg, 6.25mmol), 아이오딘(50mg, 0.20mmol) 및 무수 테트라하이드로푸란(10mL)을 가하였다. 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 색이 사라질 때까지 60℃에서 가열하고 교반하였다. 반응 용액에 **A1-13**(1.0g, 3.58mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(9mL)을 적가하였다. 적가가 완료된 후, 반응 용액을 2시간 동안 계속하여 환류시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시켜 **A1-14**(0.32M)의 테트라하이드로푸란 용액을 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1397] 단계 10: 100mL 가지형 플라스크에 **A1-9**(1.0g, 2.5mmol) 및 무수 테트라하이드로푸란 용액(20mL)을 가한 다음, **A1-14**(0.32M, 15.6mL, 4.99mmol)를 가하였다. 반응 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 염화암모늄을 가하여 퀀칭시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 농축하여 조질의 생성물 **A1-10**(1.1g)을 수득하였다.

[1398] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.49 - 7.19 (m, 5 H), 6.71 (d, 1 H), 4.42 (d, 1 H), 3.90 - 3.70 (m, 2 H), 3.27 (d, 1 H), 2.70 - 2.55 (m, 1 H), 2.33 - 2.20 (m, 1 H), 1.80 - 1.70 (m, 2 H).

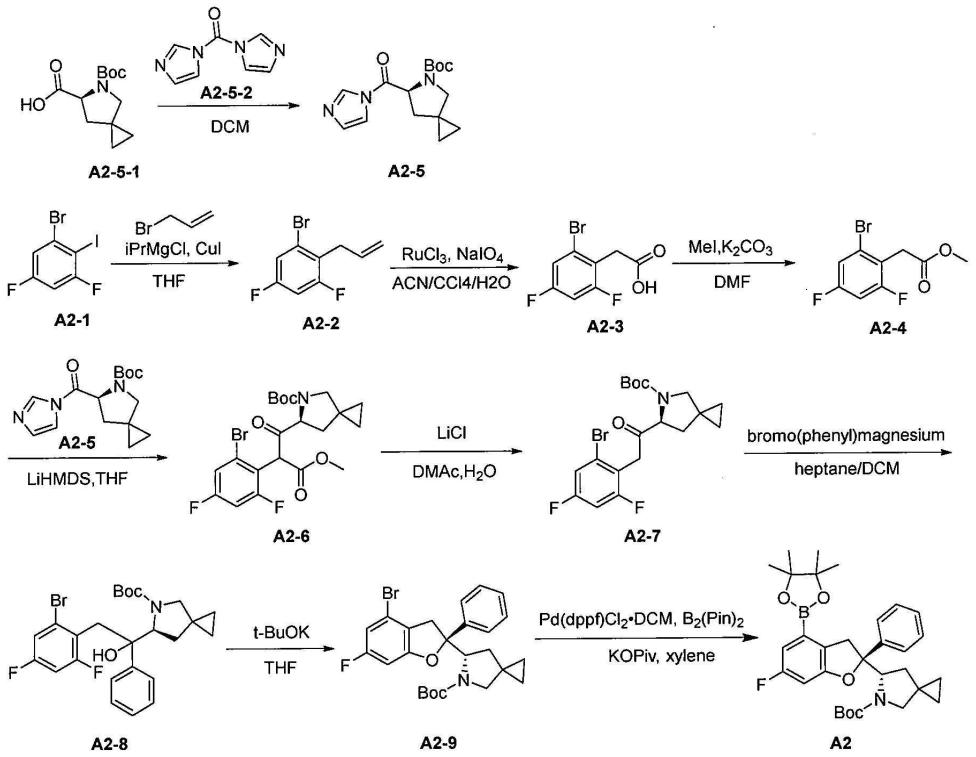
[1399] 단계 11: 건조한 가지형 플라스크에 **A1-10**(600mg, 1.5mmol), 무수 DCM(80mL) 및 $NaBH(OAc)_3$(485mg, 2.3mmol)을 가한 다음, 0.2mL의 아세트산을 가하였다. 반응 용액을 실온에서 밤새 교반하고 농축하였다. 포화 탄산수소나트륨 용액을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시킨 후 감압 농축하여 조질의 생성물 **A1-11**(600mg)을 수득하였다.

[1400] 단계 12: 가지형 플라스크에 **A1-11**(600mg, 1.52mmol), DCM(50mL), Boc_2O(397mg, 1.82mmol) 및 트리에틸아민(460mg, 4.55mmol)을 가하였다. 반응 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 반응이 완료된 후 반응 용액을 감압 농축하고, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1)하여 중간체 **A1-12**(350mg)를 수득하였다.

[1401] LC-MS : m/z 496.8 $[M+H]^+$.

[1402] 단계 13: 건조한 3구 플라스크에 중간체 **A1-12**(89mg, 0.179mmol), 비스(피나콜라토)디보론(63mg, 0.25mmol), 자일렌(2mL), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(15mg, 0.018mmol) 및 아세트산칼륨(52mg, 0.537mmol)을 순차적으로 가하였다. 반응 용액을 100℃에서 질소 가스의 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1)하여 조질의 생성물의 중간체 **A1**을 수득하였다.

[1403] 중간체 **A2**의 합성: tert-부틸 (S)-6-((S)-6-플루오로-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카르복실레이트



[1404]

[1405] 단계 1: 0℃에서 건조한 250mL의 단구 플라스크에 DCM(100mL), **A2-5-1**(9.3g, 38.543mmol) 및 **A2-5-2**(7.5g, 46.251mmol)를 순차적으로 가하고, 실온으로 되돌리고 12시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 물, 포화 탄산수소나트륨 용액, 포화 식염수로 각각 1회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 백색 고체의 **A2-5**(11.2g, 조질의 생성물)를 수득하였다.

[1406] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 5.03 (ddd, *J* = 13.9, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 3.50 (dt, *J* = 19.4, 10.2 Hz, 2H), 2.40 (ddd, *J* = 44.0, 12.8, 8.6 Hz, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 16.7, 12.7, 4.6 Hz, 1H), 1.48 - 1.28 (m, 9H), 0.81 - 0.50 (m, 4H).

[1407] 단계 2: -40℃에서 질소 가스의 보호 하에 **A2-1**(10g, 31.359mmol)의 THF(100mL) 용액에 i-PrMgCl.LiCl(20.383mL, 40.766mmol, THF 용액에 용해, 농도는 1.3M임)을 가하였다. 다음으로 혼합물을 0℃로 천천히 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 CuI(1.49g, 7.840mmol)를 가하고, 0℃(회색 용액)에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 3-브로모프로프-1-엔(4.094mL, 47.038mmol)의 THF(10mL) 용액(온도＜10℃)을 한 방울씩 가하였다. 혼합물을 17℃로 가열하고 밤을 샜다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 혼합하고, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜 (100% 석유 에테르) 무색 유상 물질 **A2-2**(7g, 수율: 95.76%)를 수득하였다.

[1408] ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.88 (ddt,*J* = 16.4, 10.2, 6.1Hz, 1H), 5.05 (ddd,*J* = 20.4, 10.7, 1.1Hz, 2H), 3.51 (m, 2H).

[1409] 단계 3: 물(8mL)에 용해된 과요오드산 나트륨(917.75mg, 4.291mmol) 용액을 CCl_4(4mL)에 용해된 **A2-2**(200.00mg, 0.858mmol) 용액에 가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후 ACN(4mL)이 용해된 루테늄(III) 염화물 삼수화물(22.44mg, 0.086mmol) 용액을 상기 2상 용액에 한 방울씩 적가하였다. 반응계를 13℃에서 18시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물에 10%의 H_2SO_4(20mL)를 가하고 DCM(2×15mL)으로 추출하였다. 수득된 유기상을 합병하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의해(0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 컬럼을 통과시켜 백색 고체 **A2-3**(140mg, 수율: 63.64%)을 수득하였다.

[1410] ^{1}HNMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 2.0Hz, 2H).

[1411] 단계 4: **A2-3**(850mg, 3.386mmol)의 DMF(10mL) 용액에 아이오딘화메틸(0.274mL, 4.402mmol) 및 탄산칼륨(935.90mg, 6.772mmol)을 가하고, 혼합물을 13℃에서 18시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 물(200mL)로 혼합물을 희석하고, 에틸 아세테이트(EA)(80mL×2)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 무색 유상 물질 **A2-4**(890mg, 조질의 생성물)를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1412] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H).

[1413] 단계 5: -65℃에서 질소 가스의 보호 하에 건조한 50mL 3구 플라스크에 **A2-4**(890mg, 3.358mmol), **A2-5**(978.31mg, 3.358mmol) 및 THF(10mL)를 순차적으로 가하였다. 혼합물에 LiHMDS(6.7mL, 6.7mmol, THF에 용해된 용액, 농도는 1M임)를 적가하고, 수득된 황색 현탁액을 천천히 실온으로 승온시키고 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 용액(20mL)에 부어 퀀칭시키고, 이어서 3M의 염산으로 pH를 4로 조절하고, 물을 가하여 희석한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 6% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 황색 유상 물질 **A2-6**(860mg, 수율: 52.44%)을 수득하였다.

[1414] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 12.9, 11.1, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.3, 8.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 3H), 3.49 - 3.15 (m, 2H), 1.97 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.26 (m, 9H), 0.70 - 0.32 (m, 4H).

[1415] 단계 6: 건조한 단구 플라스크에 디메틸아세트아미드(DMAc)(17mL), 물(1.7mL), **A2-6**(860mg, 1.761mmol), LiCl(149.31mg, 3.522mmol)을 순차적으로 가하였다. 수득된 반응 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트 반응이 완료된 후, 물(200mL)로 혼합물을 희석하고, EA(80mL×2)로 추출하였다. 합병된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 무색 유상 물질 **A2-7**(750g, 수율: 98.97%)을 수득하였다.

[1416] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 4.52 (ddd, *J* = 13.1, 9.0, 3.7 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 27.8, 10.4 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 41.6, 10.4 Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 3.8 Hz, 9H), 0.72 - 0.55 (m, 4H).

[1417] 단계 7: 0℃에서 질소 가스의 보호 하에 건조한 50mL의 3구 플라스크에 DCM(5mL), n-헵탄(5mL) 및 **A2-7**(950mg, 2.208mmol)을 순차적으로 가하고, 혼합물에 페닐마그네슘 브로마이드(9.9mL, 9.9mmol, THF에 용해된 용액, 농도는 1M임)를 적가하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 용액(20mL)에 부어 퀀칭시키고, 물을 가하여 희석한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 황색 유상 물질 **A2-8**(300mg, 수율: 26.73%)을 수득하였다.

[1418] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 10.0, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 1.96 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.66 - 0.42 (m, 4H).

[1419] 단계 8: 건조한 50mL의 단구 플라스크에 THF(5mL), **A2-8**(300mg, 0.598mmol) 및 칼륨 tert-부톡사이드(0.708mL, 0.708mmol, THF에 용해된 용액, 농도 1M임)를 순차적으로 가하였다. 수득된 황색 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 포화 구연산 수용액(5mL)을 가하여 퀀칭시키고 MTBE(5mL)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 백색 고체 **A2-9**(288mg, 수율: 99.93%)를 수득하였다.

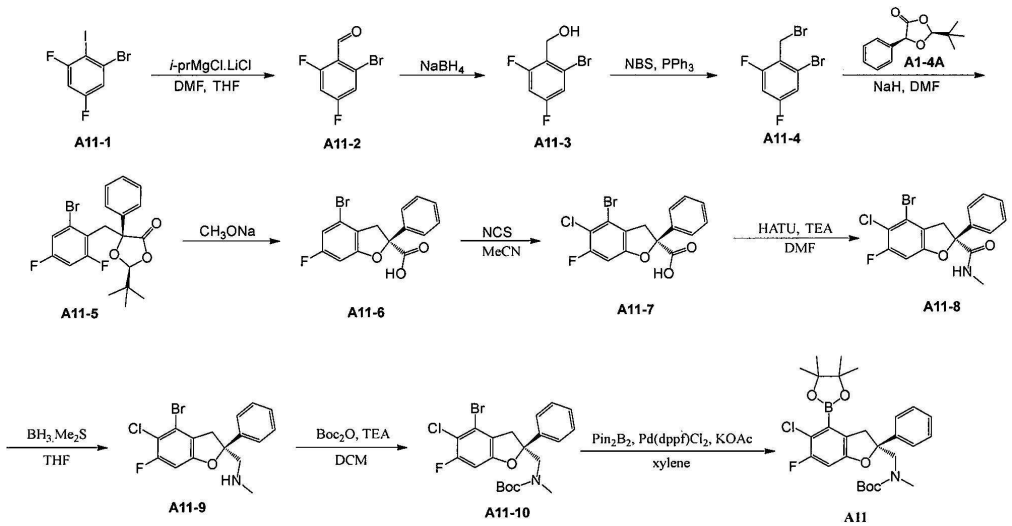
[1420] LC-MS: m/z 434 $[M-55]^+$.

[1421] 단계 9: 건조한 3구 플라스크에 화합물 **A2-9**(288mg, 0.59mmol), 비스(피나콜라토)디보론(299.5mg, 1.179mmol), 자일렌(6mL), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(48.16mg, 0.059mmol) 및 피발산칼륨(248.06mg, 1.769mmol)을 순차적으로 가하였다. 반응 용액을 100℃에서 질소 가스의 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=10:1)하여 조질의 생성물의 중간체 **A2**(289mg)를 수득하였다.

[1422] LC-MS: m/z 436 $[M+H-100]^+$.

[1423] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 10.3, 4.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.61 - 3.34 (m, 2H), 3.02 - 2.75 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 25.7, 12.5 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 22.4, 14.7 Hz, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 9H), 1.31 (t, *J* = 5.8 Hz, 12H), 0.48 - 0.32 (m, 2H), 0.23 - 0.01 (m, 2H).

[1424] 중간체 A11의 합성: tert-부틸 (S)-((5-클로로-6-플루오로-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트



[1425]

[1426] 단계 1: 질소 가스로 보호된 건조한 3구 플라스크에 THF(150mL), **A11-1**(15g, 47.04mmol)을 순차적으로 가하고 -70℃로 냉각시킨 후 i-PrMgCl.LiCl(39.8mL, 51.74mmol, THF 용액에 용해, 농도는 1.3M임)을 적가하고, 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 DMF(5.16g, 70.56mmol)를 적가하고 1시간 동안 계속하여 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 0℃의 포화 NH_4Cl 수에 부어 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 황색 유상의 **A11-2**(5.8g, 조질의 생성물)를 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1427] 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.28 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.92 (ddd, J = 10.7, 8.4, 2.5 Hz, 1H).

[1428] 단계 2: 건조한 250mL의 단구 플라스크에 THF(60mL) 및 MeOH(10mL), **A11-2**(5.8g, 조질의 생성물) 및 $NaBH_4$(596mg, 15.75mmol)를 순차적으로 가하였다. 상기 반응 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 0℃의 포화 NH_4Cl 수에 부어 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 황색 유상의 **A11-3**(4.2g, 조질의 생성물)을 수득하고 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1429] 단계 3: 건조한 100mL의 단구 플라스크에 DCM(40mL), **A11-3**(4.2g, 18.83mmol), PPh3(5.93g, 22.6mmol)을 순차적으로 가하고, 교반하여 용해시켰다. 다음으로 NBS(4.02g, 22.6mmol)를 천천히 가하였다. 수득된 황색의 반응

용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 습식 샘플링하고 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(5 내지 10% 디클로로메탄/석유 에테르) 무색 유상 물질 **A11-4**(4.1g, 수율: 76%)를 수득하였다.

[1430] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.19 (dt, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.4, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 2.0 Hz, 2H).

[1431] 단계 4: 건조한 250mL의 3구 플라스크에 DMF(65mL), **A11-4**(6.5g, 22.73mmol) 및 **A1-4A**(5.01g, 22.73mmol)를 순차적으로 가하였다. 교반하여 용해시키고 NaH(1.27g, 31.83mmol, 미네랄 오일에 분산, 농도는 60%임)를 천천히 가하였다. 수득된 황색 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 포화 NH_4Cl 수에 부어 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 백색 고체 **A11-5**(8.3g, 수율: 86%)를 수득하였다.

[1432] 단계 5: 건조한 250mL의 단구 플라스크에 **A11-5**(8.3g, 19.52mmol) 및 MeONa(8.3mL, 44.89mmol, MeOH 용액에 용해, 농도는 5.4M임)를 순차적으로 가하고, 수득된 황색 현탁액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응 용액을 1M의 염산에 부어 퀀칭시키고, 물을 가하여 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 황색 유상 물질 **A11-6**(6g, 수율: 87%)을 수득하였다.

[1433] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 16.2, 1.4 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 16.2, 1.8 Hz, 1H).

[1434] LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$.

[1435] 단계 6: 건조한 단구 플라스크에 아세토니트릴(45mL), **A11-6**(4.4g, 12.53mmol), NCS(1.84g, 13.7mmol)를 순차적으로 가하였다. 수득된 반응 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하며 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 4% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 무색 유상 물질 **A11-7**(4.3g, 수율: 89%)을 수득하였다.

[1436] 단계 7: 건조한 250mL의 단구 플라스크에 DMF(50mL, **A11-7**(10g, 26.91mmol), 메틸아민 염산염(3.63g, 53.82mmol) 및 HATU(15.35g, 40.37mmol)를 순차적으로 가하였다. 다음으로 TEA(8.17g, 80.73mmol)을 천천히 적가하고, 수득된 황색 현탁액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황색 유상의 **A11-8**(6.8g, 수율: 65.7%)을 수득하였다.

[1437] ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 16.5, 1.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 16.6, 2.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 5.0 Hz, 3H).

[1438] LC-MS: m/z 385.9 [M+H]+.

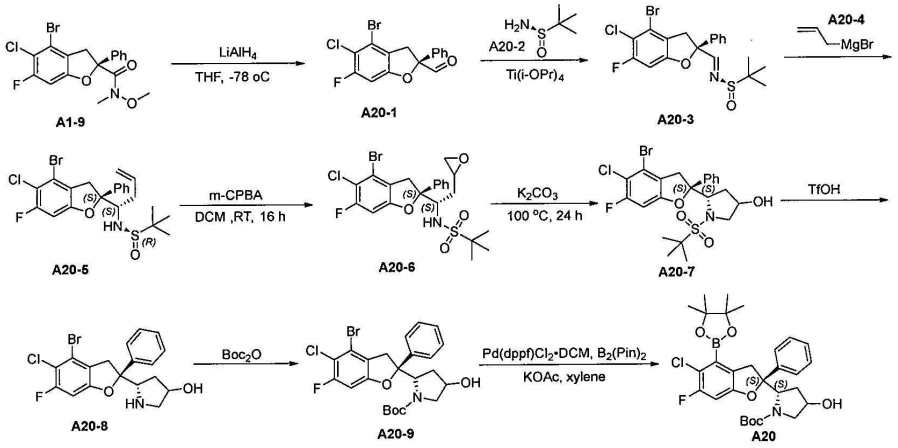
[1439] 단계 8: 건조한 300mL 밀봉 튜브에 THF(80mL), **A11-8**(8.0g, 20.8mmol)을 순차적으로 가하고, 실온에서 BH3.Me2S(62.4mL, 2M, 124.8mmol)를 천천히 가하고, 수득된 무색 용액을 80℃로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 먼저 반응 용액에 MeOH를 천천히 적가하여 거품이 생기지 않을 때까지 퀀칭시킨 후 회전 건조시켰다. 이어서 4M의 염산 다이옥세인 용액으로 거품이 생기지 않을 때까지 퀀칭시켰다. 다음으로 포화 $NaHCO_3$용액으로 pH를 약 9로 조절하였다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 황색 유상의 **A11-9**(7.5g, 조질의 생성물)를 수득하고 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1440] 단계 9: 건조한 250mL의 단구 플라스크에 DCM(75mL), **A11-9**(7.5g, 20.23mmol), TEA(2.46g, 24.28mmol) 및

Boc_2O(5.3g, 24.28mmol)를 순차적으로 가하였다. 수득된 황색의 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 감압 및 회전 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 10% 디클로로메탄/석유 에테르) 무색 유상 물질 **A11-10**(8.0g, 수율: 84%)을 수득하였다.

[1441] 단계 10: 건조한 250mL의 단구 플라스크에 무수 자일렌(89mL), **A11-10**(8.9g, 18.91mmol), 비스(피나콜라토)디보론(6.7g, 26.47mmol, 1.4eq), Pd(dppf)C12.CH2C12 (1.24g, 1.51mmol) 및 KOAc(5.57g, 56.72mmol)를 순차적으로 가하고 반응 용액을 질소 가스로 3회 치환한 후 120℃로 가열하고 11시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 여과하고 감압 및 회전 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 9% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 백색 고체 **A11**(6.6g, 순도: 74%)을 수득하였다.

[1442] 중간체 **A20**의 합성: tert-부틸 (2S)-2-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일]-4-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트



[1443]

[1444] 단계 1: 리튬알루미늄하이드라이드(7.36g, 217.05mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(300mL)에 가하고, -30℃로 온도를 낮추고, **A1-9**(60g, 144.70mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(300mL)을 천천히 적가하고, 0℃에서 계속하여 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 물(7.4mL), 15% 수산화나트륨 용액(7.4mL) 및 물(22mL)을 순차적으로 가하고, 규조토를 가하고, 10분 동안 교반한 후 흡인 여과하고, 여액을 농축하여 갈색 유상 물질의 **A20-1**(60.00g, 조질의 생성물)을 수득하였다.

[1445] 단계 2: **A20-1**(60g, 168.74mmol)과 **A20-2**(20.45g, 168.74mmol)를 디클로로에탄(600mL)에 용해시키고, 티타늄 테트라이소프로판올레이트(143.87g, 506.21mmol)를 천천히 적가하고, 적가가 완료된 후 60℃로 승온시키고 3시간 동안 반응시켰다. TLC는 원료가 기본적으로 사라진 것으로 나타났다. 디클로로메탄(2000mL)을 추가하고, 물(100mL) 및 규조토(20g)를 반응계에 순차적으로 가하고, 10분 동안 교반한 후, 여과하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=0 내지 5%)하여 황색 유상 물질의 생성물 **A20-3**(22.00g, 수율: 27.00%)을 수득하였다.

[1446] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 5H), 7.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H).

[1447] 단계 3: **A20-3**(22g, 47.95mmol)을 테트라하이드로푸란(220mL)에 용해시키고 질소 가스로 3회 치환하고, 0℃로 온도를 낮추고 **A20-4**(20.90g, 143.86mmol)를 천천히 적가하며, 적가가 완료된 후 0℃에서 2시간 동안 교반하고, TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 염화암모늄(50mL)을 가하여 반응을 퀀칭시키고, 디클로로메탄(500mL×3)으로 추출하고, 유기상을 합병하고 건조될 때까지 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0 내지 20%)로 정제하여 황색 유상 물질의 **A20-5**(17.00g, 수율: 67.24%)를 수득하였다.

[1448] LC-MS: m/z 499.7 $[M+H]^+$.

[1449] 단계 4: **A20-5**(17g, 33.94mmol)를 디클로로메탄(300mL)에 용해시키고, 3-클로로퍼옥시벤조산(17.51g, 101.83mmol)을 가하고, 반응계를 25℃에서 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 300mL의 디클로로메탄을 추가하

고, 포화 탄산수소나트륨(500mL×2), 포화 식염수(500mL)으로 각각 세척하고, 유기상을 분리하고 농축하여 황색 유상 물질의 **A20-6**(14.30g, 조질의 생성물)을 수득하고, 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1450] LC-MS: m/z 553.8 $[M+Na]^+$.

[1451] 단계 5: **A20-6**(14.3g, 26.84mmol) 및 탄산칼륨(11.13g, 80.51mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(200mL)에 가하고, 질소 가스로 3회 치환하고 100℃로 승온시키고 12시간 동안 교반하면서 반응시켰다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액을 실온으로 냉각시키고 여과하며, 건조될 때까지 여액을 직접 농축하여 황색 고체 생성물의 **A20-7**(13.10 g, 조질의 생성물)을 수득하였다.

[1452] 단계 6: **A20-7**(13.1g, 24.58mmol)을 디클로로메탄(200mL)에 용해시키고 0℃로 온도를 낮추고, 트리플루오로메탄술폰산(11.07g, 73.75mmol)을 천천히 적가하고, 적가가 완료된 후 0℃에서 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 1M 수산화나트륨 용액을 천천히 가하여 pH를 7 내지 8로 조절하고, 유기상을 분리하고, 포화 식염수(100mL)로 각각 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 농축하여 황색 고체 생성물의 **A20-8**(10.00g, 조질의 생성물)을 수득하였다.

[1453] LC-MS: m/z 411.7 $[M+H]^+$.

[1454] 단계 7: **A20-8**(10g, 24.23mmol), Boc 무수물(6.35g, 29.08mmol), 트리에틸아민(7.36g, 72.70mmol)을 1,4 다이옥세인(200mL)에 순차적으로 가하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 건조될 때까지 반응 용액을 농축하고, 에틸 아세테이트(200mL)를 가하고, 물(100mL) 및 포화 식염수(100mL)로 각각 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0 내지 20%)로 정제하여 황색 고체 생성물의 **A20-9**(4.00g, 수율: 30.58%)를 수득하였다.

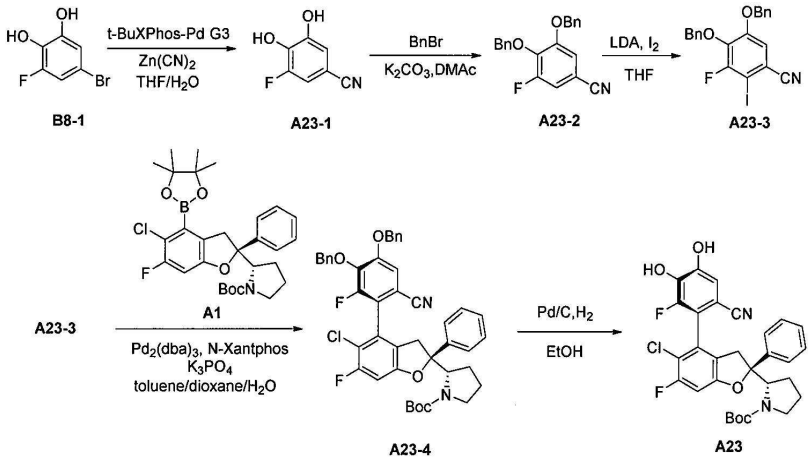
[1455] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.26 (m, 5H), 7.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.33 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.61 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.59 - 1.05 (m, 10H).

[1456] LC-MS: m/z 411.7 $[M+H-100]^+$.

[1457] 단계 8: 화합물 A2의 합성방법을 참조하고 중간체 **A2-9** 대신 중간체 **A20-9**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **A20**을 수득하였다.

[1458] LC-MS: m/z 460 $[M+H-100]^+$.

[1459] 중간체 **A23**의 합성: tert-부틸 (S)-2-(S)-4-(S)-6-시아노-2-플루오로-3,4-디하이드록시페닐)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[1460]

[1461] 단계 1: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B8-1**(8g, 38.647mmol)의 물(100mL) 및 테트라하이드로푸란(20mL) 용액에 시안화아연(0.08g, 77.295mmol) 및 t-BuXPhos-Pd-G3(1.54g, 1.932mmol)을 가하였다. 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 규조토로 불용물을 여과하여 제거하고, 에틸 아세테이트(200mL)로 여과 찌꺼기를 충분히 헹구고, 묽은 염산(100mL)을 가하여 충분히 교반하고, 분리하여 유기상을 수득하고, 유기상을 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고,

100mL의 혼합 용매(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/3)로 3시간 동안 충분히 교반하고 여과하여 백색 고체의 **A23-1**(5.4g, 수율: 91.26%)을 수득하였다.

[1462] LCMS: m/z 305[2M-H]$^-$.

[1463] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 2H), 7.24 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H).

[1464] 단계 2: **A23-1**(5.3g, 34.616mmol)의 DMAc(70mL) 용액에 탄산칼륨(10.52g, 76.154mmol) 및 브롬화벤질(12.73g, 74.424mmol)을 가하였다. 반응 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과한 후 에틸 아세테이트(200mL)를 가하여 희석하고, 물(5×100mL)로 세척하고, 이어서 포화 식염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르/디클로로메탄=1/10/100)로 정제하여 백색 고체의 **A23-2**(10g, 수율: 87%)를 수득하였다.

[1465] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 4H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.98 (s, 2H).

[1466] 단계 3: -70℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **A23-2**(1000mg, 3mmol)의 테트라하이드로푸란(20mL) 용액에 LDA(2.0mol/L를 THF/헥산에, 3.75mL, 7.499mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후, -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 아이오딘(914mg, 3.6mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(5mL)을 적가하였다. -70℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 용액(30mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×50mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르/디클로로메탄=1/10/100)로 정제하여 **A23-3**(1000mg, 수율: 72.6%)을 수득하였다.

[1467] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.31 (m, 10H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.11 (s, 2H).

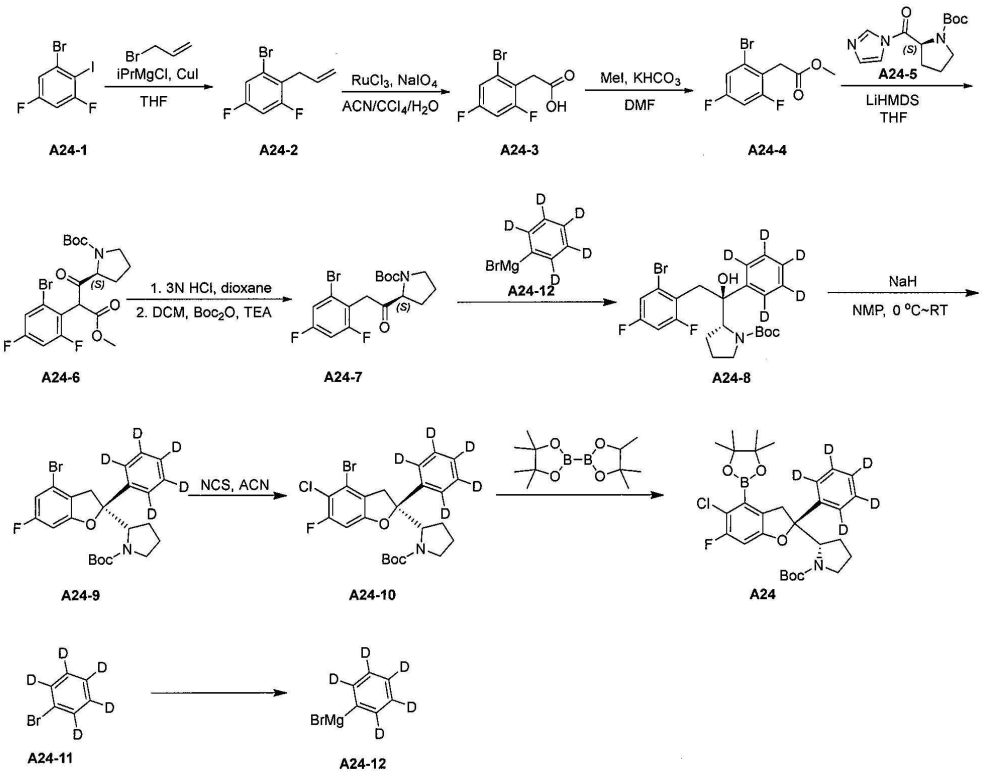
[1468] 단계 4: 반응 플라스크에 **A23-3**(1.3g, 2.829mmol), 중간체 **A1**(2308mg, 3.395mmol), 인산칼륨(3.6g, 16.975mmol), 톨루엔(14mL), 물(5.6mL), 1,4-다이옥세인(14mL), $Pd_2(dba)_3$(259mg, 0.283mmol) 및 N-XantPhos(312mg, 0.566mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 질소 가스로 보호하며, 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하며, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=5: 1)하여 담황색 고체의 혼합물 **A23-4**(600mg, 수율: 28.3%)를 수득하였다.

[1469] LC-MS: m/z 693 [M-55+H]$^+$.

[1470] 단계 5: 반응 플라스크에 **A23-4**(900mg, 1.201mmol), 10% 습식 팔라듐 탄소(320mg, 0.3mmol), 에탄올(20mL)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 수소 가스로 보호하고, 30℃에서 18시간 동안 교반하였다. 규조토로 불용물을 여과하여 제거하고, 에탄올(100mL)로 여과 찌꺼기를 충분히 헹구고, 농축하여 백색 고체의 **A23**(660mg, 수율: 97%)을 수득하였다.

[1471] LC-MS: m/z 567 [M-H]$^-$.

[1472] 중간체 **A24**의 합성: tert-부틸 (S)-2-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(페닐-d_5)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트



[1473]

[1474] 단계 1: 질소 가스로 보호된 건조한 3구 플라스크에 **A24-1**(10g, 31.359mmol) 및 테트라하이드로푸란(100mL)을 가하고 -40℃로 온도를 낮추었다. 반응 용액에 이소프로필 염화마그네슘(20.383mL, 40.766mmol, 2mmoL/L)을 천천히 적가하였다. 반응 용액을 0℃로 승온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 CuI(1.49g, 7.840mmol)를 가하고 10분 동안 교반하여 회색 용액을 수득한 후, 3-브로모프로프-1-엔(4.094mL, 47.038mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(명백한 열 방출, 내부 온도를 10℃미만으로 제어함)을 천천히 적가하였다. 반응 용액을 실온(17℃)으로 승온시키고 밤새 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 포화 NH_4Cl 수용액 및 암모니아수로 퀀칭시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 농축하고 실리카겔 크로마토그래피 컬럼에 통과시켜(PE=1) 무색 유상 물질 **A24-2**(7g, 수율: 95.76%)를 수득하였다.

[1475] 단계 2: 질소 가스로 보호된 건조한 3구 플라스크에 **A24-2**(7.8g, 33.468mmol), 사염화탄소(150mL), 물(300mL) 및 과요오드산 나트륨(35.79 g, 167.339 mmol)을 순차적으로 가하였다. 이어서 반응 용액에 $RuCl_3$(0.88g, 3.347mmol)의 아세토니트릴(150mL) 용액을 적가하고, 반응 용액을 실온(13℃)에서 18시간 동안 반응시켰을 때 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 10% 황산 수용액(100mL)을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 농축하고 실리카겔 컬럼에 통과시켜(30% 에틸 아세테이트/석유 에테르) **A24-3**(6.50g,: 77.37%)을 수득하였다.

[1476] 단계 3: 질소 가스로 보호된 건조한 3구 플라스크에 **A24-3**(6.64g, 26.451mmol), DMF(65mL), 아이오딘화메틸(2.141mL, 34.386mmol) 및 K_2CO_3(7.31 g, 52.902 mmol)을 순차적으로 가하였다. 반응 용액을 실온(13℃)에서 18시간 동안 반응시켰다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 황색 유상 물질의 **A24-4**(6.9g, 수율: 98.42%)를 수득하였다.

[1477] 단계 4: 질소 가스로 보호된 건조한 3구 플라스크를 -65℃로 온도를 낮추고, **A24-4**(1g, 3.77mmol), **A24-5**(1.1g, 4.15mmol), THF(10mL) 및 LiHMDS(7.5mL, 7.5mmol)를 순차적으로 가하고 30분 동안 교반하고, 반응 용액을 13℃로 승온시키고 3시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 포화 염화암모늄으로 퀀칭시키고 1mmol/L 염산으로 pH를 약 4로 조절하였다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 농축하고 실리카겔 컬럼에 통과시켜(6% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 무색 유상 물질의 **A24-6**(1.7g, 수율:

97.5%)을 수득하였다.

[1478] 단계 5: 질소 가스로 보호된 건조한 3구 플라스크에 **A24-6**(1.7g, 3.68mmol), 다이옥세인(9mL) 및 3mmoL/L 염산(9mL)을 순차적으로 가하였다. 반응 용액을 95℃로 가열하고 6시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 포화 탄산나트륨 수용액으로 pH를 약 pH 9로 조절하고, 용액에 탄산나트륨(0.78g, 7.35mmol)과 디-tert-부틸디카보네이트(1.61g, 7.35mmol)를 가하고 실온(13℃)에서 3시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 농축하고 실리카겔 컬럼에 통과시켜(5% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 백색 고체의 **A24-7**(1.35g, 수율: 90.8%)을 수득하였다.

[1479] 단계 6: **A24-7**(8g, 19.79mmol)을 디클로로메탄(20mL) 및 n-헵탄(20mL)에 용해시키고, 0℃에서 A24-12(20.65g, 110.82mmol, 합성방법은 단계 10을 참조)를 가하고, 20℃에서 2시간 동안 반응시키며 LC-MS로 반응의 완료를 검출하였다. 반응 용액을 포화 염화암모늄(50mL)에 붓고 6N 염산으로 pH를 6으로 조절하며, 에틸 아세테이트(100mL×3)로 추출하고 건조시키고 감압 농축하며, 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0 내지 10%)에 의해 무색 유상 물질의 목표 생성물 **A24-8**(1.50g, 수율: 12.44%)을 수득하였다.

[1480] LC-MS: m/z 509.20 $[M+23]^+$.

[1481] 단계 7: 화합물 **A24-8**(1.5g, 3.08mmol)을 NMP(20mL)에 용해시키고, 25℃에서 NaH(492.42mg, 12.31mmol, 60% 순도)를 가하고 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료됨을 나타내었고, 반응 용액을 얼음물(50mL)에 부어 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트(30mL×3)로 추출하고, 유기상을 포화 식염수(30mL×3)로 세척하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하며, 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0 내지 10%)에 의해 무색 유상 물질의 목표 생성물 **A24-9**(1.25g, 수율: 78.21%)를 수득하였다.

[1482] LC-MS: m/z 411.20 $[M-56+1]^+$.

[1483] 단계 8: **A24-9**(1.25g, 2.67mmol)를 아세토니트릴(20mL)에 용해시키고, 이어서 NCS(535.68mg, 4.01mmol)를 가하고 60℃에서 4시간 동안 반응시켰다. LC-MS는 반응이 완료됨을 나타내었고, 반응 용액을 감압 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0 내지 5%)에 의해 무색 유상 물질의 목표 생성물 **A24-10**(1.20g, 수율: 80.47%)을 수득하였다.

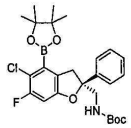
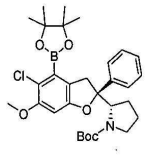
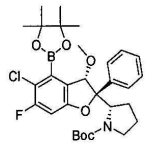
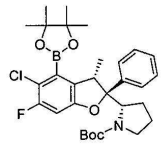
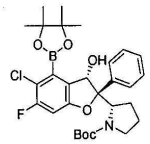
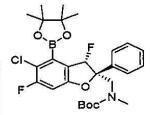
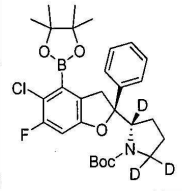
[1484] LC-MS: m/z 445.20 $[M-56+1]^+$.

[1485] 단계 9: 화합물 **A24-10**(1.25g, 2.49mmol), 비스(피나콜라토)디보론(948.81mg, 3.74mmol), Pd(dppf)Cl_2(90.38mg, 124.54μmol) 및 KOAc(488.91mg, 4.98mmol)를 톨루엔(20mL)에 순차적으로 가하고 100℃에서 16시간 동안 반응시켰다. LC-MS는 반응이 완료됨을 나타내었고, 반응 용액을 직접 감압 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0 내지 10%)에 의해 황색 유상 물질의 목표 생성물 **A24**(1.0g, 수율: 58.51%)를 수득하였다.

[1486] LC-MS: m/z 493.30 $[M-56+1]^+$.

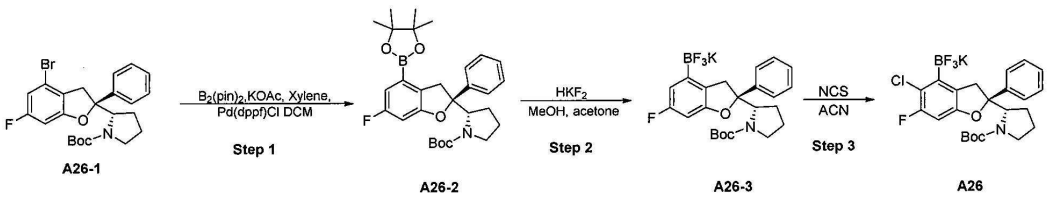
[1487] 단계 10: **A24-11**(18g, 111.08mmol)을 테트라하이드로푸란(150mL)에 용해시키고, 연마된 마그네슘 스트립(4.05g, 166.63mmol) 및 아이오딘 원소(281.94mg, 1.11mmol)를 가하고, N_2 보호 하에 70℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 담황색 액체의 **A24-12**(20.65g, 110.82mmol)를 수득하고, 직접 다음 단계의 반응에 사용하였다.

[1488] 상기 방법 또는 개선된 방법을 사용하고 상응한 중간체 또는 원료로 하기 중간체를 합성하였고, 문헌(WO2021186324)에 보고된 방법을 사용하였다.

중간체 번호	구조식	명칭	분석 데이터
A5		tert-부틸 (S)-(5-클로로-6-플루오로-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)메틸)카르바메이트	LCMS : m/z 504.20 [M+H]+.
A6		tert-부틸 (S)-2-((S)-5-클로로-6-메톡시-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트	LCMS : m/z 556.26 [M+H]+.
A15		tert-부틸 (S)-2-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-메톡시-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트	LCMS : m/z 574.2 [M+H]+.
A16		tert-부틸 (S)-2-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-메틸-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트	LCMS : m/z 558.2 [M+H]+.
A17		tert-부틸 (S)-2-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-하이드록시-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트	LCMS : m/z 560.2 [M+H]+.
A25		tert-부틸 (((2S,3S)-5-클로로-3,6-디플루오로-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)메틸)(메틸)카르바메이트	LCMS : m/z 536 [M+H]+.
A27		tert-부틸 (S)-2-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트-2,5,5-d_3	LCMS : m/z 547 [M+H]+.

[1489]

[1490] 중간체 A26: tert-부틸 (S)-2-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트-4-트리플루오로-λ^4-보로레이트 칼륨염:



[1491]

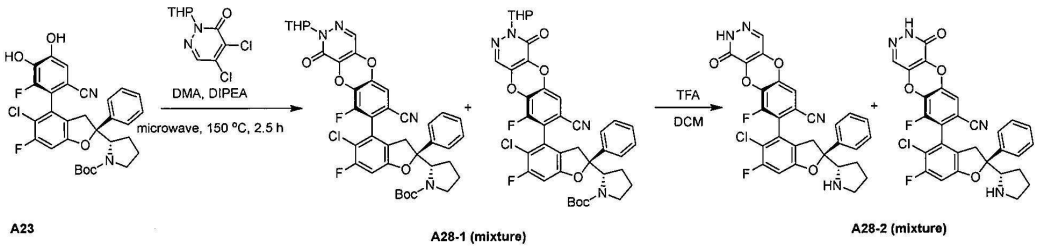
[1492] 단계 1, 질소 가스의 보호 하에서 톨루엔(10 내지 20kg)을 반응 케틀에 가하고 교반을 시작하였다. A26-1(1.74kg, 합성 단계는 WO2021186324A를 참조), 아세트산칼륨(0.227 내지 1.13kg), 비스(피나콜라토)디보론(0.6 내지 1.8kg)을 가하고 반응 용액을 교반 상태에서 질소 가스로 0.1 내지 2시간 동안 버블링하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 착물(9.2g 내지 0.64kg)을 가하고 반응 용액을 교반 상태에서 질소 가스로 0.1 내지 2시간 동안 버블링하였다. 질소 가스의 보호 하에서 75 내지 105℃로 승온

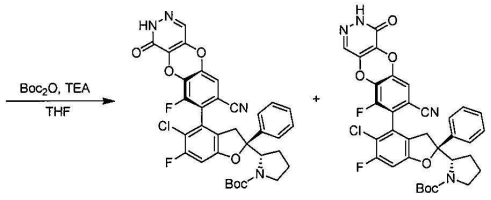
시키고, 온도를 유지하면서 5 내지 20시간 동안 교반하였다. HPLC로 반응의 완료를 검출하고, 반응 용액을 25 내지 50℃로 온도를 낮추고, 부흐너 깔때기 패드 300 내지 400 메쉬 실리카겔(0.35 내지 0.90kg)로 여과하며, n-헵탄(0.87kg)에 담그고 압축하고 여과하였다. 반응 케틀에 n-헵탄(3.1 내지 6.2kg)을 가하여 케이크를 헹구었다. 여액을 합병하고, 여액을 감압하여 25 내지 50℃에서 유분이 증발되지 않을 때까지 농축하여 조질의 생성물 A26-2(1.65kg, 수율 86%)를 수득하고, 직접 다음 단계의 생산에 사용하였다.

[1493] 단계 2, 아세톤(5.50 내지 9.16kg)과 A26-2(2.3kg)를 반응 케틀에 가하고, 맑게 용해될 때까지 교반하고, 메탄올(5.28 내지 8.80kg)을 가하고, 이어서 조제된 불화수소칼륨 수용액을(10.56kg, 3M)을 가하며, 0 내지 35℃에서 온도를 유지하면서 6 내지 16시간 동안 교반하였다. HPLC로 반응의 완료를 검출하고, 수돗물(12 내지 20kg)을 반응 케틀에 가하고 30분 동안 교반하였다. 온도를 25 내지 50℃로 제어하고 반응 용액을 감압 농축하였다. 뚜렷한 유분이 없을 때까지 농축한 후, 계속하여 2 내지 3시간 동안 감압 증류하였다. 온도를 5 내지 15℃로 낮추고 1시간 동안 교반하고 여과하며, 여액을 통에 담고 케이크를 봉지에 담았다. 반응 케틀에 수돗물(12 내지 20kg)을 가하고 케이크를 반응 케틀에 가하고 온도를 0 내지 30℃로 제어하고 0.5 내지 1시간 동안 교반하였다. 여과하고 여액을 통에 담고 케이크를 봉지에 담았다. 반응 케틀에 n-헵탄(2 내지 6kg)을 가하고 반응 케이크를 반응 케틀에 가하고 온도를 0 내지 30℃로 제어하고 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 여과하고 여액을 통에 담고 케이크를 봉지에 담았다. 케이크를 진공 오븐으로 옮기고 오븐 온도를 25 내지 50℃로 설정하고 10 내지 30시간 동안 진공 건조시켰다. 수득된 조질의 생성물을 n-헵탄 및 디클로로메탄(20:1 내지 5:1, v/v)으로 실온에서 0.5 내지 2시간 동안 슬러리화하고 여과하고 헹구고 건조시켜 백색 고체 A26-3(1.64kg, 수율 89%, >95% 순도)을 수득하였다.

[1494] 단계 3, 3구 플라스크에 A26-3(1.75kg), 아세토니트릴(15 내지 20L)을 순차적으로 가하고 실온에서 교반을 시작하였다. 반응 용액에 p-톨루엔술폰산 수화물(0.34 내지 0.68kg)을 가하고 계속 교반하며, NCS(429 내지 716g, 0.5 내지 1시간 간격으로 3회 첨가)를 가하고, 실온에서 계속하여 교반하고, 3 내지 20시간 동안 반응시켰다. HPLC 공정 관리가 합격으로 검증되었으며, 반응 용액을 흡인 여과하고, 케이크를 아세토니트릴(2.2L)로 헹구고, 여액에 탄산수소칼륨(715 내지1430g) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(780 내지 1559g)를 가하고 실온에서 교반하며, HPLC 공정 관리가 합격으로 검증되었으며, 반응 용액에 메틸 tert-부틸 에테르(3 내지 5V), 10% 탄산수소칼륨 수용액(10V)을 가하고, 계속하여 0.5 내지 1시간 동안 교반하고 거치하고 분액하였다. 2회 추출하고 유기상을 2회 합병하고 10 내지 50에서 건조될 때까지 감압 농축하였다. 메틸 tert-부틸 에테르(5 내지10 V)를 가하여 농축하여 건조된 유기상을 용해시키고, 반응 케틀에 옮기고, 반응 케틀에 10%의 탄산수소칼륨 수용액(10V)을 가하고, 0.5 내지 1시간 동안 교반하며 분액하였다(4회 반복). 유기상을 10 내지 50℃ 에서 건조될 때까지 감압 농축하였다. 메틸 tert-부틸 에테르(2 내지 5V)를 가하여 건조될 때까지 농축된 유기상을 맑게 용해시키고, 10 내지 50℃에서 건조될 때까지 감압 농축 하였다(2회 반복). 건조될 때까지 농축된 유기상을 반응 케틀에 옮기고, 메틸 tert-부틸 에테르(3 내지 5V)를 가하고, n-헵탄(3 내지 5V)을 천천히 적가하고, 적가가 완료된 후 1 내지 5시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응 용액을 흡인 여과하고, n-헵탄(0.5 내지 2V)으로 케이크를 헹구었다. 케이크를 20 내지 40℃의 진공 건조 오븐에 넣어 건조시켜 오프 화이트 고체 A26(1.175kg, 수율 62.5%, >90% 순도)을 수득하였다.

[1495] 중간체 **A28(혼합물)**의 합성: tert-부틸 (S)-2-((S)-5-클로로-4-((S)-8-시아노-6-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리딘-7-일)-6-플루오로-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 tert -부틸 (S)-2-((S)-5-클로로-4-(S)-8-시아노-6-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리딘-7-일)-6-플루오로-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-2-일)피롤리딘-1-카르복실레이트





[1496]

[1497] 단계 1: 실시예 5의 단계 1을 참조하고, 2,3-디클로로피리다진 대신 4,5-디클로로-2-(테트라하이드로-피란-2-일)-2H-피라진-3-온을 사용하여 반응을 수행하고, 정제한 후 화합물 **A28-1**(혼합물)을 수득하였다.

[1498] LC-MS : m/z 745 $[M+H]^+$.

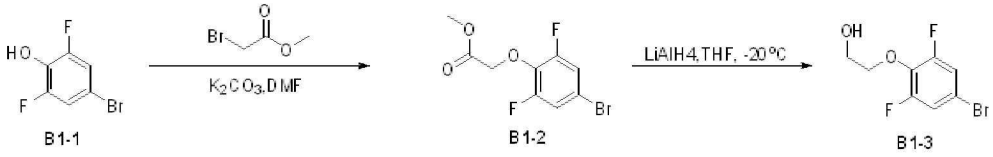
[1499] 단계 2: **A28-1**(120mg, 0.16mmol, 혼합물)을 DCM(2mL)에 용해시키고 TFA(1mL)를 가하였다. 반응 용액을 실온에서 3시간 동안 반응시키며, TLC 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 감압 농축하여 백색 고체 **A28-2**(90mg, 혼합물)를 수득하였다.

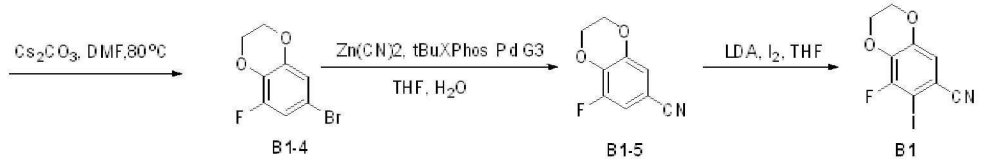
[1500] LC-MS : m/z 561 $[M+H]^+$.

[1501] 단계 3: **A28-2**(90mg, 혼합물)를 THF(2mL)에 용해시키고 Boc_2O (52mg, 0.24mmol) 및 TEA(32mg, 0.32mmol)를 가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 반응시키며, TLC 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 감압 농축하였다. 조질의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=2:1)로 정제하여 백색 고체 **A28**(90mg, 혼합물)을 수득하였다.

[1502] LC-MS : m/z 661 $[M+H]^+$.

[1503] 중간체 **B1**의 합성: 8-플루오로-7-아이오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르보니트릴





[1504]

[1505] 단계 1: 단구 플라스크에 **B1-1**(125.00g, 598.115mmol), 메틸 브로모아세테이트(62.511mL, 657.926mmol), K_2CO_3(124.00g, 897.172mmol) 및 DMF(1000mL)를 순차적으로 가하였다. 이를 질소 가스의 보호 하에 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/1) 혼합 용액으로 3회 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1)하여 무색 유상 물질의 **B1-2**(168.1 g, 수율 100%)를 수득하였다.

[1506] ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.11-7.02 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3. 83 (s, 3H).

[1507] 단계 2: 단구 플라스크에 **B1-2**(164g, 583.526mmol) 및 THF(1500mL)를 가하였다. 이를 질소 가스의 보호 하에 -20℃로 온도를 낮추고, $LiAlH_4$(33.22g, 875.289mmol)를 천천히 가하고 반용 용액을 -20℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 H_2O(33mL), 15% NaOH 용액(33mL) 및 H_2O(99mL)를 가하고 여과하며, 물로 여액을 희석하고 에틸 아세테이트로 3회(500mL×3) 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 농축하여 황색 고체의 **B1-3**(129g, 수율 87%)을 수득하였다.

[1508] ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 6.99-6.98 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H).

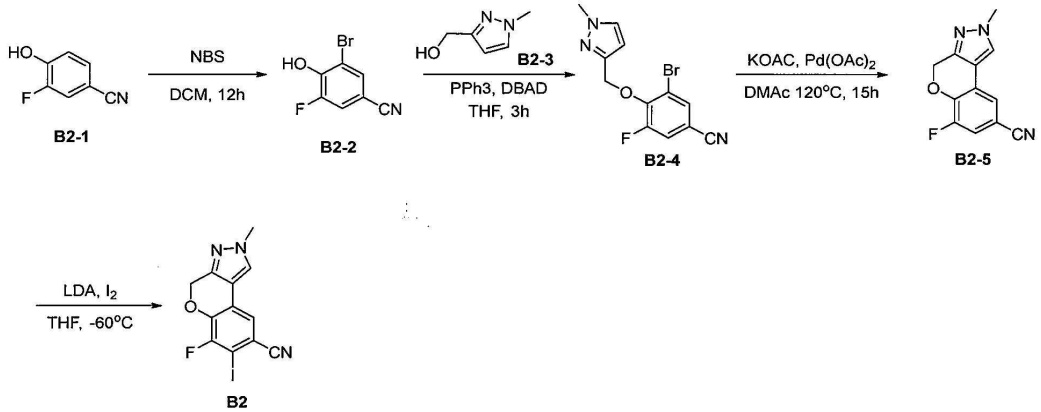
[1509] 단계 3: 단구 플라스크에 **B1-3**(60g, 237.117mmol), Cs_2CO_3(115.89mg, 355.675mmol) 및 DMF(500mL)를 순차적으로 가하였다. 이를 질소 가스의 보호 하에 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 3회(300mL×3) 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1)하여 백색 고체의 **B1-4**(40g, 수율 72.39%)를 수득하였다.

[1510] 단계 4: 단구 플라스크에 **B1-4**(40000mg, 171.644mmol), ^{t}BuXPhos Pd G3(6826.12mg, 8.582mmol), $Zn(CN)_2$(14110.54mg, 120.151mmol), THF(300mL) 및 H_2O(100mL)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. TLC로 반응이 완료됨을 검출하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼(석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1)으로 정제하여 **B1-5**(26500mg, 수율 86.18%)를 수득하였다.

[1511] ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.01-6.98 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 4.34-4.32 (m, 2H).

[1512] 단계 5: **B1-5**(21500mg, 120.011mmol)를 THF(1000mL)에 용해시키고, -78℃에서 n-부틸리튬 용액(62.406mL, 156.015mmol)을 천천히 적가하고, 적가가 완료된 후 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 아이오딘(45690.05mg, 180.017mmol)을 가하고 첨가가 완료된 후 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고, 포화 아황산나트륨 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트(300mL×3)로 혼합물을 추출하고, 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 하에 휘발물을 제거하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 컬럼으로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1)하여 백색 고체 **B1**(16300mg, 수율 52.63%)을 수득하였다.

[1513] 중간체 **B2**의 합성: 6-플루오로-7-아이오도-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르보니트릴의 합성



[1514]

[1515] 단계 1: 건조한 단구 플라스크에 디클로로메탄(20mL), **B2-1**(2g, 14.6mmol, 1.0eq) 및 N-브로모숙신이미드(NBS)(3.12g, 17.504mmol, 1.2eq)를 순차적으로 가하였다. 반응 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물(100mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(35mL×3)로 추출하였다. 유기상을 합병하고 포화 식염수(100mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황색 고체 **B2-2**(3g, 수율: 95.2%)를 수득하였다.

[1516] ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.19 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 1.6, 9.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H)

[1517] 단계 2: 건조된 3구 플라스크에 초건조 테트라하이드로푸란(10mL), **B2-2**(1g, 4.629mmol, 1.0eq), **B2-3**(0.62g, 5.555mmol, 1.2eq)을 순차적으로 가하고, 질소 가스의 보호 하에 트리페닐포스핀(1.2g, 4.6mmol, 1eq) 및 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트(DBAD)(1.05g, 4.6mmol, 1eq)를 가하였다. 반응 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물(100mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(40mL×2) 로 추출하였다. 유기상을 합병하고 포화 식염수(100mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 백색 고체 **B2-4**(950mg, 수율: 66%)를 수득하였다.

[1518] LC-MS: m/z 309.99 [M +H]+.

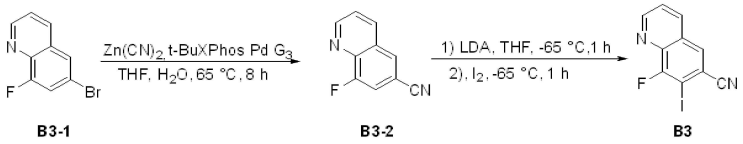
[1519] 단계 3: 건조된 단구 플라스크에 초건조 디메틸아세트아미드(DMAc)(16mL), **B2-4**(500mg, 1.6mmol, 1.0eq), 아세트산 팔라듐(36.2mg, 0.161mmol, 0.1eq) 및 아세트산 칼륨(190mg, 1.935mmol, 1.2eq)을 순차적으로 가하고, 질소 가스의 보호 하에 반응 용액을 120℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물(30mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(20mL×2)로 추출하였다. 유기상을 합병하고 포화 식염수(100mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 고체를 석유 에테르 및 에틸 아세테이트(10/1)로 슬러리화하여 갈색 고체의 **B2-5**(220mg, 수율: 59%)를 수득하였다.

[1520] LC-MS: m/z 230 [M +H]+.

[1521] 단계 4: **B2-5**(1.25g, 5.43mmol) 및 아이오딘(1캡슐, 약 40mg)을 건조한 테트라하이드로푸란(2.0L)에 용해시켰다. 아르곤 가스로 3회 치환하고 드라이아이스 아세톤 수조를 사용하여 -65℃로 냉각시켰다. 먼저 아이오딘의 색이 희미해질 때까지(무색이 될 때까지) LDA를 적가하고, 이어서 리튬디이소프로필아미드(LDA)(5.4mL, 10.8mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후, -65℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 건조한 테트라하이드로푸란(20mL)에 용해된 아이오딘(1.45g, 5.71mmol)을 반응 용액에 천천히 적가(약 2시간 동안)하였다. 적가가 완료된 후 -65℃에서 30분 동안 반응시키고, 반응 용액을 얼음물에 붓고, 농축하여 대부분의 테트라하이드로푸란을 제거하고, 디클로로메탄/메탄올(10:1, 3×500mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 식염수로 세척하고 건조시키고 여과하며, 건조시키고 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=1:0 내지 500:1)로 정제하여 담황색 고체 **B2**(총 0.6g의 생성물, 수율: 31.0%)를 수득하였다.

[1522] LCMS：m/z：355.9 $[M+H]^+$.

[1523] 중간체 **B3**의 합성: 8-플루오로-7-아이오도퀴놀린-6-카르보니트릴

[1524] 

[1525] 단계 1: **B3-1**(1.00g, 4.42mmol)의 테트라하이드로푸란(45mL) 및 물(15mL)의 용액에 $Zn(CN)_2$(405.20mg, 3.45mmol)를 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. 메탄술포나토(2-디-t-부틸포스피노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐 (II)(tBuXphos-Pd-G3)(175.70mg, 0.22mmol)를 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 65℃에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×30mL)를 가하여 추출하고, 불용물을 여과하여 제거하며, 에틸아세테이트(50mL)로 케이크를 헹구었다. 유기상을 합병하고, 포화 식염수(2×30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/30 내지 1/5)하여 **B3-2**(705mg, 수율: 92.6%)를 수득하였다.

[1526] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.13 (dd, *J* = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.29 - 8.27 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66~7.62 (M, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H).

[1527] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ ppm -120.74.

[1528] 단계 2: -65℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B3-2**(705.0mg, 4.09mmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 용액에

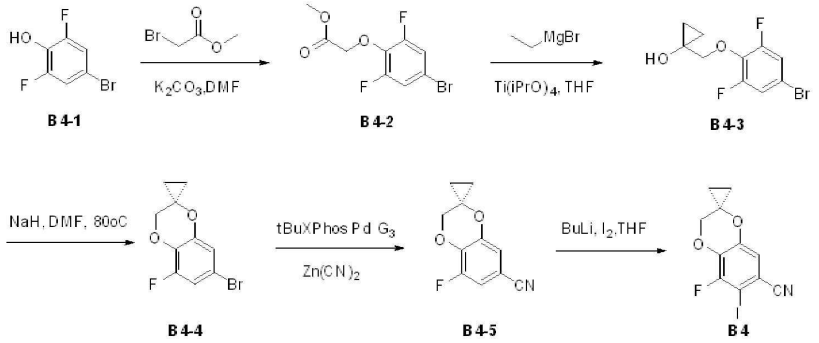
LDA(2.0mol/L를 THF/헥산에, 2.46mL, 4.92mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후, -65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 아이오딘(1.04g, 4.09mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(10mL)을 적가하였다. -65℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×30mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/50 내지 1/4)하여 **B3**(940mg, 수율: 77.0%)을 수득하였다.

[1529] LCMS: m/z 298.9 $[M+H]^+$

[1530] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.13 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H).

[1531] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ ppm -95.55.

[1532] 중간체 **B4**의 합성: 5-플루오로-6-아이오도-3H-스피로[벤조[b][1,4]다이옥신-2,1'-사이클로프로판]-7-카르보니트릴

[1533] 

[1534] 단계 1: DMF(70ml)에서 **B4-1**(9000mg, 43064mmol), 메틸 2-브로모아세테이트(4.5mL, 47371mmol) 및 K_2CO_3(8927.87mg, 64596mmol)의 현탁액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 물로 반응 용액을 희석하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)의 혼합 용액으로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 농축하며, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20)로 정제하여 무색 유상 물질의 중간체 **B4-2**(12500mg, 수율: 103.28%)를 수득하였다.

[1535] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 - 7.03 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

[1536] 단계 2: 중간체 **B4-2**(4000mg, 14232mmol)를 THF(60mL)에 가하고, 0℃에서 티타늄 테트라이소프로판올레이트(4.3mL, 14232mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 에틸마그네슘 브로마이드(3.4M, 11.3mL)를 천천기 가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃에서 반응 혼합물에 1M 염산을 가하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 용매를 제거하였다. 수득된 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/4)로 정제하여 황색 유상 물질의 중간체 **B4-3**(3400mg, 수율 85.60%)을 수득하였다.

[1537] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 - 7.08 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.64 - 0.56 (m, 2H).

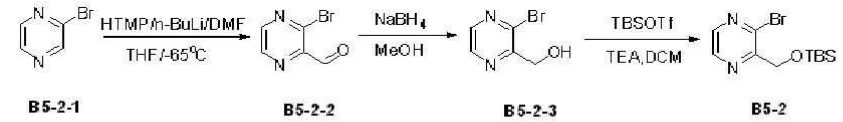
[1538] 단계 3: DMF(30ml)에서 중간체 **B4-3**(1000mg, 3583mmol) 및 NaH(214.99mg, 5375mmol)의 현탁액을 80℃에서 질소 가스의 보호 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 염수로 세척한 후 건조시키고 농축하며, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10)하여 중간체 **B4-4**(550mg, 수율: 59.25%)를 수득하였다.

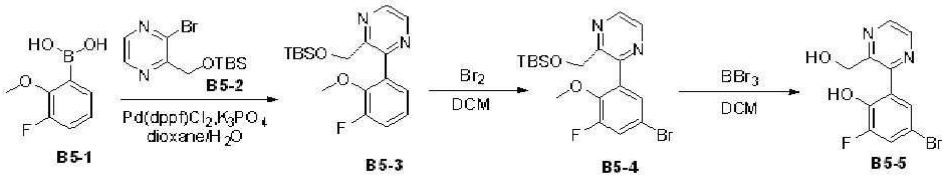
[1539] 단계 4: 중간체 **B4-4**(440mg, 1.698mmol), *t*-BuXPhos- Pd- G3(67.54mg, 0.085mmol) 및 $Zn(CN)_2$(179.51 mg, 1.529mmol)를 THF(20mL) 및 H_2O(6mL)에 용해시키고, 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유

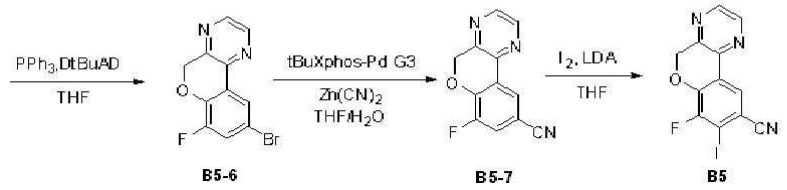
에테르=1/10)로 정제하여 중간체 **B4-5**(210mg, 수율 60.26%)를 수득하였다.

[1540] 단계 5: 중간체 **B4-5**(220mg, 1.072mmol)를 THF(10mL)에 용해시키고 -78℃로 온도를 낮추고, n-BuLi(0.558mL, 1.394mmol)를 적가하고, 적가가 완료된 후 반응 용액을 -78℃에서 20분 동안 교반하고 반응 용액에 아이오딘(408.19mg, 1.608mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가열하였다. 물을 가하여 반응을 퀀칭시키고 반응 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 농축하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10)로 정제하여 황색 고체의 중간체 **B4**(200mg, 0604mmol, 56.34%)를 수득하였다.

[1541] 중간체 **B5**의 합성: 7-플루오로-8-아이오도-5H-크로메노[3,4-b]피라진-9-카르보니트릴







[1542]

[1543] 단계 1: 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(10.276mL, 60.381mmol)을 THF(192mL)에 용해시키고, 아르곤 가스의 보호하에 드라이아이스 아세톤 욕조를 사용하여 혼합물을 -65℃로 냉각시키고, 부틸리튬(26.165mL, 65.413mmol)을 한 방울씩 첨가한 다음, 혼합물의 온도를 0℃에서 30분 동안 유지한 다음 다시 -65℃로 낮추고, **B5-2-1**(4.553mL, 50.318mmol) 및 THF(192mL)의 혼합물을 적가하고, 30분 동안 온도를 유지하며, DMF(9.729mL, 125.794mmol)와 THF(192mL)의 혼합물을 적가하고, 수득된 혼합물을 2시간 동안 계속하여 교반한 다음 반응이 완료되어 **B5-2-2**를 생성하였다. 반응 용액을 처리 없이 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1544] 단계 2: -65℃에서 MeOH(120mL)를 한 방울씩 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, $NaBH_4$(3.678mL, 100.635mmol)를 천천히 가하고, 혼합물의 온도를 천천히 0℃로 승온시키고 1시간 동안 유지한 다음 반응이 완료되었다. 반응 용액을 500mL의 NH_4Cl 얼음물 용액에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 포화 염수로 유기상을 세척하였다. 유기상을 합병하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 **B5-2-3**(7g, 수율: 73.61%)을 수득하였다.

[1545] LCMS: m/z: 191 $[M+H]^+$.

[1546] 단계 3: **B5-2-3**(1630mg, 8.624mmol)의 DCM(30mL) 용액에 트리에틸아민(1.798mL, 12.936mmol) 및 tert-부틸디실릴트리플루오로메탄술포네이트(2.181mL, 9.486mmol)를 가하였다. 아르곤 가스의 보호 하에 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/10)하여 **B5-2**(2550mg, 수율 97.5%)를 수득하였다.

[1547] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

[1548] 단계 4: 건조한 단구 플라스크에 중간체 **B5-1**(950mg, 5.59mmol), 중간체 **B5-2**(1525.72mg, 5.031mmol), 다이옥세인(60mL), 물(12mL), Pd(dppf)Cl_2(204.51mg, 0.279mmol) 및 인산칼륨(2373.13mg, 11.18mmol)을 순차적으로 가하였다. 반응 용액을 90℃에서 질소 가스의 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액

에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=1/10 내지 1/1)하여 **B5-3**(1620mg, 수율: 83.16%)을 수득하였다.

[1549] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 - 8.55 (m, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 3.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 2.9 Hz, 9H), -0.08 (s, 6H).

[1550] 단계 5: **B5-3**(1300mg, 3.73mmol)의 디클로로메탄(13mL) 용액에 액체 브롬(0.287mL, 5.596mmol)을 가하고, 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 붓고, 디클로로메탄(3×20mL)을 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 티오황산나트륨 용액(30mL)으로 세척하고, 포화 식염수(30mL)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10 내지 1/1)하여 **B5-4**(600mg, 수율: 37.63%)를 수득하였다.

[1551] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.05 (s, 6H).

[1552] 단계 6: 0℃에서 **B5-4**(500mg, 1.17mmol)의 디클로로메탄(12mL) 용액에 삼브롬화붕소(1.106mL, 11.7mmol)를 가하고, 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 붓고, 디클로로메탄(3×20mL)을 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 식염수(30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10 내지 1/1)하여 **B5-5**(340mg, 수율: 97.17%)를 수득하였다.

[1553] LCMS: m/z: 301 $[M+H]^+$.

[1554] 단계 7: **B5-5**(450mg, 1.505mmol)의 테트라하이드로푸란(30mL) 용액에 트리페닐포스핀(434mg, 1.655mmol) 및 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트(381mg, 1.655mmol)를 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. 실온에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(10mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×20mL)로 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10 내지 2/5)하여 **B5-6**(420mg, 수율: 99.2%)을 수득하였다.

[1555] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H).

[1556] LCMS: m/z: 281 $[M+H]^+$.

[1557] 단계 8: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B5-6**(400mg, 1.423mmol)의 물(20mL) 및 테트라하이드로푸란(4mL) 용액에 시안화아연(334.25mg, 2.846mmol) 및 t-BuXPhos-Pd-G3(67.83mg, 0.085mmol)을 가하였다. 반응 용액을 70℃에서 질소 가스의 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 에틸 아세테이트(20mL)를 가하여 희석하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/3)하여 **B5-7**(256mg, 수율: 79.18%)을 수득하였다.

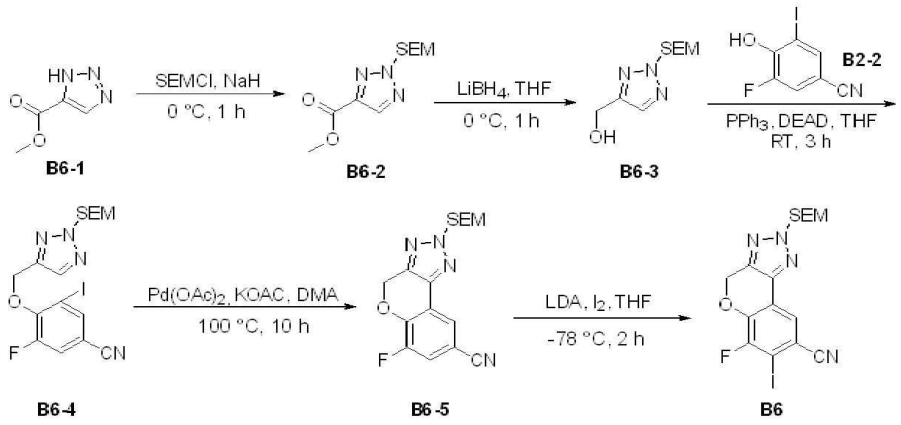
[1558] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.7, 1.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H).

[1559] 단계 9: -65℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B5-7**(160mg, 0.704mmol)의 테트라하이드로푸란(8mL) 용액에 아이오딘(268mg, 1.056mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(2mL)을 적가하였다. 적가가 완료된 후, -65℃에서 10분 동안 교반하였다. LDA(2.0mol/L THF/헥산에서, 0.704mL, 1.408mmol)를 적가하였다. -65℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 용액(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×30mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/3)하여 **B5**(50mg, 수율: 20.11%)를 수득하였다.

[1560] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.6 Hz,

1H), 5.56 (s, 2H).

[1561] 중간체 **B6**의 합성: 6-플루오로-7-아이오도-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,4-디하이드로크로메노[3,4-d][1,2,3]트리아졸-8-카르보니트릴



[1562]

[1563] 단계 1: 0℃에서 아르곤 가스의 보호 하에서 **B6-1**(2.5g, 19.67mmol)의 테트라하이드로푸란(250mL) 용액에 수소화나트륨(60% 오일에 분산, 1.57g, 39.34mmol)을 가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반하면서 반응시켰다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(SEMCl)(3.44g, 20.65mmol)를 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(10mL)에 부었다. 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 내지 10/1)로 정제하여 **B6-2**(1.1g, 수율: 21.7%)를 수득하였다.

[1564] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.16 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.78 -3.64 (m, 2H), 1.02 -0.89 (m, 2H), 0.06 (s, 9H).

[1565] 단계 2: 0℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B6-2**(1.1g, 4.27mmol)의 테트라하이드로푸란(20mL) 용액에 $LiBH_4$(2M, 4.27mL, 8.54mmol)의 테트라하이드로푸란을 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(15mL)에 부었다. 에틸 아세테이트(3×20mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×10mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/30 내지 1/1)하여 무색 액체 **B6-3**(870mg, 수율: 88.8%)을 수득하였다.

[1566] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.68 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.66 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 2H), 0.94 (dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 2H), 0.07 (s, 9H).

[1567] 단계 3: 0℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B6-3**(850mg, 3.71mmol), **B2-2**(975.8mg, 3.71mmol) 및 트리페닐포스핀(1.24g, 5.57mmol)의 테트라히드로푸란(260mL) 용액에 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트(951.8mg, 5.57mmol)를 적가하였다. 실온으로 승온시킨 후 3시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(40mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×60mL)를 가하여 추출하고, 분액하고 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×40mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/1)하여 담백색 분말 **B6-4**(1.6g, 수율: 91.0%)를 수득하였다.

[1568] LCMS: m/z 475.0 $[M+H]^+$

[1569] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.90 ~ 7.84 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.42 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.70 -3.59 (m, 2H), 1.00 -0.89 (m, 2H), 0.05 (s, 9H).

[1570] 단계 4: 아르곤 가스의 보호 하에 **B6-4**(1.6g, 3.37mmol)의 건조한 N,N-디메틸아세트아미드(DMA)(40mL) 용액에 아세트산 팔라듐(75.8mg, 0.34mmol) 및 아세트산칼륨(662.5mg, 6.74mmol)을 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. 100℃에서 10시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×60mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×30mL)로 세척하고,

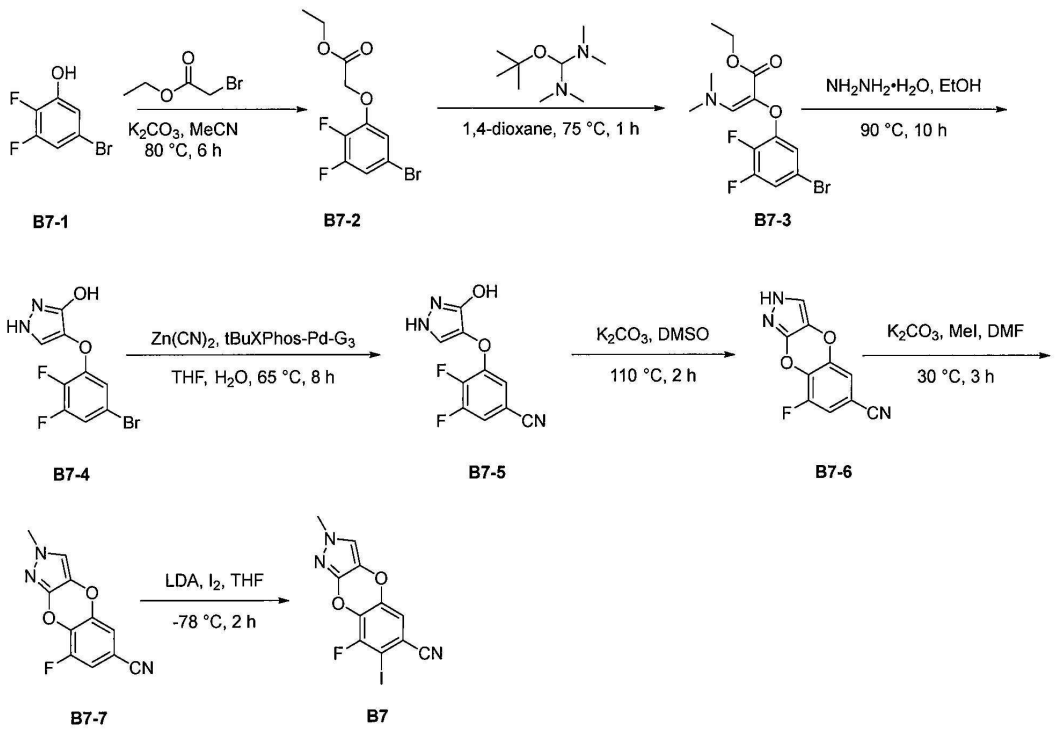
무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지 1/1)하여 담백색 분말 **B6-5**(790mg, 수율: 67.6%)를 수득하였다.

[1571] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.71 -3.63 (m, 2H), 1.03 -0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1572] 단계 5: -78℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B6-5**(790mg, 2.28mmol)의 건조한 테트라하이드로푸란(20mL) 용액에 LDA(2.0M, 2.85mL, 5.70mmol)의 테트라하이드로푸란 및 n-헥산 용액을 적가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. -78℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 아이오딘(264.18mg, 4.56mmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 용액을 천천히 적가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 계속하여 상기 온도에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×40mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지 1/1)하여 담황색 분말 **B6**(325mg, 수율: 30.2%)을 수득하였다.

[1573] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 13.7 Hz, 4H), 3.74 -3.65 (m, 2H), 0.98 -0.85 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

[1574] 중간체 **B7**의 합성: 8-플루오로-7-아이오도-2-메틸-2H-벤조[5,6][1,4]디옥사사이클로[2,3-c]피라졸-6-카르보니트릴



[1575]

[1576] 단계 1: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B7-1**(22.0g, 105.3mmol)의 아세톤(250mL) 용액에 K_2CO_3 (29.5g, 210.6mmol)을 가하였다. 에틸 브로모아세테이트(17.6g, 105.3mmol)를 적가하였다. 80℃에서 6시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(100mL)에 부었다. 에틸 아세테이트(3×400mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 내지 10/1)로 정제하여 백색 고체 **B7-2**(21.5g, 수율: 69.2%)를 수득하였다.

[1577] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 7.15~7.11 (m, 1H), 7.08~7.05 (m, 1H), 4.83 9s, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1578] 단계 2: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B7-2**(8.0g, 27.1mmol)의 1,4-다이옥세인(80mL)에 tert-부톡시비스(디메틸아미노)메탄(7.1g, 40.7mmol)을 가하였다. 75℃에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액 여액을 건조

될 때까지 감압 농축하여 조질의 생성물 **B7-3**(6.0g, 수율: 63.2%)을 수득하였다. 조질의 생성물을 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1579] LCMS: m/z 350.0 $[M+H]^+$

[1580] 단계 3: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B7-3**(6.0g, 17.14mmol)의 에탄올(20mL) 용액에 하이드라진(98%, 8.4mL)을 가하였다. 90℃에서 10시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×40mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄=1/40 내지 1/10)로 정제하여 백색 분말 **B7-4**(3.7g, 수율: 74.2%)를 수득하였다.

[1581] LCMS: m/z 290.9 [M+H]+

[1582] 단계 4: **B7-4**(2.3g, 7.90mmol)의 테트라하이드로푸란(50mL) 및 수(15mL)용액에 시안화아연(723.7mg, 6.16mmol)을 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. t-BuXphos-Pd-G3(313.8mg, 0.40mmol)을 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 65℃에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(50mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×100mL)를 가하여 추출하고 그 중의 고체를 여과하여 제거하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄=1/40 내지 1/10)로 정제하여 담백색 분말 **B7-5**(1.36g, 수율: 72.6%)를 수득하였다.

[1583] LCMS: m/z 236.2$[M-H]^-$

[1584] 단계 5: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B7-5**(2.0g, 8.43mmol)의 DMSO(20mL) 용액에 K_2CO_3(2.3g, 16.86mmol)을 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. 110℃에서 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×40mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지 1/1)하여 담황색 분말 **B7-6**(980mg, 수율: 53.5%)을 수득하였다.

[1585] LCMS: m/z 216.2$[M-H]^-$

[1586] 단계 6: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B7-6**(980mg, 4.51mmol)의 DMF(20mL) 용액에 K_2CO_3(935.4mg, 9.02mmol)을 가하였다. 이어서 주사기를 사용하여 아이오딘화메틸(1.9g, 13.53mmol)을 적가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. 30℃로 승온시키고 3시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×40mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지 1/1)하여 백색 분말 **B7-7**(515mg, 수율: 49.4%)을 수득하였다.

[1587] LCMS: m/z 232.1$[M+H]^+$

[1588] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.09 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.72 (s, 3H).

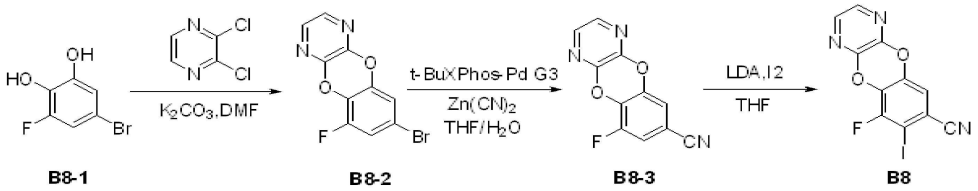
[1589] ^{19}F NMR (376 Hz, $CDCl_3$): δ ppm -128.97.

[1590] 단계 7: -78℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B7-7**(690mg, 2.98mmol)의 건조한 테트라하이드로푸란(20mL) 용액에 LDA(2.0M, 1.79mL, 3.58mmol)의 테트라하이드로푸란 및 n-헥산 용액을 적가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. -78℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 아이오딘(757.5mg, 2.98mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(20mL)을 천천히 적가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 계속하여 상기 온도에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×30mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 조질의 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색 분말의 중간체 **B7**(95mg, 수율: 8.9%)을 수득하였다.

[1591] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

[1592] ^{19}F NMR (376 Hz, $CDCl_3$): δ ppm -108.85.

[1593] 중간체 **B8**의 합성: 9-플루오로-8-아이오도벤조[5,6][1,4]디옥시노[2,3-b]피라진-7-카르보니트릴



B8-1 **B8-2** **B8-3** **B8**

[1594]

[1595] 단계 1: **B8-1**(950mg, 4.589mmol)의 DMF(10mL) 용액에 2,3-디클로로피라진(950mg, 6.377mmol) 및 탄산칼륨(2644mg, 19.131mmol)을 가하고, 혼합물을 마이크로파에서 100℃로 승온시키고 0.5시간 동안 유지한 다음, 반응을 완료하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=1/10 내지 5/1)하여 **B8-2**(1000mg, 수율: 55.4%)를 수득하였다.

[1596] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 2.1 Hz, 1H).

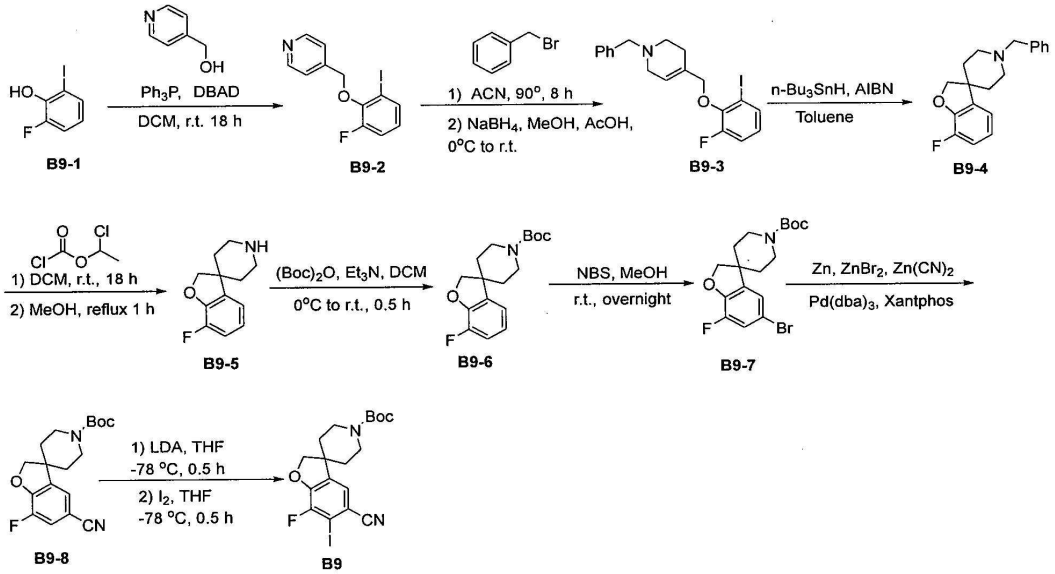
[1597] 단계 2: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B8-2**(950mg, 3.356mmol)의 물(20mL) 및 테트라하이드로푸란(4mL) 용액에 시안화아연(788.3mg, 6.712mmol) 및 t-BuXPhos-Pd-G3(160mg, 0.201mmol)을 가하였다. 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 에틸 아세테이트(20mL)를 가하여 희석하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/3)하여 **B8-3**(730mg, 수율: 94.91%)을 수득하였다.

[1598] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 1.8 Hz, 1H).

[1599] 단계 3: -65℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B8-3**(100mg, 0.436mmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 용액에 LDA(2.0mol/L를 THF/헥산에서, 0.655mL, 1.309mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후, -65℃에서 30분 동안 교반하였다. 아이오딘(166.1mg, 0.655mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(2mL)을 적가하였다. -65℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 용액(10mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×10mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×10mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/3)하여 **B8**(100mg, 수율: 64.54%)을 수득하였다.

[1600] ^{1}H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.89 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

[1601] 중간체 **B9**의 합성: tert-부틸 5-시아노-7-플루오로-6-아이오도-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-1'-카르복실레이트



[1602]

[1603] 단계 1: **B9-1**(4.77g, 20.04mmol)의 디클로로메탄(100mL) 용액에 4-피리딜메탄올(2.40g, 22.00mmol) 및 트리페닐포스핀(5.07g, 22.00mmol)을 가하였다. 질소 가스의 보호 하에서 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트(11.94g, 22.00mmol)의 디클로로메탄(50mL) 용액을 천천히 적가하였다. 실온에서 밤새 반응시켰다. TLC로 반응의 완료를 검출하고, 반응 용액에 물(100mL)을 가한 다음, 디클로로메탄(2×100mL)으로 추출하였다. 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 식염수(2×30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/5)하여 회색 유상 물질의 **B9-2**(5.89g, 수율: 89.34%)를 수득하였다.

[1604] 단계 2: **B9-2**(5.79g, 17.58mmol)의 아세토니트릴(50mL) 용액에 벤질 브로마이드(3.91g, 22.85mmol)를 가하였다. 90℃에서 8시간 동안 환류시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 빙욕을 가하여 0℃로 온도를 낮추며, 수소화붕소나트륨(781mg, 21.10mmol)의 메탄올(50mL) 용액을 한 방울씩 적가하였다. 실온으로 온도를 되돌린 후, 빙초산(1mL)을 가하여 촉매시키고, 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 물(100mL)을 가하여 희석한 다음, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 식염수(100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/5)하여 담황색 유상 물질의 **B9-3**(3.75g, 수율: 50%)을 수득하였다.

[1605] LCMS : m/z 423.9 $[M+H]^+$.

[1606] 단계 3: **B9-3**(3.75g, 8.84mmol)의 톨루엔(300mL) 용액에 트리-n-부틸틴 하이드라이드(16.43g, 22.1mmol)를 가하였다. 130℃에서 4.5시간 동안 환류시켰다. 아조비스이소부티로니트릴(290mg, 1.77mmol)을 가하였다. 130℃에서 2시간 동안 환류시키고, 박층 크로마토그래피에 의해 원료가 검출되지 않았다. 반응 용액에 포화 불화칼륨 용액(150mL)을 가하고, 에틸 아세테이트(2×100mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 식염수(100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 여액을 건조될 때까지 감압 농축하여 무색 유상 물질의 **B9-4**(2.50g, 수율: 95%)를 수득하였다.

[1607] LCMS : m/z 298 $[M+H]^+$.

[1608] 단계 4: **B9-4**(2.50g, 8.40mmol)의 디클로로메탄(30mL) 용액에 클로로에틸 1-클로로포르메이트(2.59g, 18.13mmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반하고, LCMS에 의해 반응물이 검출되지 않았다. 반응 용액에 메탄올(30mL)을 가하고 1.5시간 동안 환류시켰다. 반응 용액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/10)하여 백색 고체의 **B9-5**(1.72g, 수율 99%)를 수득하였다.

[1609] LCMS : m/z : 208 $[M+H]^+$.

[1610] 단계 5: **B9-5**(1.72g, 8.30mmol)의 디클로로메탄(50mL) 용액에 트리에틸아민(2.45mL, 17.6mmol)을 가하였다. 0℃로 온도를 낮춘 후, 디-tert-부틸 디카보네이트(3.84g, 17.6mmol)를 가하였다. 반응 용액을 실온으로 되돌리

고 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물(100mL)을 가하고, 디클로로메탄(2×30mL)으로 추출하고, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 식염수(100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/10)하여 무색 유상 물질의 **B9-6**(2.09g, 수율: 77%)을 수득하였다.

[1611] LCMS : m/z : 308 $[M+H]^+$.

[1612] 단계 6: **B9-6**(1.00g, 3.25mmol)의 메탄올(50mL) 용액에 N-브로모숙신이미드(0.70g, 3.90mmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반하여 밝은 황색의 용액을 수득하였다. 반응 용액에 포화 티오황산나트륨 용액(25mL)을 가하고, 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 식염수(50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/10)하여 백색 고체의 **B9-7**(0.96g, 수율: 76%)을 수득하였다.

[1613] LCMS : m/z : 386 $[M+H]^+$.

[1614] 단계 7: **B9-7**(0.95g, 2.45mg)의 디메틸아세트아미드(8mL)에 아연 분말(15.9mg, 0.245mmol), 브롬화아연(55mg, 0.245mmol), 시안화아연(205.5mg, 1.75mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(56mg, 0.06mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(77.5mg, 0.134mmol)을 가하였다. 반응 용액을 질소 가스로 3회 치환한 후 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물(20mL)을 가하고, 에틸 아세테이트(3×20mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 식염수(30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/10)하여 백색 고체의 **B9-8**(0.79g, 수율: 95%)을 수득하였다.

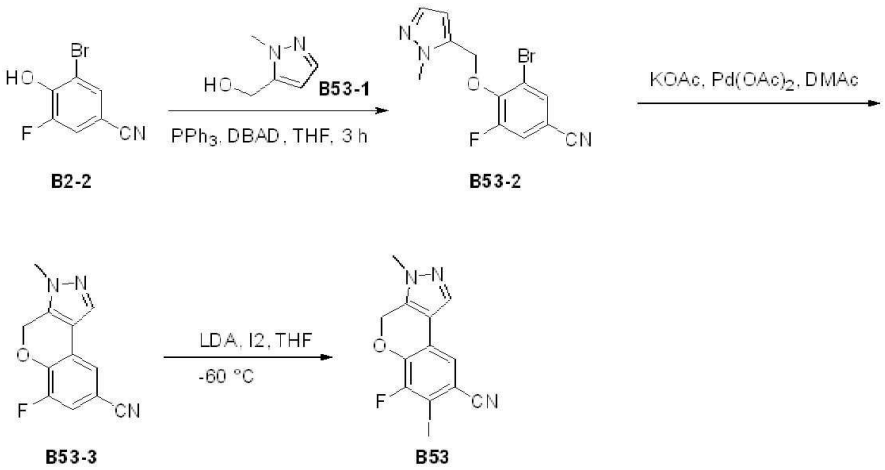
[1615] LCMS : m/z : 333 $[M+H]^+$.

[1616] ^{1}H NMR (400 MHz,-) δ 7.29- (s, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.19- 4.^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 2H), 2.86 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).19 (s, 2H), 2.86(,= 13.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[1617] 단계 8: **B9-8**(0.70g, 2.10mmol)의 테트라하이드로푸란(20mL) 용액을 -78℃로 온도를 낮춘 후, 리튬디이소프로필아미드(1.60mL, 3.16mmol)를 가하고, 30분 동안 교반하여 담황색 용액을 수득하였다. -78℃를 유지하고, 아이오딘(3.84g, 17.6mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(10mL)을 한 방울씩 가하면 먼저 퇴색된 후 점차적으로 적색으로 변하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 온도를 되돌린 후, 포화 티오황산나트륨 용액(20mL)을 가하고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 식염수(50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/20)하여 백색의 중간체 **B9**(0.876g, 수율: 91%)를 수득하였다.

[1618] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.79 (dt, J = 21.2, 9.0 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H).

[1619] 중간체 **B53**의 합성: 6-플루오로-7-아이오도-3-메틸-3,4-디하이드로벤조푸로[3,4-c]피라졸-8-카르보니트릴의 합성



[1620]

[1621] 단계 1: 건조한 3구 플라스크에 초건조 테트라하이드로푸란(30mL), **B2-2**(2.5g, 11.57mmol), **B53-1**(1.56g, 13.89mmol)을 순차적으로 가하고, 질소 가스의 보호 하에 트리페닐포스핀(2.97g, 11.34mmol) 및 DBAD(3.38g, 11.34mmol)를 가하였다. 반응 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물(100mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(40mL×2)로 추출하였다. 유기상을 합병하고 포화 식염수(100mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 백색 고체의 조질의 생성물 **B53-2**(2.0g, 수율: 55.7%)를 수득하였다.

[1622] 단계 2: 건조한 단구 플라스크에 초건조 DMAc(16mL), **B53-2**(2.0g, 6.45mmol), 아세트산 팔라듐(2.0g, 6.45mmol) 및 아세트산 칼륨(2.0g, 6.45mmol)을 순차적으로 가하고, 질소 가스의 보호 하에 반응 용액을 120℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물(30mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(60mL×2)로 추출하였다. 유기상을 합병하고 포화 식염수(100mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 고체를 석유 에테르 및 에틸 아세테이트(10/1)로 슬러리화하여 갈색 고체의 **B53-3**(400mg, 수율: 27.1%)을 수득하였다.

[1623] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

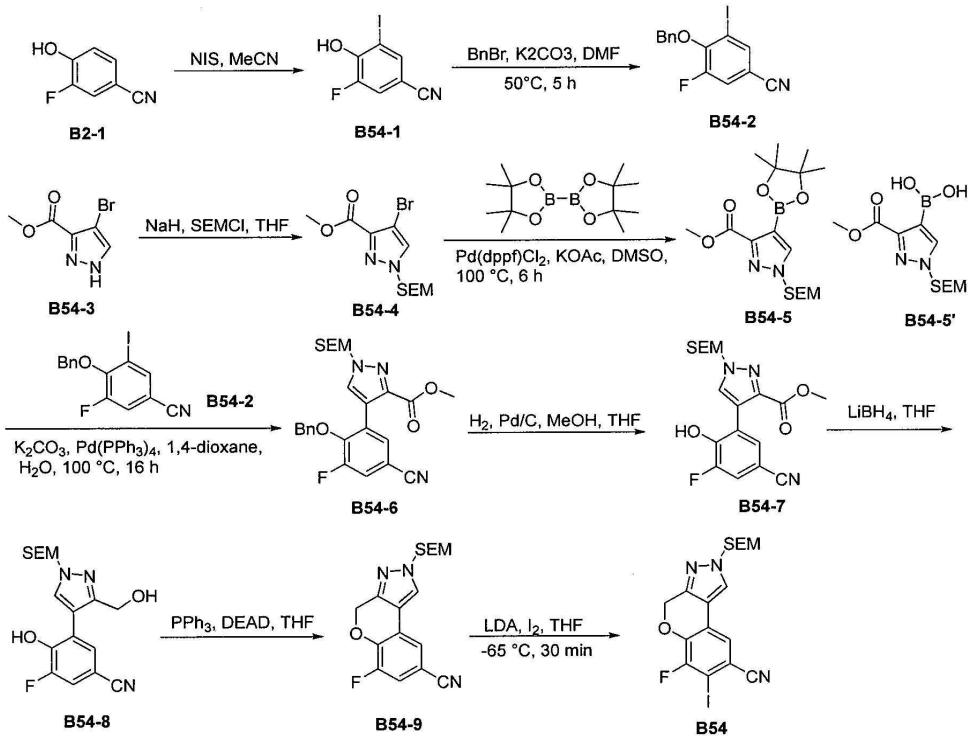
[1624] LC-MS: m/z 230.0 [M +H]+.

[1625] 단계 3: **B53-3**(230mg, 1.00mmol) 및 아이오딘(1캡슐, 약 40mg)을 건조한 테트라하이드로푸란(120mL)에 용해시켰다. 아르곤 가스로 3회 치환하고 드라이아이스 아세톤 수조를 사용하여 -65℃로 냉각시켰다. 먼저 아이오딘의 색이 희미해질 때까지(무색이 될 때까지) LDA를 적가하고, 이어서 LDA(1M in THF, 2.0mL, 2.00mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후 -65℃에서 30분 동안 반응시키고, 반응 용액을 얼음물에 붓고, 농축하여 대부분의 테트라하이드로푸란을 제거하고, 디클로로메탄:메탄올(10:1, 3×500mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 식염수로 세척하고 건조시키고 여과하며, 건조시키고 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=1:0 내지 500:1)로 정제하여 담황색 고체의 중간체 **B53**(120mg, 수율: 33.7%)을 수득하였다.

[1626] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[1627] LC-MS: m/z 356.1 [M +H]+.

[1628] 중간체 **B54**의 합성: 6-플루오로-7-아이오도-2-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르보니트릴



[1629]

[1630] 단계 1: 빙수욕에서 **B2-1**(50.0g, 364.7mmol)의 아세토니트릴(50mL) 용액에 NIS(90.2g, 400.9mmol)를 가하였다. 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축하여 약 절반의 용매를 제거하고, 포화 아황산나트륨 수용액(1200mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×800mL)로 추출하고, 추출액을 합병하고, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하며, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르:에틸 아세테이트=25:1)하여 담황색 고체의 **B54-1**(85.5g, 수율: 89.2%)을 수득하였다.

[1631] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.81 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.17 (br, 1H).

[1632] 단계 2: **B54-1**(20.0g, 76.04mmol) 및 탄산칼륨(21.0g, 152.09mmol)의 DMF(200mL) 용액에 벤질 브로마이드(14.3g, 83.65mmol)를 적가하였다. 50℃로 가열하고 5시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트(500mL)를 가하여 희석하고, 포화 염수(3×2.0L)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=30:1)로 정제하여 백색 고체의 **B54-2**(25.0g, 수율: 93.1%)를 수득하였다.

[1633] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.18 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.53~7.51 (m, 2H), 7.44~7.35 (m, 3H), 5.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H).

[1634] 단계 3: 0℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B54-3**(10.03g, 49.65mmol)의 건조한 테트라하이드로푸란(120mL) 용액에 수소화나트륨(60% 오일에 분산, 2.93g, 73.38mmol)을 배치로 가하였다. 첨가가 완료된 후 계속하여 30분 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(9.80g, 58.78mmol)를 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응계에 얼음물을 가하여 퀀칭시켰다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=10:1)로 정제하여 무색 유상 물질의 **B54-4**(10.28g, 수율: 61.7%)를 수득하였다.

[1635] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.69 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.57~3.53 (m, 2H), 0.91~0.87 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

[1636] LCMS: m/z 337.0 $[M+H]^+$

[1637] 단계 4: 아르곤 가스의 보호 하에서 **B54-4**(13.3g, 39.67mmol), 비스(피나콜라토)디보론(50.4g, 198.47mmol) 및

아세트산 칼륨(7.8g, 79.47mmol)의 DMSO(150mL) 용액에 Pd(dppf)Cl_2(1.5g, 1.98mmol)를 가하였다. 100℃에서 6시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 물에 붓고 여과하고, 케이크를 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에테르의 0 내지 10% 구배)로 정제하여 담황색 유상 물질(10.1g, **B54-5/B54-5'** =1/2)을 수득하였다.

[1638] 단계 5: **B54-5** 및 **B54-5'** 의 혼합물(9.1g), **B54-2**(10.7g, 30.3mmol) 및 탄산칼륨(8.4g, 60.6mmol)의 1,4-다이옥세인(250mL) 및 물(30mL)의 현탁액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(3.5g, 3.03mmol)을 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환한 후 100℃로 승온시키고 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하고, 에틸 아세테이트(500mL) 및 물(500mL)을 가하고 분액하며, 수상을 에틸 아세테이트(300mL)로 추출하고 유기상을 합병하고 농축하며, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/3)로 정제하여 담황색 고체의 **B54-6**(7.0g, 2단계 수율:36.6%)을 수득하였다.

[1639] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.45~7.41 (m, 2H), 7.29~7.24 (m, 3H), 7.12~7.09 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1640] LCMS: m/z 482.6 $[M+H]^+$

[1641] 단계 6: **B54-6**(2.0g, 4.15mmol)의 메탄올(100mL) 및 테트라하이드로푸란(15mL) 용액에 팔라듐 탄소(10%, 1.0g)를 가하였다. 3MP 수소 압력 하에 60℃에서 밤새 반응시켰다. 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체의 **B54-7**(700mg, 수율: 43.1%)을 수득하였다.

[1642] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 10.98 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1643] LCMS: m/z 392.2 $[M+H]^+$

[1644] 단계 7: 0℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B54-7**(680mg, 1.74mmol)의 무수 테트라하이드로푸란(30mL) 용액에 리튬 보로하이드라이드 현탁액(2.0mol/L를 THF/헥산에, 4.2mL, 8.4mmol)을 가하였다. 첨가가 완료된 후, 실온으로 천천히 승온시키고 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 차가운 물(200mL)을 가하고 농축하여 대부분의 테트라하이드로푸란을 제거하고, 디클로로메탄(2×150mL)으로 추출하며, 유기상을 합병하고 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트 고체의 **B54-8**(550mg, 수율: 87.1%)을 수득하였다.

[1645] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1646] LCMS: m/z 364.5 $[M+H]^+$

[1647] 단계 8: 0℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B54-8**(480mg, 1.32mmol) 및 트리페닐포스핀(520mg, 1.98mmol)의 테트라하이드로푸란(100mL) 용액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트(400mg, 1.98mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후, 실온으로 승온시키고 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(100mL)에 천천히 붓고, 대부분의 테트라하이드로푸란을 농축하여 제거하고, 디클로로메탄/메탄올(10/1, 3×80mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하며, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체의 **B54-9**(400mg, 수율: 87.7%)를 수득하였다.

[1648] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8.40 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

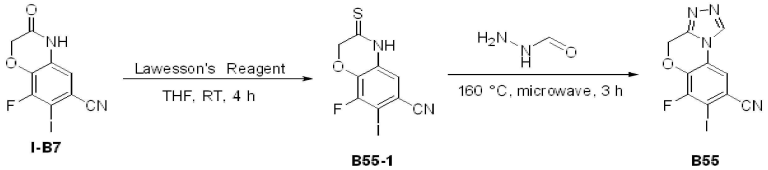
[1649] 단계 9: -78℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B54-9**(380mg, 1.10mmol) 및 아이오딘(1캡슐, 약 40mg)을 건조한 테트라하이드로푸란(120mL)에 용해시켰다. 아르곤 가스로 3회 치환한 후, 드라이아이스 아세톤 욕조를 사용하여 -65℃로 냉각시키고, 아이오딘의 색이 희미해질 때까지(무색이 될 때까지) 먼저 LDA(2.0 mol/L in THF/헥산)를 적가하고, 이어서 LDA(2.0mol/L를 THF/헥산에서, 1.1mL, 2.20mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후, -65℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 아이오딘(293mg, 1.16mmol)의 건조한 테트라하이드로푸란 용액(20mL)을 천천히 적가(약 30분 동안)하였다. 적가가 완료된 후, -65℃에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물에 붓고, 농축

하여 대부분의 테트라하이드로푸란을 제거하고, 디클로로메탄:메탄올(10:1, 3×500mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=1:0 내지 500:1)로 정제하여 오프 화이트 고체의 **B54**(340mg, 수율: 65.6%)를 수득하였다.

[1650] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

[1651] LCMS: m/z: 472.0 $[M+H]^+$

[1652] 중간체 **B55**의 합성: 6-플루오로-7-아이오도-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사진-8-카르보니트릴

[1653] 

[1654] 단계 1: 아르곤 가스의 보호 하에 **I-B7**(300mg, 0.94mmol)의 테트라하이드로푸란(20mL) 용액에 로슨 시약(316.75mg, 282.90μmol)의 테트라하이드로푸란(2mL) 용액을 천천히 적가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 실온에서 4시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(10mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×20mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지 1/1)하여 담황색 분말 **B55-1**(211mg, 수율: 67.1%)을 수득하였다.

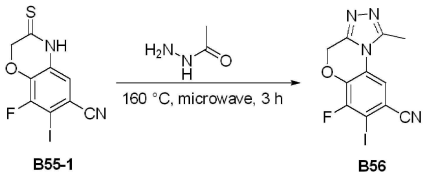
[1655] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 13.12 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H).

[1656] LCMS: m/z: 334.9 $[M+H]^+$

[1657] 단계 2: 중간체 **B55-1**(300mg, 0.90mmol)과 포르밀히드라진(64.7mg, 1.08mmol)의 혼합물을 160℃에서 3시간 동안 마이크로파 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응 용액을 얼음물(10mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×20mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄=1/50 내지 1/15)로 정제하여 백색 분말 **B55**(200mg, 수율: 65.1%)를 수득하였다.

[1658] LCMS : m/z : 342.9 $[M+H]^+$.

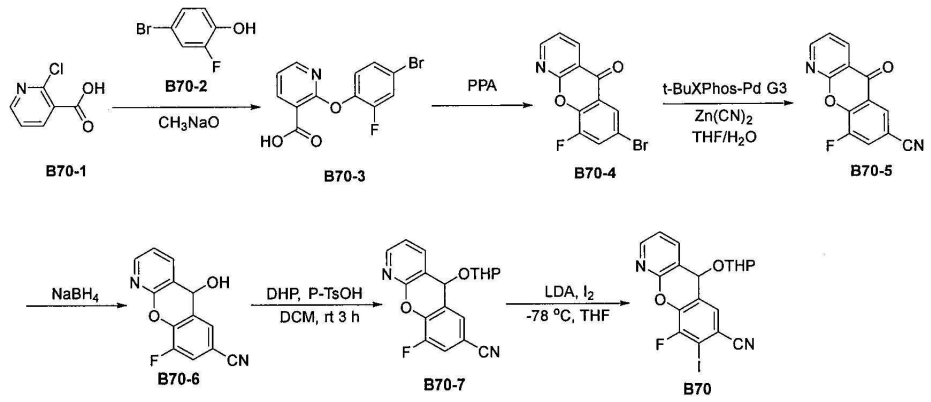
[1659] 중간체 **B56**의 합성: 6-플루오로-7-아이오도-1-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사진-8-카르보니트릴

[1660] 

[1661] 단계 1: 중간체 **B55-1**(400mg, 1.20mmol)과 아세트히드라지드(106.43mg, 1.44mmol)의 혼합물을 160℃에서 3시간 동안 마이크로파 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응 용액을 얼음물(10mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×20mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄=1/50 내지 1/15)로 정제하여 백색의 중간체 **B56**(198mg, 수율: 46.4%)을 수득하였다.

[1662] LCMS : m/z : 356.9 $[M+H]^+$.

[1663] 중간체 **B70**의 합성: 9-플루오로-8-아이오도-5-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5H-크로메노[2,3-b]피리딘-7-카르보니트릴



[1664]

[1665] 단계 1: **B70-1**(500mg, 3.17mmol)의 나트륨메톡사이드 용액(3mL, 30 wt% in 메탄올)에 **B70-2**(3031mg, 15.87mmol)를 가하였다. 반응 용액을 50 ℃에서 저진공 오일 펌프 하에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시킨 후 168℃로 가열하고 개방된 조건에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 용액이 실온으로 냉각된 후 묽은 염산(10mL)으로 용해시키고, 에틸 아세테이트(30mL×3)를 가하여 추출하고, 포화 염수(10mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/1)하여 담황색 고체의 **B70-3**(950mg, 수율: 96%)을 수득하였다.

[1666] LCMS: m/z 314 $[M+H]^+$.

[1667] 단계 2: **B70-3**(950mg, 3.044mmol)을 폴리인산(10mL)에 가하고 160℃로 승온시키고 6시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(50mL)에 천천히 붓고, 10N의 수산화나트륨 용액으로 pH를 10으로 조절하고 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출하고, 포화 염수(100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/2)하여 담황색 고체의 **B70-4**(800mg, 수율: 89.4%)를 수득하였다.

[1668] LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$.

[1669] **단계 3: B70-4**(800mg, 2.72mmol)의 테트라하이드로푸란(4mL) 및 물(20mL)의 용액에 $Zn(CN)_2$(639mg, 5.44mmol)를 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. t-BuXphos-Pd-G3(794.4mg, 0.163mmol)을 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 45℃에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(50mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×50mL)를 가하여 추출하고, 규조토로 불용물을 여과하여 제거하며, 에틸 아세테이트(50mL)로 여과 찌꺼기를 헹구었다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/2)하여 담황색 고체의 **B70-5**(500mg, 수율: 76.5%)를 수득하였다..

[1670] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (dd, J = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H).

[1671] 단계 4: 건조한 50mL의 단구 플라스크에 THF(60mL) 및 MeOH(10mL), **B70-5**(300mg, 1.25mmol) 및 $NaBH_4$(142mg, 3.75mmol)를 순차적으로 가하였다. 상기 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 0℃의 포화 NH_4Cl 수용액에 부어 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 담황색 고체의 **B70-6**(300mg, 조질의 생성물)을 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1672] LCMS: m/z 243 $[M+H]^+$.

[1673] 단계 5: 건조한 50mL의 단구 플라스크에 DCM(20mL), **B70-6**(290mg, 1.20mmol) 및 p-톨루엔술폰산(21mg, 0.125mmol)을 순차적으로 가하였다. 상기 반응 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하며, 실리카겔

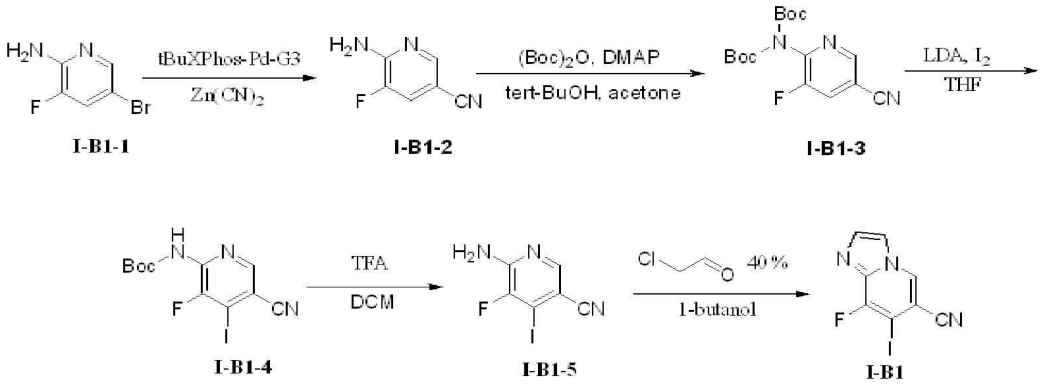
컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10 내지 1/2)하여 무색 유상 물질의 **B70-7**(215mg, 수율: 56%)을 수득하였다.

[1674] LCMS: m/z 326.9 $[M+H]^+$.

[1675] 단계 6: -78℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **B70-7**(215mg, 0.65mmol)의 건조한 테트라하이드로푸란(5mL) 용액에 LDA(2.0M, 0.975mL, 1.95mmol)의 테트라하이드로푸란 및 n-헥산 용액을 적가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. -78℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 아이오딘(214.5mg, 0.845mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(2mL)을 천천히 적가하였다. 진공에서 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 계속하여 상기 온도에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×30mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 조질의 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색 분말의 중간체 **B70**(66mg, 수율: 22.5%)을 수득하였다.

[1676] LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$.

[1677] 중간체 **I-B1**의 합성: 8-플루오로-7-아이오도-6-니트릴-이미다조[1,2-a]피리딘

[1678] 

[1679] **단계 1: I-B1-1**(74.50g, 390.05mmol)을 테트라하이드로푸란(260mL) 및 물(1000mL)에 용해시키고 $Zn(CN)_2$(30.22g, 257.45mmol)를 가하고, 진공에서 아르곤 가스로 3회 치환하였다. t-BuXphos-Pd-- G3(6.80g, 8.56mmol) 을 가하고, 진공에서 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 40℃에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(1.0L)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×400mL)를 가하여 추출하고, 그 중 불용물을 규조토로 여과하여 제거하며, 테트라하이드로푸란(300mL)으로 여과 찌꺼기를 헹구었다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×500mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지 1/1)하여 담황색 분말 **I-B1-2**(28.53g, 수율: 53.3%)를 수득하였다.

[1680] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H).

[1681] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ ppm -137.53.

[1682] LCMS: m/z 138.2 $[M+H]^+$.

[1683] **단계 2: I-B1-2**(28.53g, 208.10mmol)를 아세톤(290mL) 및 tert-부탄올(145mL)에 용해시키고 DMAP(82.84g, 677.9mmol)를 가하였다. $(Boc)_2O$(200.39g, 919.26mmol)를 천천히 가하고 60℃에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 건조될 때까지 농축하고, 습식 샘플링하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/15)하여 백색 고체의 **I-B1-3**(58.32g, 수율 83.1%)을 수득하였다.

[1684] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 18H).

[1685] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ ppm -121.23.

[1686] LCMS: m/z 360.0 $[M+Na]^+$.

[1687] 단계 3: **I-B1-3**(58.32g, 172.85mmol)을 테트라하이드로푸란(630mL)에 용해시키고 아이오딘(87.72g, 345.64mmol)을 가하고 질소 가스로 보호하고 -65℃로 온도를 낮추었다. LDA(2.0M in THF, 440mL, 880.00mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후 10분 동안 교반한 다음 실온으로 승온시키고 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(1.0L)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×400mL)로 추출하고, 유기상을 포화 식염수(2×500mL)로 세척하고, 유기상을 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=0/1 내지 1/10)하고, 다시 디클로로메탄/석유 에테르(1/50)로 슬러리화하여 담황색 분말인 **I-B1-4**(23.27g, 수율: 37.1%)를 수득하였다.

[1688] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 1.55 (s, 9H).

[1689] ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -110.85.

[1690] LCMS: m/z 362.1 $[M-H]^-$.

[1691] 단계 4: 0℃에서 **I-B1-4**(32.06g, 88.29mmol)의 디클로로메탄(360mL) 용액에 TFA(130mL)를 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하여 대부분의 용매와 TFA를 제거하였다. 에틸 아세테이트(60mL)를 가하여 희석하고, 포화 탄산나트륨 수용액(500mL)에 붓고, 수상을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하고, 유기상을 포화 염수(100mL)로 세척한 후 건조시키고, 농축하여 오프 화이트 고체의 **I-B1-5**(19.08g, 수율: 82.2%)를 수득하였다.

[1692] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.53 (s, 2H).

[1693] ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: -118.25.

[1694] LCMS: m/z: 264.0 $[M+H]^+$.

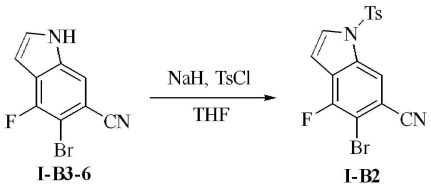
[1695] 단계 5: **I-B1-5**(14.29g, 54.35mmol)가 용해된 n-부탄올(290mL) 용액에 40 wt. % 클로로아세트알데히드 수용액(290mL)을 가하였다. 100℃로 승온시키고 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시켜 대량의 결정체가 석출되며, 얼음물(800mL)에 붓고 여과하고 케이크를 물로 세척하여 조질의 생성물 1을 수득하였다. 여액을 에틸 아세테이트(3×20mL)로 추출하고, 유기상을 포화 염수(2×100mL)로 세척한 후 건조시키고 농축하여 유상의 조질의 생성물을 수득하고 n-헥산(300mL)을 가하여 결정화시키고 여과하여 조질의 생성물 2를 수득하였다. 조질의 생성물 1과 조질의 생성물 2를 합병하고 n-헥산/에틸 아세테이트(300mL/20mL)로 슬러리화하여 황색 분말 **I-B1**(12.32g, 수율: 79.0%)을 수득하였다.

[1696] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.28 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

[1697] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: -107.29.

[1698] LCMS: m/z: 288.0 $[M+H]^+$.

[1699] 중간체 **I-B2**의 합성: 5-브로모-4-플루오로-1-토실-6-시아노-인돌

[1700] 

I-B3-6 **I-B2**

[1701] 단계 1: 빙욕 하에서 25mL의 둥근 바닥 플라스크에 **I-B3-6**(30mg, 0.125mmol) 및 THF(1mL)를 순차적으로 가한 다음, NaH(60%)(7.5mg, 0.188mmol)를 가하고 1시간 동안 교반한 후, TsCl (28.6mg, 0.15mmol)을 가하고, 반응 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 물(10mL)을 가하여

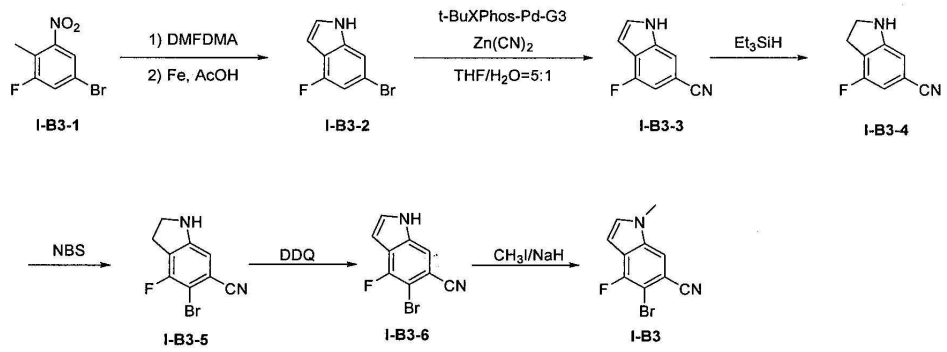
희석하고, 에틸 아세테이트(10mL×3)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 탄산수소나트륨 수용액(30mL), 포화 식염수(30mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 백색 고체의 **I-B2**(38mg, 수율: 77.2%)를 수득하였다.

[1702] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.79~7.74 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

[1703] ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -108.89.

[1704] LC-MS: m/z 393.1 $[M-H]^-$.

[1705] 중간체 **I-B3**의 합성: 5-브로모-4-플루오로-1-메틸-1H-인돌-6-카르보니트릴



[1706]

[1707] 단계 1: 500mL의 둥근 바닥 플라스크에 **I-B3-1**(6.5g, 27.8mmol), DMF-DMA(13mL, 61.1mmol), 트리에틸아민(4.25mL, 61.1mmol) 및 DMF(25mL)를 순차적으로 가한 다음, 110℃로 승온시키고 3시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액에 물(50mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(50mL×3)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 탄산수소나트륨 수용액(150mL), 포화 티오황산나트륨 수용액(150mL), 포화 식염수(150mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 아세트산/톨루엔(100mL/150mL)에 용해시키고 환원 철분말(31g, 555mmol)을 가한 다음 100℃로 승온시키고 1시간 동안 교반하였다. 냉각시키고 여과하고 반응 용액을 얼음물에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(150mL×3)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수(300mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황색 고체의 **I-B3-2**(3.7g, 수율: 60%)를 수득하였다.

[1708] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (brs, 1H), 7.34 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.16~7.14 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 6.61~6.59 (m, 1H).

[1709] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -119.68.

[1710] 단계 2: 질소 가스의 보호 하에서 건조한 3구 플라스크에 중간체 **I-B3-2**(3.7g, 17.3mmol), 시안화아연(1.34g, 11.42mmol) 및 t-BuXPhos-Pd-G3(686mg, 0.86mmol)을 순차적으로 가한 다음, THF/H_2O(10mL/50mL)를 가하고, 반응 용액을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황색 고체의 **I-B3-3**(2.85g, 수율: 93%)을 수득하였다.

[1711] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (brs, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41(t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 6.73(t, *J* = 2.0 Hz, 1H).

[1712] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -118.93.

[1713] LC-MS: m/z 159.0 $[M-H]^-$.

[1714] 단계 3: 질소 가스의 보호 하에서 건조한 둥근 바닥 플라스크에 중간체 I-B3-3(0.68g, 4.25mmol), 트리에틸실릴 수소(1mL, 26.6mmol) 및 테트라하이드로푸란(6mL)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액을 회전 건조시키고, 물(10mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(10mL×3)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 탄산수소나트륨 수용액(30mL), 포화 식염수(30mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황색 고체의 **I-B3-4**(566mg, 수율: 82.2%)를 수득하였다.

[1715] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 4.09 (brs, 1H), 3.69 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

[1716] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.52.

[1717] LC-MS: m/z 163.1 $[M+H]^+$.

[1718] 단계 4: 빙욕 냉각 하에 건조한 둥근 바닥 플라스크에 중간체 I-B3-4(562mg, 3.47mmol)와 아세토니트릴(10mL)을 순차적으로 가한 다음, NBS(617mg, 3.47mmol)의 아세토니트릴(10mL) 용액을 적가하였다. 반응 용액을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액에 물(30mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(30mL×3)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 탄산수소나트륨 수용액(60mL), 포화 식염수(60mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 백색 고체의 **I-B3-5**(423mg, 수율: 59.6%)를 수득하였다.

[1719] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.62 (s, 1H), 4.08 (brs, 1H), 3.72 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.19~3.14 (m, 2H).

[1720] ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -108.97.

[1721] 단계 5: 질소 가스의 보호 하에서 건조한 3구 플라스크에 중간체 **I-B3-5**(200mg, 0.83mmol), DDQ(377mg, 1.66mmol) 및 자일렌(10mL)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황색 고체의 **I-B3-6**(170g, 수율: 86%)을 수득하였다.

[1722] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.68 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74~6.72 (m, 1H).

[1723] ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -110.50.

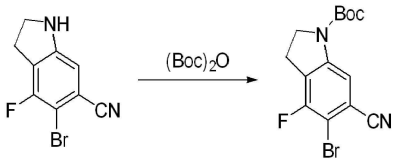
[1724] 단계 6: 빙욕 하에서 25mL의 둥근 바닥 플라스크에 **I-B3-6**(50mg, 0.20mmol) 및 DMF(1mL)를 순차적으로 가한 다음, NaH(60%)(12mg, 0.24mmol)를 가하고 5분 동안 교반한 후, 아이오딘화메틸(42.6mg, 0.3mmol)을 가하고, 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 물(10mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(10mL×3)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 탄산수소나트륨 수용액(30mL), 포화 식염수(30mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 백색 고체의 **I-B3**(37mg, 수율: 73%)을 수득하였다.

[1725] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.52 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 3.2, 0.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[1726] ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -110.85.

[1727] LC-MS: m/z 253.0 $[M+H]^+$.

[1728] 중간체 **I-B4**의 합성: tert-부틸 5-브로모-6-시아노-4-플루오로인돌-1-카르복실레이트



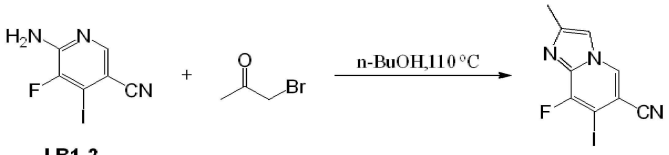
[1729]

[1730] 단계 1: 빙욕 냉각 하에 건조한 둥근 바닥 플라스크에 중간체 I-B3-5(50mg, 0.2mmol)와 디클로로메탄(4mL)을 순차적으로 가한 다음, $(BOC)_2O$(66mg, 0.3mmol) 및 DMAP(24.4mg, 0.2mmol)를 가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액을 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 백색 고체의 **I-B4**(50mg, 수율: 73%)를 수득하였다.

[1731] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.97 (brs, 1H), 4.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).

[1732] ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$): -108.61.

[1733] 중간체 **I-B5**의 합성: 8-플루오로-7-아이오도-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보니트릴



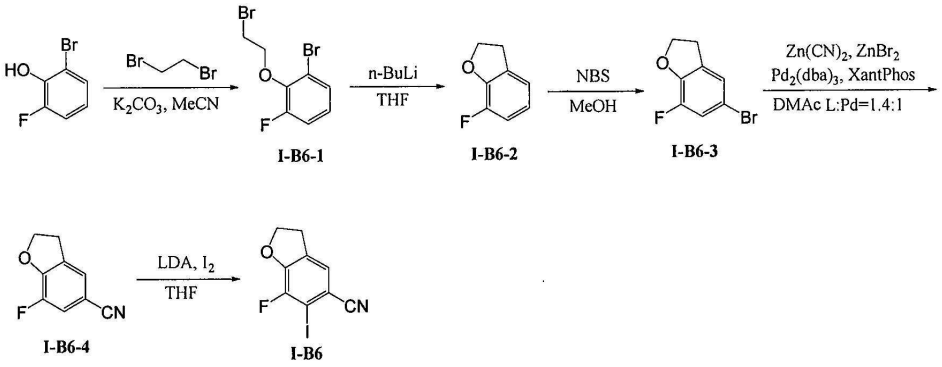
[1734]

[1735] 단계 1: 건조한 단구 플라스크에 n-부탄올(2.5mL), I-B1-1(120mg, 0.456mmol), 브로모아세톤(249.85mg, 1.824mmol)을 순차적으로 가하고, 수득된 반응 용액을 110℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 회전 건조시키고 에틸 아세테이트/석유 에테르(3:1)로 슬러리화하고, 여과하여 황색 고체 **I-B5**(41mg, 순도: 29%)를 수득하였다.

[1736] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

[1737] LCMS: m/z=302 $(M+H)^+$.

[1738] 중간체 **I-B6**의 합성: 7-플루오로-6-아이오도-5-시아노-2,3-디하이드로벤조푸란



[1739]

[1740] 단계 1: 건조한 단구 플라스크에 2-브로모-6-플루오로페놀(7.60g, 40mmol), 1,2-디브로모에탄(14.9g, 80mmol), 탄산칼륨(11g, 80mmol), 아세토니트릴(400mL)을 순차적으로 가하고, 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액을 여과하고 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르)하여 무색 유상 액체의 **I-B6-1**(9.10g, 수율: 77%)을 수득하였다.

[1741] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.34~7.32 (m, 1H), 7.10~7.05 (m, 1H), 6.97~6.92 (m, 1H), 4.38 (t, *J* =7.2 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)

[1742] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -126.41.

[1743] 단계 2: 건조한 3구 플라스크에 I-B6-1(9.11g, 30.8mmol), 테트라하이드로푸란(240mL)을 순차적으로 가하고, 질소 가스의 보호 하에 -70℃에서 n-부틸리튬(15.4mL, 38.5mL, 2.5M)을 적가하고, 15분 동안 적가하며, 수득된 무색 용액을 -70℃에서 90분 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 물 및 식염수에 부어 퀀칭시켰다. 수층을 메틸 tert-부틸 에테르로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르)하여 무색 유상 액체의 **I-B6-2**(3.4g, 수율: 80%)를 수득하였다.

[1744] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.97~6.95 (m, 1H), 6.92~6.87 (m, 1H), 6.79~6.74 (m, 1H), 4.66 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H).

[1745] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -139.36.

[1746] 단계 3: 20℃에서 건조한 단구 플라스크에 화합물 **I-B6-2**(3.4g, 24.6mmol), 메탄올(100mL) 및 NBS(4.9g, 27.8mmol)를 순차적으로 가하였다. 반응 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 포화 티오황산나트륨 수용액으로 퀀칭시키고, 반응 용액을 건조될 때까지 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 희석하고, 유기층을 물로 2회 세척하고, 이어서 합병된 수층을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1:1)로 1회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(8% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황녹색 유상 액체의 **I-B6-3**(4.57g, 수율: 86%)을 수득하였다.

[1747] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.09~7.05 (m, 2H), 4.67 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -136.10.

[1748] 단계 4: 건조한 50mL의 단구 플라스크에 화합물 **I-B6-3**(4.57g, 21.2mmol), 시안화아연(1.72g, 14.8mmol), 아연 분말(137mg, 2.1mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(484mg, 0.53mmol), XantPhos(672mg, 1.16mmol), 브롬화 아연(470mg, 2.1mmol) 및 건조한 N,N-디메틸아세트아미드(37mL)를 순차적으로 가하고, 질소 가스로 반응 플라스크를 퍼지하였다. 반응 용액을 100℃에서 질소 가스의 보호 하에 16시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 여과하고 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 물로 2회 세척하고, 이어서 합병된 수층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(40 내지 80% 디클로로메탄/석유 에테르)하여 담황색 고체의 **I-B6-4**(3.2g, 수율: 95%)를 수득하였다.

[1749] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.29~7.23 (m, 2H), 4.78 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -136.04.

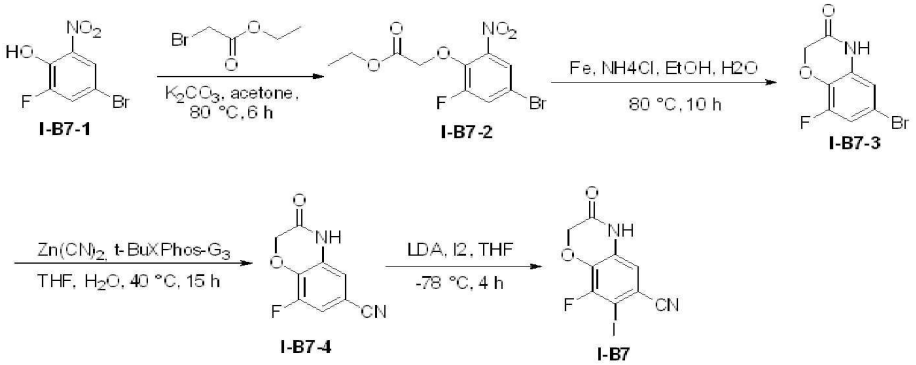
[1750] 단계 5: 건조한 3구 플라스크에 **I-B6-4**(3.55g, 21.8mmol), 테트라하이드로푸란(100mL)을 순차적으로 가하고, 질소 가스의 보호 하에 -70℃에서 LDA(16.3mL, 32.7mmol, 2.0M)를 적가하고, 생성된 황색 현탁액을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 다음으로 용액에 아이오딘(8.3g, 32.7mmol)의 테트라하이드로푸란(50mL) 용액을 가하고, -70℃에서 계속하여 30분 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 소량의 원료가 남아있는 것으로 나타났다. 반응을 물로 퀀칭시키고 실온으로 되돌리고, 10% 티오황산나트륨 수용액을 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(10:1)로 슬러리화하여 황색 고체의 **I-B6**(6.4g, 조질의 생성물)을 수득하였다. 분취용 TLC를 통해 분석적으로 순수한 소량의 시료를 수득하였다.

[1751] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.28 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 8.8

Hz, 2H).

[1752] ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.04.

[1753] 중간체 **I-B7**의 합성: 8-플루오로-7-아이오도-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르보니트릴의 합성



[1754]

[1755] 단계 1: 4-브로모-2-플루오로-6-니트로페놀(10g, 42.37mmol)의 아세톤(200mL) 용액에 탄산칼륨(11.71g, 84.75mmol)을 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환한 후 에틸 브로모아세테이트(11.94g, 63.56mmol)를 천천히 적가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 80℃에서 6시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 온도를 낮추고, 에틸 아세테이트(300mL)를 가하고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/5)하여 **I-B7-2**(7.28g, 수율: 50.1%)를 수득하였다.

[1756] 단계 2: 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로-6-니트로페녹시)아세테이트(**I-B7-2**, 7.28g, 21.23mmol)의 무수 에탄올(50mL) 용액에 염화암모늄(5.68mmol, 106.14mmol) 및 탈이온수(15mL)를 가하였다. 교반하는 동안 철 분말(5.93g, 106.14mmol)을 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. 80℃에서 10시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시킨 후 여과하고 에탄올(300mL)로 케이크를 헹구었다. 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40)하여 오프 화이트 분말 **I-B7-3**(4.55g, 수율 92.4%)을 수득하였다.

[1757] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.01 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H).

[1758] 단계 3: 6-브로모-8-플루오로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(**I-B7-3**, 4.55g, 19.61mmol)의 테트라하이드로푸란(50mL) 및 수(15mL)용액에 시안화아연(1.61g, 13.73mmol)을 가하였다. 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. tBuXphos-Pd G3(682.50mg, 0.98mmol)을 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 40℃에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(50mL)에 천천히 붓고 여과하고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/5)하여 담황색 분말 **I-B7-4**(2.91g, 수율: 83.3%)를 수득하였다.

[1759] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.19 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H).

[1760] ^{19}F NMR(376 Hz, DMSO-d6)ppm : δ -133.71.

[1761] 단계 4: -78℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르보니트릴(**I-B7-4**, 100mg, 520.43μmmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 용액에 LDA(1M을 THF에, 1.56mL, 1.56mmol)를 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 아이오딘(264.18mg, 1.04mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(10mL)을 천천히 적가하였다. -78℃에서 계속하여 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(10mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×20mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지

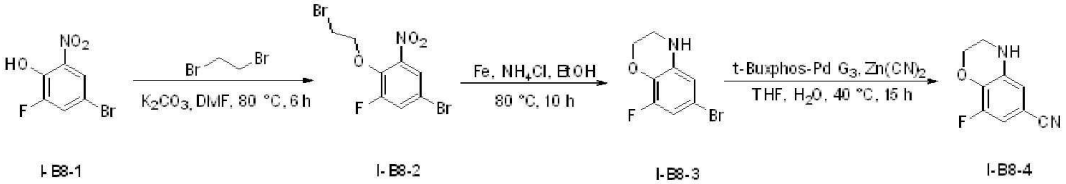
1/1)하여 담황색 분말 **I-B7**(137mg, 수율: 82.7%)을 수득하였다..

[1762] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ ppm 11.27 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H).

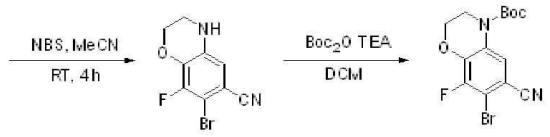
[1763] ^{19}F NMR(376 Hz, DMSO-d6) : δ ppm -111.86.

[1764] LCMS: m/z: 317 $[M-H]^-$.

[1765] 중간체 **I-B8**의 합성: tert-부틸 7-브로모-6-시아노-8-플루오로-2,3-디하이드로-4H-벤조[b][1,4]옥사진-카복실레이트



I-B8-1 I-B8-2 I-B8-3 I-B8-4



I-B8-5 I-B8

[1766]

[1767] 단계 1: **I-B8-1**(10.0g, 42.37mmol)의 DMF(200mL) 용액에 K_2CO_3(11.71g, 84.75mmol)을 가하였다. 아르곤 가스의 보호 하에 1,2-디브로모에탄(11.94g, 63.56mmol)을 천천히 적가하였다. 80℃에서 6시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 온도를 낮추고, 에틸 아세테이트(300mL)를 가하여 희석하고, 포화 염수(2×500mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/5)하여 무색 액체의 **I-B8-2**(7.28g, 수율: 50.1%)를 수득하였다.

[1768] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.77 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.51~4.47 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

[1769] 단계 2: **I-B8-2**(7.28g, 21.23mmol)의 에탄올(50mL) 용액에 염화암모늄(5.68mmol, 106.14mmol)의 탈이온수(15mL) 용액을 가하였다. 교반하는 동안 철 분말(5.93g, 106.14mmol)을 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. 80℃에서 10시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시킨 후 여과하고 에탄올(300mL)로 케이크를 헹구었다. 여액을 농축하고, 에틸 아세테이트(100mL)를 가하여 잔류물을 용해시키고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40)하여 오프 화이트 고체의 **I-B8-3**(4.55g, 수율: 92.4%)을 수득하였다.

[1770] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.63 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.95 (br, 1H), 3.45~3.42 (m, 2H).

[1771] LCMS: m/z 234.0 $[M+H]^+$.

[1772] 단계 3: **I-B8-3**(4.55g, 19.61mmol)의 테트라하이드로푸란(50mL) 및 물(15mL)의 용액에 $Zn(CN)_2$(1.61g, 13.73mmol)를 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. t-BuXPhos-Pd G3(682.50mg, 0.98mmol)을 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 40℃에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(50mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×50mL)를 가하여 추출하고, 규조토로 불용물을 여과하여 제거하며, 에틸 아세테이트(50mL)로 여과 찌꺼기를 헹구었다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/5)하여 담황색 고체의 **I-B8-4**(2.91g, 수율: 83.3%)를 수득하였다.

[1773] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.78 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.36~4.34 (m, 2H), 4.15 (br, 1H), 3.49~3.47 (m, 2H).

[1774] LCMS: m/z 179.0 $[M+H]^-$.

[1775] 단계 4: 빙수욕에서 **I-B8-4**(2.91g, 16.33mmol)의 아세토니트릴(100mL) 용액에 NBS(928.97mg, 16.33mmol)를 가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 아황산나트륨 수용액(50mL)에 붓고 여과하며, 케이크를 물로 세척하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지 1/5)하여 백색 고체의 **I-B8-5**(2.20g, 수율: 52.40%)를 수득하였다.

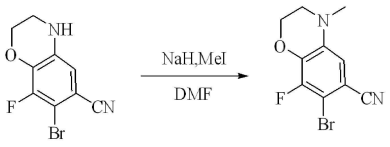
[1776] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.37~4.34 (m, 2H), 4.19 (br, 1H), 3.49~3.47 (m, 2H).

[1777] 단계 5: 반응 플라스크에 **I-B8-5**(200mg, 0.781mmol), Boc_2O(255mg, 1.17mmol), 트리에틸아민(217mL, 1.4mmol) 및 디클로로메탄(5mL)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=5: 1))하여 무색 유상 물질의 **I-B8**(220mg, 수율: 79.1%)을 수득하였다.

[1778] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.12 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).

[1779] LC-MS: m/z 358.9 $[M+H]^+$.

[1780] 중간체 **I-B9**의 합성: 7-브로모-8-플루오로-4-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르보니트릴



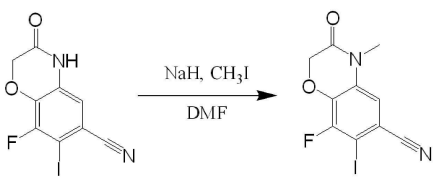
[1781] **I-B8-5** **I-B9**

[1782] 단계 1: **I-B8-5**(0.1g, 0.389mmol)를 테트라하이드로푸란(0.5mL)에 용해시키고 수소화나트륨(35mg, 0.584mmol)을 가하고 질소 가스의 보호 하에서 온도를 0℃로 낮추고 30분 동안 교반하였다. 아이오딘화메틸(83mg, 0.584mmol)을 적가하였다. 적가가 완료된 후, 실온으로 승온시키고 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 용액(10mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×10mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 포화 식염수(10mL)로 세척하고, 유기상을 건조시키고 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 담황색 고체의 **I-B9**(80mg, 수율: 76%)를 수득하였다.

[1783] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.41~4.39 (m, 2H), 3.36~3.34 (m, 2H), 2.93 (s, 3H).

[1784] LC-MS: m/z = 271.2 $[M+H]^+$.

[1785] 중간체 **I-B10**의 합성: 8-플루오로-7-아이오도-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르보니트릴



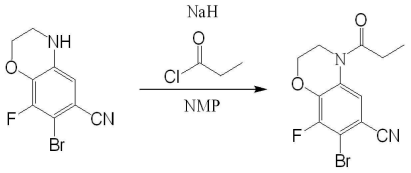
[1786] **I-B7** **I-B10**

[1787] 단계 1: 질소 가스로 보호된 건조한 2구 플라스크에 DMF(1mL), **I-B7**(100mg, 0.31mmol)을 순차적으로 가하고, 0

℃로 냉각시키고 NaH(19mg, 0.47mmol, 미네랄 오일에서의 60%의 분산체)를 가하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 CH_3I(67mg, 0.47mmol)를 가하고 실온으로 승온시키고 1시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체의 **I-B10**(70mg, 수율: 67.1%)을 수득하였다.

[1788] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.63 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

[1789] 중간체 **I-B11**의 합성: 7-브로모-8-플루오로-4-프로피오닐-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르보니트릴

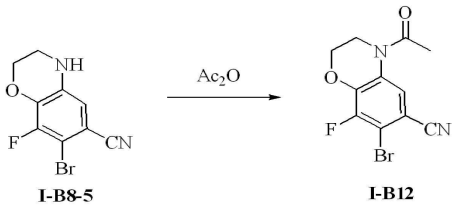
[1790] 

[1791] 단계 1: 질소 가스로 보호된 건조한 2구 플라스크에 DMF(3mL), **I-B8-5**(150mg, 0.58mmol)을 순차적으로 가하고, 0℃로 냉각시키고 NaH(30mg, 0.76mmol, 미네랄 오일에서의 60%의 분산체)를 가하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 프로피오닐 클로라이드(81mg, 0.47mmol)를 가하고 실온으로 승온시키고 1시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체의 **I-B11**(160mg, 수율: 87.5%)을 수득하였다.

[1792] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.06 (brs, 1H), 4.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.57 (q, *J* = 7.32 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1793] LCMS: m/z= 313.0 $(M+H)^+$.

[1794] **중간체 I-B12의 합성:** 4-아세틸-7-브로모-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르보니트릴

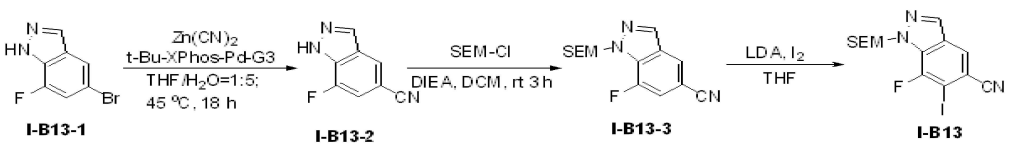
[1795] 

[1796] 단계 1: **I-B8-5**(1.1g, 4.279mmol)를 아세트산 무수물(5mL)에 용해시키고, 100℃로 승온시키고 3시간 동안 반응시켰다. pH가 8이 될 때까지 반응 용액을 차가운 포화 탄산수소나트륨 용액(100mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×100mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 포화 식염수(100mL)로 세척하고, 유기상을 건조시키고 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 담황색 고체의 **I-B12**(1.06g, 수율: 82.81%)를 수득하였다.

[1797] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.03 (brs, 1H), 4.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.96 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).

[1798] LC-MS: m/z =297.0 $[M+H]^+$.

[1799] 중간체 **I-B13**의 합성: 7-플루오로-6-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-5-카르보니트릴

[1800] 

[1801] 단계 1: **I-B13-1**(483mg, 2.24mmol)의 테트라하이드로푸란(1.0mL) 및 물(5.0mL)의 용액에 $Zn(CN)_2$(352mg, 3.0mmol)를 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. t-BuXphos-Pd-G3(119mg, 0.15mmol)을 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 45℃에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(10mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×10mL)를 가하여 추출하고, 규조토로 불용물을 여과하여 제거하며, 에틸 아세테이트(20mL)로 여과 찌꺼기를 헹구었다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/2)하여 담황색 고체인 **I-B13-2**(170mg, 수율: 47%)를 수득하였다.

[1802] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 14.21 (brs, 1H), 8.41 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=10.8 Hz, 1H).

[1803] LCMS: m/z 162.0 $[M+H]^+$.

[1804] 단계 2: **I-B13-2**(154mg, 0.96mmol)의 디클로로메탄(5.0mL)의 용액에 SEM-Cl(320mg, 1.92mmol) 및 DIEA(0.53mL, 2.88mmol)를 가하고 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물(10mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×10mL)를 가하여 추출하였다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/2)하여 담황색 고체의 **I-B13-3**(145mg, 수율: 52%)을 수득하였다.

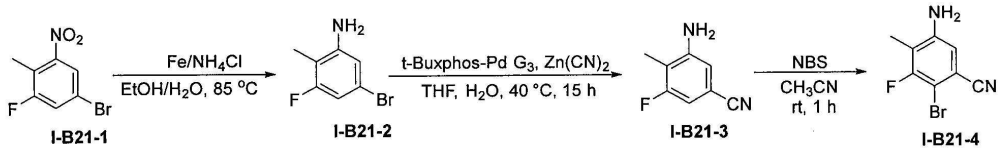
[1805] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.60 (t, J=8.4 Hz, 2H), 0.89 (t, J=8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

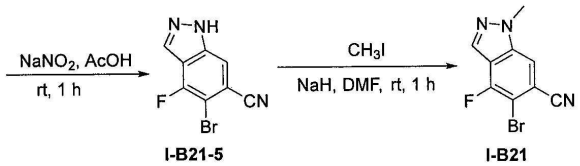
[1806] ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3): δ ppm -128.48.

[1807] 단계 3: **I-B13-3**(243mg, 0.83mmol)을 테트라하이드로푸란(15mL)에 용해시키고 아이오딘(423mg, 1.67mmol)을 가하고 질소 가스의 보호 하에서 -65℃로 온도를 낮추었다. LDA(2.0M를 THF에, 2.08mL, 4.15mmol)를 적가하였다. 적가가 완료된 후, 30분 동안 교반한 다음, 실온으로 승온시키고 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(30mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출하고, 유기상을 포화 식염수(2×50mL)로 세척하고, 유기상을 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=0/1 내지 1/10)하여 무색 유상 물질의 **I-B13**(20mg, 수율: 5.1%)을 수득하였다.

[1808] LCMS: m/z 416.1 $[M-H]^-$.

[1809] 중간체 **I-B21**의 합성: 5-브로모-4-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-카르보니트릴





[1810]

[1811] 단계 1: **I-B21-1**(5.35g, 22.9mmol)의 에탄올(60mL) 및 수(30mL)용액에 염화암모늄(6.11g, 114.3mmol) 및 환원철 분말(6.4g, 114.3)을 가하였다. 반응 용액을 80℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시킨 후 여과하고 에탄올(300mL)로 케이크를 헹구었다. 여액을 농축하고, 에틸 아세테이트(100mL)를 가하여 용해시키고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/100 내지 1/3)하여 무색 유상 물질의 **I-B21-2**(4.65g, 수율: 99%)를 수득하였다.

[1812] LCMS: m/z 204 $[M+H]^+$.

[1813] 단계 2: **I-B21-2**(4.65g, 22.8mmol)의 테트라하이드로푸란(10mL) 및 물(50mL)의 용액에 $Zn(CN)_2$(2.69g, 22.8mmol)를 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 3회 치환하였다. t-BuXphos-Pd-G3(909mg, 1.15mmol)을 가하고, 진공으로 공기를 뺀 후 아르곤 가스로 다시 3회 치환하였다. 45℃에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(50mL)에 천천히 붓고, 에틸 아세테이트(3×50mL)를 가하여 추출하고, 규조토로 불용물을 여과하여 제거하며, 에틸 아세테이트(50mL)로 여과 찌꺼기를 헹구었다. 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×100mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/2)하여 담황색 고체의 **I-B21-3**(3.03g, 수율: 87.6%)을 수득하였다..

[1814] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.82~6.78 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 2.01 (d, J = 1.6 Hz, 3H).

[1815] 단계 3: 빙수욕에서 **I-B21-3**(2.70g, 17.9mmol)의 아세토니트릴(60mL) 용액에 NBS(3.18mg, 17.9mmol)를 가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 아황산나트륨 수용액(50mL)에 붓고 여과하며, 케이크를 물로 세척하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20 내지 1/5)하여 백색 고체의 **I-B21-4**(3.5g, 수율: 95%)를 수득하였다.

[1816] LCMS: m/z 228.9 $[M+H]^+$.

[1817] 단계 4: 반응 플라스크에 **I-B21-4**(3.5g, 15.3mmol), 아세트산(50mL) 및 아질산나트륨(2.11g, 30.6mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/40 내지 1/2)하여 무색 유상 물질인 **I-B21-5**(3.2g, 수율: 87%)를 수득하였다.

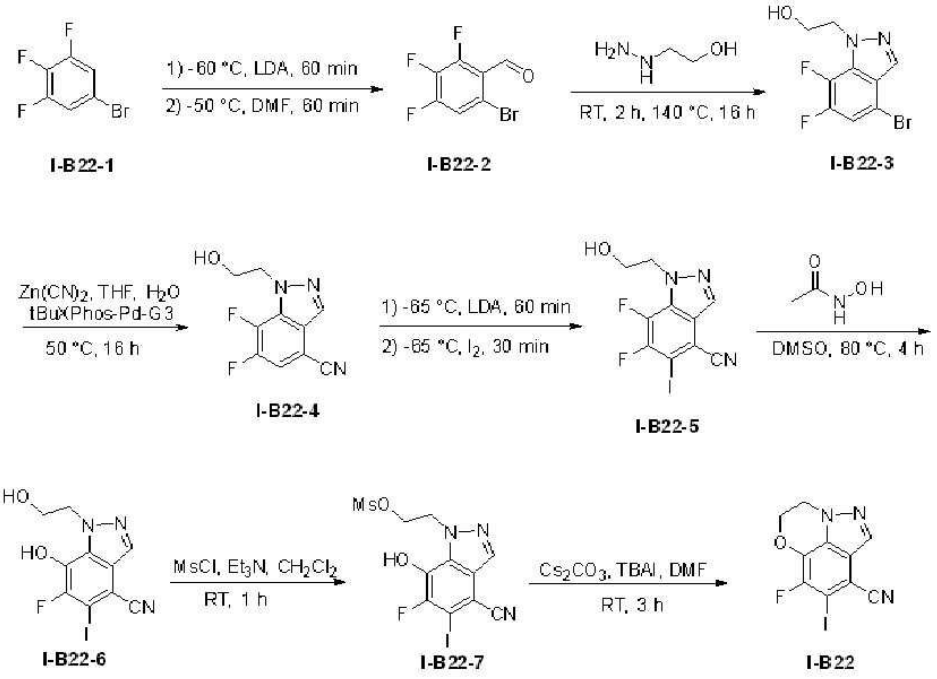
[1818] LC-MS: m/z 239.3 $[M+H]^+$.

[1819] 단계 5: 빙욕 하에서 25mL의 둥근 바닥 플라스크에 **I-B21-5**(500mg, 2.08mmol) 및 DMF(10mL)를 순차적으로 가한 다음 NaH(60%)(166mg, 4.16mmol)를 가하고 5분 동안 교반한 후 아이오딘화메틸(590mg, 4.16mmol)을 가하고, 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 물(10mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 탄산수소나트륨 수용액(30mL), 포화 식염수(30mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 백색 고체의 **I-B21**(270mg, 수율: 51%)을 수득하였다.

[1820] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.14 (s, 3H).

[1821] LC-MS: m/z 255.8 $[M+H]^+$.

[1822] 중간체 I-B22의 합성: 9-플루오로-8-아이오도-2.3-디하이드로-[1,4]옥사진[2,3,4-hi]인다졸-7-카르보니트릴



[1823]

[1824] 단계 1: -65℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 I-B22-1(20.0g, 94.8mmol)의 THF(200mL) 용액에 LDA(2.0M in THF/헥산, 52.1mL, 104.2mmol)를 적가하였다. -65℃에서 1시간 동안 반응시켰다. DMF(20mL)를 빠르게 적가하였다. -65℃에서 계속하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 용액(500mL)에 붓고, 디클로로메탄(3×500mL)으로 추출하고, 유기상을 합병하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르:에틸 아세테이트=100:1)하여 황색 유상 물질의 I-B22-2(18.6g, 수율: 82.1%)를 수득하였다.

[1825] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 10.24 (s, 1H), 7.41~7.36 (m, 1H).

[1826] 단계 2: I-B22-2(18.0g, 75.3mmol) 및 2-하이드록시에틸히드라진(11.7g, 154.2mmol)의 에탄올(180mL) 용액을 밀폐용기에 넣었다. 먼저 실온에서 2시간 동안 반응시킨 후 140℃로 승온시키고 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:석유 에테르:에틸 아세테이트=2:4:1)로 정제하여 백색 고체의 I-B22-3(14.7g, 수율: 70.4%)을 수득하였다.

[1827] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ ppm 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21(dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

[1828] ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl3): δ ppm -139.98, -161.46.

[1829] 단계 3: I-B22-3(15.8g, 57.0mmol) 및 시안화아연(4.7g, 40.0mmol)의 THF(1.05L)와 물(700mL)의 용액에 메탄술포나토(2-디-t-부틸포스피노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐 (II)(2.26g, 2.84mmol)을 가하였다. 아르곤 가스로 공기를 3회 치환하였다. 50℃로 승온시키고 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 여과하고 여액을 감압 농축하여 용매 THF를 제거하였다. 반응 용액을 물(500mL)로 희석한 다음, 디클로로메탄(3×500mL)으로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하였다. 조질의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=3:1)로 정제하여 오프 화이트 고체의 I-B22-4(12g, 수율: 94.3%)를 수득하였다.

[1830] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (q, J = 5.2 Hz, 2H).

[1831] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -142.12, -148.35.

[1832] 단계 4: -65℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 I-B22-4(9.0g, 40.3mmol)의 THF(250mL) 용액에 LDA(2.0mol/L in

THF/헥산, 60.5mL, 60.5mmol)를 적가하였다. -65℃에서 60분 동안 반응시켰다. 아이오딘(15.4g, 60.5mmol)의 THF(30mL) 용액을 적가하였다. -65℃에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 수용액(500mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×300mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(3×500mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르:에틸 아세테이트=2:1)하여 황색 유상 물질의 **I-B22-5**(7.6g, 수율: 54.0%)를 수득하였다.

[1833] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ ppm 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

[1834] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -120.26, -145.05.

[1835] 단계 5: **I-B22-5**(6.6g, 18.9mmol) 및 탄산칼륨(13.1g, 94.5mmol)의 DMSO(70mL) 용액에 아세토하이드록삼산(4.3g, 56.7mmol)을 가하였다. 80℃로 가열하고 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(200mL)에 붓고, aq. 2M HCl로 pH를 6으로 조절하였다. 여과하고 케이크를 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 정제하여 황색 유상 물질의 **I-B22-6**(5.6g, 수율: 85.3%)을 수득하였다.

[1836] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.08 (s, 1H), 4.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

[1837] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -120.23.

[1838] 단계 6: 0℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **I-B22-8**(366mg, 1.05mol) 및 트리에틸아민(213.1mg, 2.10mol)의 디클로로메탄(20mL) 용액에 메탄술포닐 클로라이드(180.4mg, 1.57mmol)의 디클로로메탄(5mL) 용액을 천천히 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 디클로로메탄(20mL)을 가하여 희석하고, 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하여 조질의 생성물 **I-B22-9**를 수득하고 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1839] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 8.24 (s, 1H), 4.85 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H).

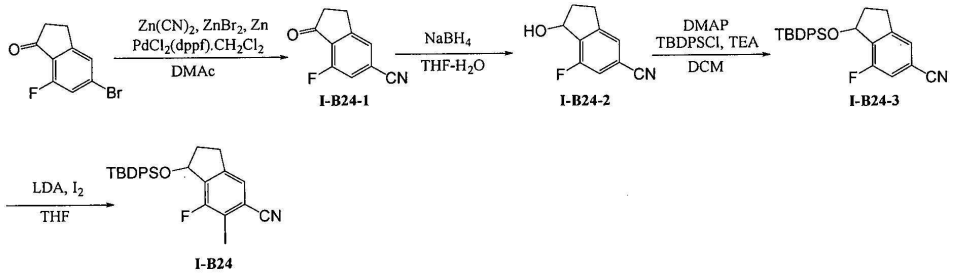
[1840] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -121.16.

[1841] 단계 7: 이전 단계의 조질의 생성물 **I-B22-9**의 DMF(10mL) 용액에 탄산세슘(687mg, 2.10mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드(9mg, 0.1mmol)를 가하였다. 진공에서 아르곤 가스로 3회 치환하였다. 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 얼음물(10mL)에 천천히 붓고 에틸 아세테이트(3×20mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고 포화 염수(2×20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고, 여액을 감압 농축하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/50 내지 1/3)하여 **I-B22** 9-플루오로-8-아이오도-2,3-디하이드로-[1,4]옥사진[2,3,4-hi]인다졸-7-카르보니트릴(198mg, 2단계 수율: 57.1%)을 수득하였다.

[1842] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ ppm 8.24 (s, 1H), 4.85 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H).

[1843] ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6): δ ppm -121.16.

[1844] 중간체 **I-B24**의 합성: 1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-7-플루오로-6-아이오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르보니트릴



[1845]

[1846] 단계 1: 건조한 단구 플라스크에 5-브로모-7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(1.37g, 6mmol), 페로센팔라듐디클로라이드-디클로로메탄 착물(245mg, 0.30mmol), 시안화아연(493.2mg, 4.2mmol), 브롬화아연(135.1mg,

0.60mmol), 아연 분말(19.6mg, 0.30mmol), N,N-디메틸아세트아미드(15mL)를 순차적으로 가하고, 100℃에서 17시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 에틸 아세테이트를 가하고 반응 용액을 규조토로 여과하며, 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액에 물을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(25% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 갈색 고체의 I-B24-1(987mg, 수율: 94%)을 수득하였다.

[1847] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.58 (s,1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

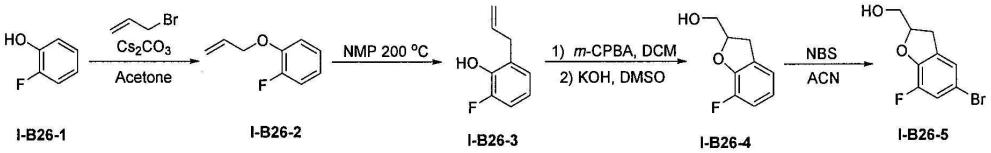
[1848] 단계 2: 건조한 3구 플라스크에 I-B24-1(800mg, 4.57mmol), 테트라하이드로푸란(12mL) 및 물(4mL)을 순차적으로 가하고, 수소화붕소나트륨(172mg, 4.57mmol)을 가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었고 물 및 묽은 염산을 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 식염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여 황갈색 조질의 생성물의 고체 B24-2(782mg, 수율: 96%)를 수득하였다.

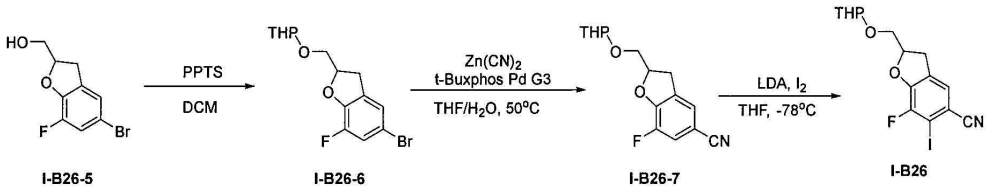
[1849] 단계 3: 20℃에서 건조한 단구 플라스크에 화합물 I-B24-2(870mg, 4.91mmol)를 디클로로메탄(20mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(993mg, 9.82mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(60mg, 0.49mmol)을 가하였다. 마지막으로, tert-부틸클로로디페닐실란(2.02g, 7.37mmol)을 가하였다. 반응 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 건조될 때까지 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(3% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 황색 유상 액체의 I-B24-3(675mg, 수율: 33%)을 수득하였다.

[1850] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.75-7.65 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 6H), 7.30 (s, 1H),7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

[1851] 단계 4: 건조한 3구 플라스크에 I-B24-3(575mg, 1.38mmol), 테트라하이드로푸란(5mL)을 순차적으로 가하고, 질소 가스의 보호 하에 -70℃에서 LDA(1.38mL, 2.77mmol, 2.0M)를 적가하고, 생성된 황색 용액을 -70℃에서 90분 동안 교반하였다. 다음으로 용액에 아이오딘(702mg, 2.77mmol)을 가하고, -70℃에서 계속하여 30분 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 소량의 원료가 남아있는 것으로 나타났다. 반응을 물로 퀀칭시키고 실온으로 되돌리고, 10% 티오황산나트륨 수용액을 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 무색 유상 액체인 I-B24(648mg, 수율: 86%)를 수득하였다.

[1852] 중간체 **I-B26**의 합성: 7-플루오로-6-아이오도-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-2,3-디하이드로벤조푸란-5-카르보니트릴





[1853]

[1854] 단계 1: **I-B26-1**(10g, 89.206mmol), 알릴 브로마이드(12.95g, 107mmol) 및 Cs_2CO_3(43.6g, 133.8mmol)을 아세톤(100mL)에 가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물로 반응 용액을 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 농축하며, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20)로 정제하여 중간체 무색 유상 물질의 **I-B26-2**(13g, 수율: 95.77%)를 수득하였다.

[1855] 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.14 - 6.85 (m, 4H), 6.06 (ddt, J = 17.3, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.42 (dq, J = 17.4, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (dq, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 5.4, 1.5 Hz, 2H).

[1856] 단계 2: 중간체 **I-B26-2**(8g, 52.56mmol)를 NMP(80mL)에 용해시키고, 200℃로 가열하고 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(300mL)를 가하여 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 용매를 제거하였다. 수득된 중간체 **I-B26-3**(5g, 수율 62.5%)은 황색 유상 물질이었다.

[1857] 단계 3: 중간체 **I-B26-3**(5g, 32.85mmol)을 디클로로메탄(50ml)에 용해시키고, 0℃에서 m-CPBA(7.37g, 42.715mmol)를 가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고 포화 아황산나트륨 수용액으로 세척하며, 유기상을 포화 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여 조질의 생성물을 수득하였다. 조질의 생성물을 DMSO(50mL)에 용해시키고 0℃에서 KOH(2.4g, 42.715mmol) 수용액(15mL)을 가하고 실온에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 얼음물을 가하여 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기상을 가수분해하고, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압 농축하며, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10)하여 중간체 **I-B26-4**(5g, 수율: 90.49%)를 수득하였다.

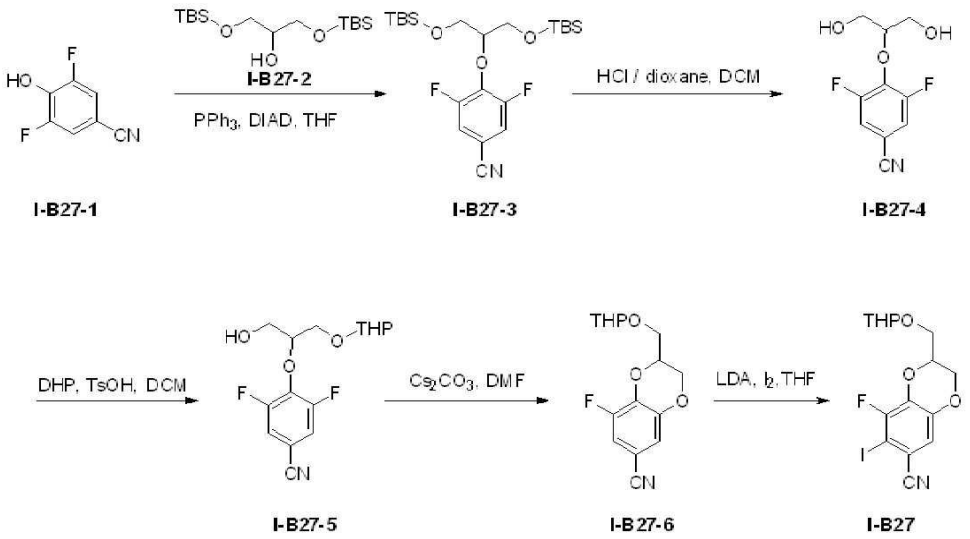
[1858] 단계 4: 중간체 **I-B26-4**(5g, 29.73mmol)를 아세토니트릴(50mL)에 용해시키고, 실온에서 NBS(5.82g, 32.71mmol)를 천천히 가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10)로 정제하여 중간체 **I-B26-5**(6g, 수율 81.68%)를 수득하였다.

[1859] 단계 5: 중간체 **I-B26-5**(2g, 8.095mmol), DHP(1.36g, 16.19mmol) 및 PPTS(0.2 g, 0.81mmol)를 DCM(20mL)에 용해시키고, 반응 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/20)로 정제하여 중간체 **I-B26-6**(2.7g, 수율 98%)을 수득하였다.

[1860] 단계 6: 중간체 **I-B26-6**(2.7g, 8.153mmol), t-BuXPhos- Pd- G3(0.32g, 0.408mmol) 및 $Zn(CN)_2$(0.96g, 8.153mmol)를 THF(30mL) 및 H_2O(10mL)에 용해시키고, 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10)로 정제하여 중간체 **I-B26-7**(2g, 수율 88.47%)을 수득하였다.

[1861] 단계 7: -65℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **I-B26-7**(1.8g, 6.491mmol)의 테트라하이드로푸란(8mL) 용액에 아이오딘(2.47g, 9.437mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(20mL)을 적가하였다. 적가가 완료된 후, -65℃에서 10분 동안 교반하였다. LDA(2.0mol/L를 THF/헥산에, 6.5mL, 12.982mmol)를 적가하였다. -65℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 용액(20mL)에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트(3×30mL)를 가하여 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수(2×30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/5)하여 **I-B26**(1.9g, 수율: 72.60%)을 수득하였다.

[1862] 중간체 **I-B27**의 합성: 8-플루오로-7-아이오도-2-(((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)메틸)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르보니트릴



[1863]

[1864] 단계 1: 건조한 3구 플라스크에 초건조 테트라하이드로푸란(50mL), I-B27-1(0.5g, 3.33mmol), I-B27-2(1.24g, 3.87mmol)을 순차적으로 가하고, 질소 가스의 보호 하에 트리페닐포스핀(1.27g, 4.84mmol) 및 DIAD(0.978g, 4.84mmol)를 가하였다. 반응 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물(100mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(40mL×2) 로 추출하였다. 유기상을 합병하고 포화 식염수(100mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 15% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 **I-B27-3**(1.476g, 수율: 100%)을 수득하였다.

[1865] 단계 2: 건조한 3구 플라스크에 DCM(20mL), **I-B27-3**(1.476g, 3.33mmol), 염산 1,4-다이옥세인 용액(20mL, 4.0M)을 순차적으로 가하고 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 **I-B27-4**(0.58g, 수율: 77.2%)를 수득하였다.

[1866] ^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.97-3.96 (m, 4H).

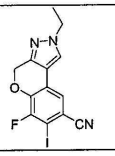
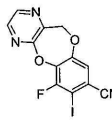
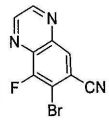
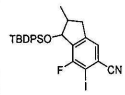
[1867] 단계 3: 건조한 3구 플라스크에 DCM(5mL), **I-B27-4**(100mg, 0.436mmol), DHP(37mg, 0.436mmol), TsOH(7.5mg, 0.0436mmol)를 순차적으로 가하고 반응 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 **I-B27-5**(40mg, 수율: 29.3%)를 수득하였다.

[1868] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88-7.80 (m, 2H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 4H), 3.40-3.33 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 6H).

[1869] 단계 4: 건조한 3구 플라스크에 DMF(5mL), **I-B27-5**(100mg, 0.319mmol), Cs_2CO_3(156mg, 0.479 mmol)를 순차적으로 가하고 반응 용액을 80℃에서 마이크로파의 조건에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액에 물(20mL)을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(10mL×2)로 추출하였다. 유기상을 합병하고 포화 식염수(30mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 **I-B27-6**(40mg, 수율: 42.7%)을 수득하였다.

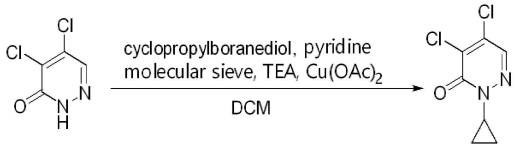
[1870] 단계 5: **I-B27-6**(0.20g, 682mmol)의 테트라하이드로푸란(20mL) 용액을 -78℃로 온도를 낮춘 후, 리튬디이소프로필아미드(0.68mL, 1.36mmol)를 가하고, 30분 동안 교반하여 담황색 용액을 수득하였다. -78℃를 유지하고, 아이오딘(0.260g, 1.02mmol)의 테트라하이드로푸란 용액(2mL)을 한 방울씩 가하면 먼저 퇴색된 후 점차적으로 적색으로 변하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 온도를 되돌린 후, 포화 티오황산나트륨 용액(20mL)을 가하고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 유기상을 포화 식염수(50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **I-B27**(0.10g, 수율: 35%)을 수득하였다.

[1871] 하기 중간체는 상응한 중간체 또는 원료를 사용하여 위의 방법이나 이를 변형한 방법 및 문헌에 보고된 방법을 사용하여 합성되었다.

중간체 번호	구조식	명칭	분석 데이터
B10		5-플루오로-6-아이오도-2-메틸-2H-벤조푸로[3,2-c]피라졸-7-카르보니트릴	LCMS : m/z 342.1 [M+H]+.
B12		5-플루오로-6-아이오도-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-벤조푸란[3,2-c]피라졸-7-카르보니트릴	LCMS : m/z 458 [M+H]+.
B39		2-에틸-6-플루오로-7-아이오도-2,4-디하이드로크로메노[4,3-c]피라졸-8-카르보니트릴	LCMS : m/z 369.9 [M+H]+.
B71		6-플루오로-7-아이오도-11H-벤조[2,3][1,4]디옥사 5,6-b]피라진-8-카르보니트릴	LCMS : m/z 370 [M+H]+.
I-B16		7-브로모-8-플루오로퀴나졸린-6-카르보니트릴	LCMS : m/z 252 [M+H]+.
I-B17		7-브로모-8-플루오로퀴녹살린-6-카르보니트릴	LCMS : m/z 252 [M+H]+.
I-B23		7-브로모-6-플루오로-3,4-디하이드로-5-옥소-1,2a-나프티리딘-8-카르보니트릴	LCMS : m/z 282 [M+H]+.
I-B25		1-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-7-플루오로-6-아이오도-2-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르보니트릴	LCMS : m/z 556 [M+H]+.

[1872]

[1873] 중간체 C1의 합성: 4,5-디클로로-2-사이클로프로필피리다진-3(2H)-온



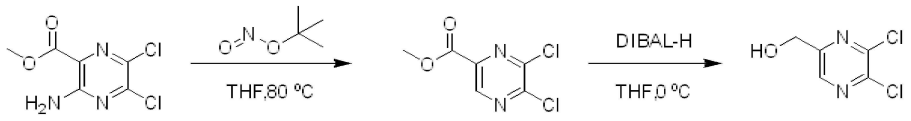
C1-1 C1

[1874] 단계 1: 단구 플라스크에 화합물 C1-1(100mg, 0.606mmol), 사이클로프로필보론산(78mg, 0.909mmol), 피리딘(96mg, 1.212mmol) 및 아세트산구리(220mg, 1.212mmol), 트리에틸아민(123mg, 1.212mmol), 분자체(210mg, 1.212mmol) 및 DCM(10mL)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 규조토로 불용물을 여과하고, DCM(100mL)으로 여과 찌꺼기를 헹구고, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/10 내지 1/1)하여 백색 고체의 C1(60mg, 수율 48.3%)을 수득하였다.

[1875] LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$.

[1876] ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.72 (s, 1H), 4.12 (ddd, J = 14.4, 7.5, 4.1 Hz, 1H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 1.08 - 1.01 (m, 2H).

[1877] 중간체 C2의 합성: (5,6-디클로로피라진-2-일)메탄올



C2-1 C2-2 C2

[1878]

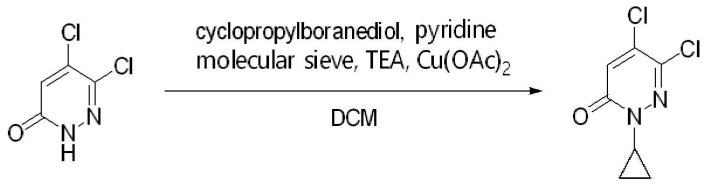
[1879] 단계 1: 단구 플라스크에 C2-1(2g, 9mmol) , THF(15mL) 및 tert-부틸 니트라이트(8.6mL, 72mmol)를 순차적으로 가하였다. 이를 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1)하여 무색 유상 물질의 C2-2(0.96g, 수율 100%)를 수득하였다.

[1880] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.00 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

[1881] 단계 2: 단구 플라스크에 C2-2(950mg, 4.59mmol) 및 THF(15mL)를 가하였다. 이를 0℃로 온도를 낮추고, DIBAL-H(9.2mL, 9.18mmol)를 천천히 가하고 반용 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 포화 주석산칼륨나트륨 수용액을 가하고 30분 동안 교반하고, 여액을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 잔류물을 감압 농축하고 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1)하여 황색 유상 물질의 C2(620mg 75.4%)를 수득하였다.

[1882] LC-MS: m/z 179 $[M+H]^+$.

[1883] 중간체 C3의 합성: 5,6-디클로로-2-사이클로프로필-3H,2H-1,2-디아진-3-온



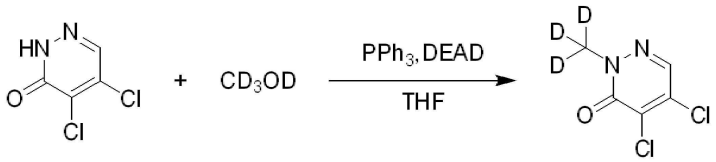
C3-1 C3

[1884]

[1885] 단계 1: 단구 플라스크에 화합물 C3-1(200mg, 1.21mmol), 사이클로프로필보론산(156mg, 1.82mmol), 피리딘(192mg, 2.42mmol), 아세트산구리(440mg, 2.42mmol), 트리에틸아민(246mg, 2.42mmol), 분자체(210mg) 및 DCM(15mL)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 규조토로 불용물을 여과하고, DCM(100mL)으로 여과 찌꺼기를 헹구고, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르, 0 내지 25%)하여 황색 고체의 C3(105mg, 수율 42.2%)을 수득하였다.

[1886] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (s, 1H), 4.03 (ddd, J = 7.6, 4.4, 3.3 Hz, 1H), 1.17 - 1.01 (m, 4H).

[1887] 중간체 C4의 합성: 4,5-디클로로-2-(메틸-d_3)피리다진-3(2H)-온



C1-1 C4

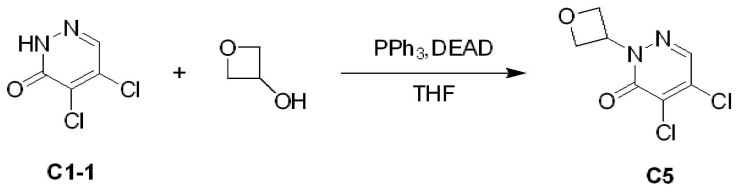
[1888]

[1889] 단계 1: 단구 플라스크에 THF(2mL), 화합물 C1-1(100mg, 0.6mmol), CD_3OD(24mg, 0.67mmol), PPh_3(191mg, 0.73mmol) 및 DEAD(127mg, 0.73mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 새로운 포인트의 생성을 나타내었고, 반응 용액을 회전 건조시키고 컬럼을 통과시켜(에틸 아세테이트/석유 에테르, 0 내지 20%) 백색 고체의 C4(95mg, 0.52mmol, 수율: 86.1%)를 수득하였다.

[1890] LCMS: m/z 182$[M+H]^+$

[1891] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H).

[1892] 중간체 **C5**의 합성: 4,5-디클로로-2-(옥세탄-3-일)피리다진-3(2H)-온



C1-1 C5

[1893]

[1894] 단계 1: 단구 플라스크에 THF(5mL), 화합물 **C1-1**(300mg, 1.82mmol), 옥세탄-3-올(270mg, 3.64mmol), PPh_3(954mg, 3.64) 및 DEAD(127mg, 0.73mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목표 생성물이 생성됨을 나타내었고, 반응 용액을 회전 건조시키고 컬럼 (에틸 아세테이트/석유 에테르, 0 내지 35%)을 통과시켜 백색 고체의 **C5**(110mg, 0.5mmol, 수율: 27.3%)를 수득하였다.

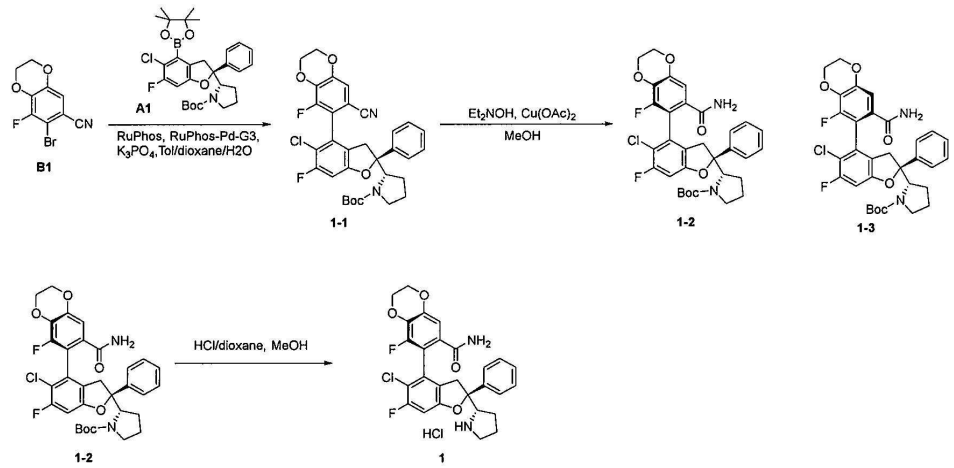
[1895] LCMS: m/z 221[M+H]$^+$

[1896] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 5.97 - 5.83 (m, 1H), 5.04 - 4.93 (m, 4H).

[1897] 실시예 1: 화합물 **1** 및 **1'** 의 합성

[1898] 화합물 1: 7-((2S,4S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드

[1899] 화합물 1': 7-((2S,4R)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드



[1900]

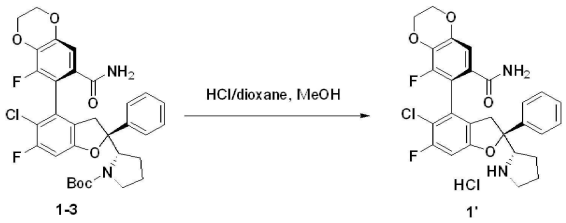
[1901] 단계 1: 반응 플라스크에 중간체 **A1**(3.57g, 6.556mmol), 중간체 **B1**(2g, 6.556mmol), 인산칼륨(5.57g, 26.225mmol), 톨루엔(30mL), 물(15mL), 1, 4-다이옥세인(30mL), $Pd_2(dba)_3$(0.90g, 0.983mmol) 및 N-XantPhos 97%(CAS:261733-18-0, 0.72g, 1.311mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 질소 가스로 보호하며, 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하며, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제((석유 에테르/에틸 아세테이트=5:1)하여 황색 고체의 혼합물 **1-1**(2.03g, 수율: 52.03%)을 수득하였다. LC-MS: m/z 595.1 [M+H]$^+$.

[1902] 단계 2: 단구 플라스크에 화합물 **1-1**(2000mg, 3.361mmol), 메탄올(30mL), 아세트산구리(1825.09mg, 10.083mmol) 및 디에틸하이드록실아민(10.367mL, 100.834mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 적색 고체가 석출되었다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 농축하고, 수득된 잔류물에 암모니아수를 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하며, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=2: 1)하여 **1-2**(660mg, 수율 36.03%) 및 **1-3**(100mg, 수율 5.5%)을 수득하였다. LC-MS: m/z 613.2 [M+H]$^+$.

[1903] 단계 3: 화합물 **1-2**(470mg, 0.767mmol)를 MeOH(10mL)에 용해시키고 HCl/1,4-다이옥세인(4M, 10mL)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 화합물 **1**(385mg, 수율 91.41%)의 염산염을 수득하고 황색 고체였다.

[1904] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.58-7.56 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.98 (d, J =1.2 Hz, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.06-1.89(m, 3H).

[1905] LC-MS: m/z 513.1 $[M+H]^+$.

[1906] 

[1907] 단계 4: 화합물 **1-3**(100mg, 0.163mmol)을 MeOH(5mL)에 용해시키고 HCl/1,4-다이옥세인(4M, 5mL)을 가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 화합물 **1'**(80mg, 수율 89.27%)의 염산염을 수득하고 백색 고체였다.

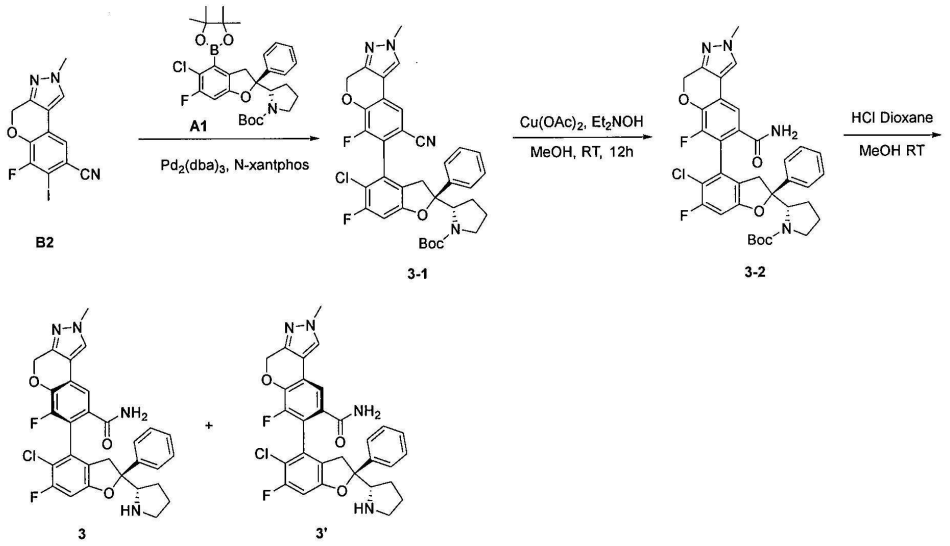
[1908] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, J =1.2 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 4H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.27-2.19(m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H).

[1909] LC-MS: m/z 513.1 $[M+H]^+$.

[1910] **실시예 2: 화합물 3 및 3' 의 합성**

[1911] **화합물 3**: (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드

[1912] **화합물 3'** : (R)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드

[1913] 

[1914] 단계 1: 반응 플라스크에 중간체 **B2**(90mg, 0.25mmol), 중간체 **A1**(138mg, 0.25mmol), 인산칼륨(323mg, 1.52mmol), 톨루엔(1mL), 1,4-다이옥세인(1mL), 물(0.4mL), $Pd_2(dba)_3$(23mg, 0.025mmol) 및 N-XantPhos(28mg, 0.05mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 100℃에서 질소 가스의 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무

수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트= 3:1)하여 중간체 **3-1**(90mg, 수율: 33.61%)을 수득하였다.

[1915] LC-MS：m/z 545 $[M-100]^+$.

[1916] 단계 2: 단구 플라스크에 중간체 **3-1**(60mg, 0.14mmol), 메탄올(5mL), 아세트산구리(76mg, 0.419mmol) 및 디에틸하이드록실아민(313mg, 4.185mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 박층 크로마토그래피(석유에테르/에틸아세테이트=1:1)로 정제하여 백색 고체의 **3-2**(70mg, 수율: 76.1%)를 수득하였다.

[1917] LC-MS：m/z 663 [M +H]+.

[1918] 단계 3: 반응 플라스크에 중간체 **3-2**(70mg, 0.105mmol), 메탄올(1mL) 및 염산 1,4-다이옥세인 용액(1mL, 4.0 M)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하고 동결건조시켜 황색 고체의 화합물 **3**(18.81 mg, 염산염)과 황색 고체의 화합물 **3'** (13.68mg, 염산염)을 수득하였다.

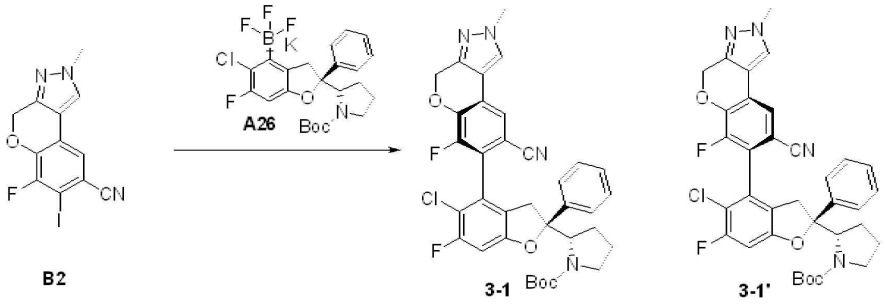
[1919] 화합물 **3**: ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 3H), 3.1-3.06 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 1H).

[1920] LC-MS：m/z 563 $[M+H]^+$.

[1921] **화합물 3'** : ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 4.24 (dd, *J* = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.65 - 3.47 (m, 3H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.87 (dt, *J* = 21.2, 8.7 Hz, 1H).

[1922] LC-MS：m/z 563 $[M+H]^+$.

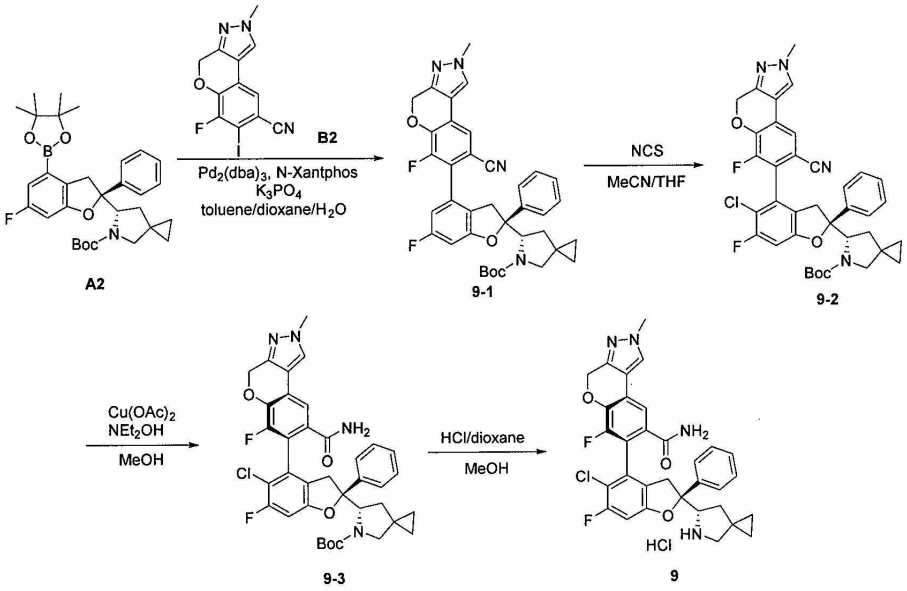
[1923] **실시예 2' 화합물 3-1의 합성: A26을 원료로 사용**

[1924] 

[1925] 3구 플라스크에 B2(104g), A26(174.69g, 1.15eq), Na_2CO_3(76.84g, 2.5eq), CPME(1787mL, 20V) 및 H_2O(894mL, 10V)를 순차적으로 가하였다. 질소 가스의 보호 하에 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$(2.12g, 0.02eq) 및 (t-Bu)PhCPhos(9.39g, 0.08eq)의 CPME 용액을 가하였다. 질소 가스의 보호 하에 반응 용액을 85℃로 가열하고 18시간 동안 교반하였으며, 공정 관리 전환율은 >95%였다. 반응 용액을 냉각시키고 여과하고, 유기상을 세척하고 건조시키고 감압 농축하여 190g의 담황색 고체의 생성물(3-1/3-1'=54/46, 90% 순도, 99% 수율)을 수득하였다.

[1926] **실시예 3: 화합물 9의 합성:**

[1927] (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-5-아자스피로[2.4]헵탄-6-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드 염산염



[1928]

[1929] 단계 1: 화합물 1의 합성방법을 참조하여 중간체 A1 대신 중간체 A2를 사용하고 중간체 B1 대신 중간체 B2를 사용하며 1단계 반응을 수행하여 중간체 9-1을 수득하였다.

[1930] LC-MS: m/z 537 $[M+H-100]^+$.

[1931] 단계 2: 내압 밀봉 튜브에 중간체 9-1(55mg, 0.086mmol), MeCN(1.6mL), THF(0.4mL) 및 NCS(13.26mg, 0.099mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 47℃에서 밤새 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=3/1)하여 황색 고체의 9-2(57.5mg, 수율: 99%)를 수득하였다.

[1932] LC-MS: m/z 615 $[M-55]^+$.

[1933] 단계 3: 화합물 1의 합성방법을 참조하여 중간체 1-1 대신 중간체 9-2를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 9-3을 수득하였다.

[1934] LC-MS: m/z 589 $[M+H-100]^+$.

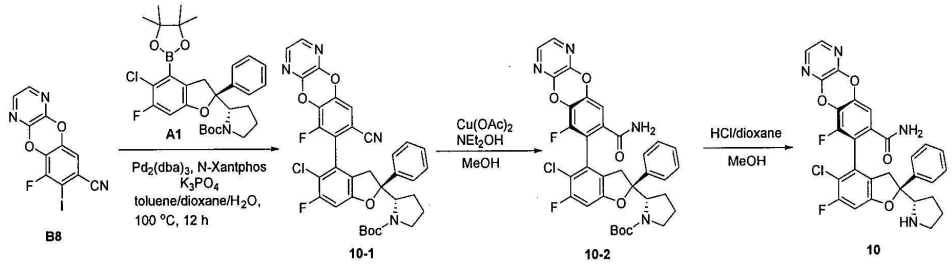
[1935] 단계 4: 화합물 1의 합성방법을 참조하여 중간체 1-2 대신 중간체 9-3을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 9를 수득하였다.

[1936] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.46 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 3H), 2.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 0.82 - 0.64 (m, 4H).

[1937] LC-MS: m/z 589 $[M+H]^+$.

[1938] **실시예 4: 화합물 10의 합성**

[1939] (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로벤조[5,6][1,4]디옥시노[2,3-b]피라진-7-카르복사미드

[1940] 

[1941] 단계 1: 반응 플라스크에 중간체 **B8**(390mg, 0.717mmol), 중간체 **A1**(300mg, 0.591mmol), 인산칼륨(761.08mg, 3.585mmol), 톨루엔(3mL), 다이옥세인(3mL), 물(1.2mL), $Pd_2(dba)_3$(54.72mg, 0.060mmol) 및 N-XantPhos(65.92mg, 0.120mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 100℃에서 질소 가스의 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=3:1)하여 중간체 **10-1**(160mg, 수율: 41.51%)을 수득하였다.

[1942] LC-MS : m/z 645 $[M+H]^+$.

[1943] 단계 2: 반응 플라스크에 중간체 **10-1**(160mg, 0.248mmol), 메탄올(5mL), 아세트산구리(148.56mg, 0.744mmol) 및 디에틸하이드록실아민(0.765mL, 7.441mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 30℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=2:1)로 정제하여 백색 고체의 **10-2**(60mg, 수율: 36.3%)를 수득하였다.

[1944] 단계 3: 반응 플라스크에 중간체 **10-2**(60mg, 0.090mmol), 디클로로메탄(2mL) 및 염산 1,4-다이옥세인(2mL, 4.0M)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 동결건조시켜 화합물 **10**의 염산염(26mg, 수율: 48%)을 수득하였다.

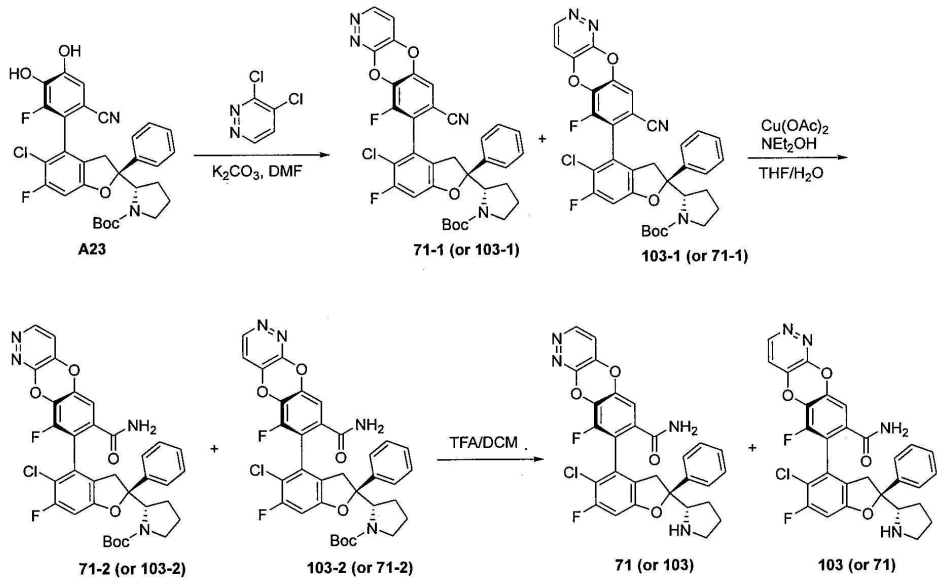
[1945] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.89 (dd, J = 13.7, 2.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 22.7, 7.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 1H).

[1946] LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1947] **실시예 5: 화합물 71(또는103) 및 화합물 103(또는 71)의 합성:**

[1948] **화합물 71 (또는 103)**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-c]피리다진-7-카르복사미드

[1949] **화합물 103 (또는 71)**: (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-c]피리다진-8-카르복사미드

[1950] 

[1951] 단계 1: 8mL의 마이크로파 튜브에 화합물 A23(60mg, 0.105mmol), 3,4-디클로로피리다진(22mg, 0.148mmol), DMF(1mL) 및 탄산칼륨(44mg, 0.316mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 130℃에서 마이크로파 밀봉 튜브에서 30분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(PE/EA=1: 1)하여 담황색 거품 모양의 고체 혼합물 71-1(또는 103-1)과 103-1(또는 71-1)(30mg, 수율: 44.1%)을 수득하였다.

[1952] LC-MS : m/z 589 $[M-56+H]^+$.

[1953] 단계 2: 단구 플라스크에 혼합물 71-1(또는 103-1) 및 103-1(또는 71-1)(30mg, 0.047mmol), THF(2mL), 물(0.2mL), 아세트산구리(28mg, 0.14mmol) 및 디에틸하이드록실아민(124.4 mg, 1.395 mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 적색 고체가 석출되었고, 반응이 완료된 후 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 분취용 TLC로 정제(PE/EA=1: 10)하여 담황색 고체의 71-2(또는 103-2)(10mg, 수율: 32.43%)과 담황색 고체의 103-2(또는 71-2)(5mg, 수율: 16.22%)를 수득하였다.

[1954] 71-2(또는 103-2):LC-MS: m/z 563 $[M-100+H]^+$.

[1955] 103-2(또는 71-1):LC-MS: m/z 563 $[M-100+H]^+$.

[1956] 단계 3: 반응 플라스크에 **71-2(또는 103-2)**(7mg, 0.011mmol), DCM(1mL) 및 TFA(0.1mL)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하고 동결건조시켜 백색 고체의 화합물 **71(또는 103)**(2mg, 염산염)을 수득하였다.

[1957] 반응 플라스크에 **103-2(또는 71-2)**(5mg, 0.007mmol), DCM(1mL) 및 TFA(0.1mL)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하고 동결건조시켜 백색 고체의 화합물 **103(또는 71)**(1.34mg, 염산염)을 수득하였다.

[1958] 화합물 **71(또는 103)**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 - 9.17 (m, 1H), 8.89 - 8.80 (m, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.58 - 7.29 (m, 6H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.67 (m, 4H), 1.54 - 1.39 (m, 1H).

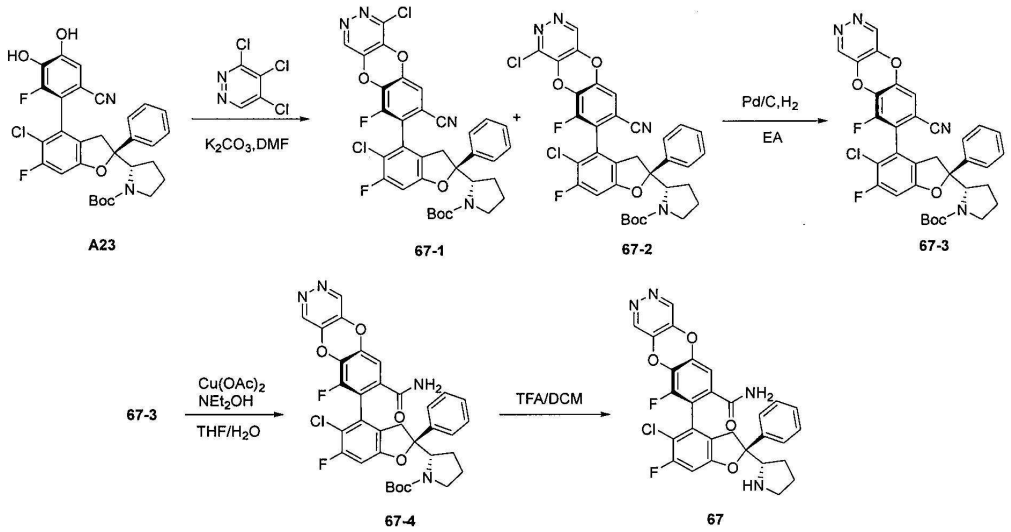
[1959] LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1960] 화합물 103(또는 71): LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1961] **실시예 6: 화합물 67의 합성**

[1962] (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디히드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로벤조

[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드



[1963]

[1964] 단계 1: 화합물 71의 합성방법을 참조하여 중간체 3,4-디클로로피리다진 대신 중간체 3,4,5-트리클로로피리다진을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 67-1과 67-2를 수득하였다.

[1965] LC-MS: m/z 623 $[M-56+H]^+$.

[1966] 단계 2: 단구 플라스크에 화합물 67-1(5mg, 0.007mmol), 67-2(5mg, 0.007mmol), 에틸 아세테이트(2mL), 10% 습식 팔라듐 탄소(3mg, 0.03mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 수소 가스로 보호하고, 30℃에서 18시간 동안 교반하였다. 규조토로 불용물을 여과하여 제거하고, 에틸 아세테이트(50mL)로 여과 찌꺼기를 헹구고, 농축하여 백색 고체의 **67- 3**(9mg, 수율: 95%)을 수득하였다.

[1967] LC-MS: m/z 589 $[M-55+H]^+$.

[1968] 단계 3: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-1** 대신 중간체 **67-3**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **67-4**를 수득하였다.

[1969] LC-MS: m/z 563 $[M-100+H]^+$.

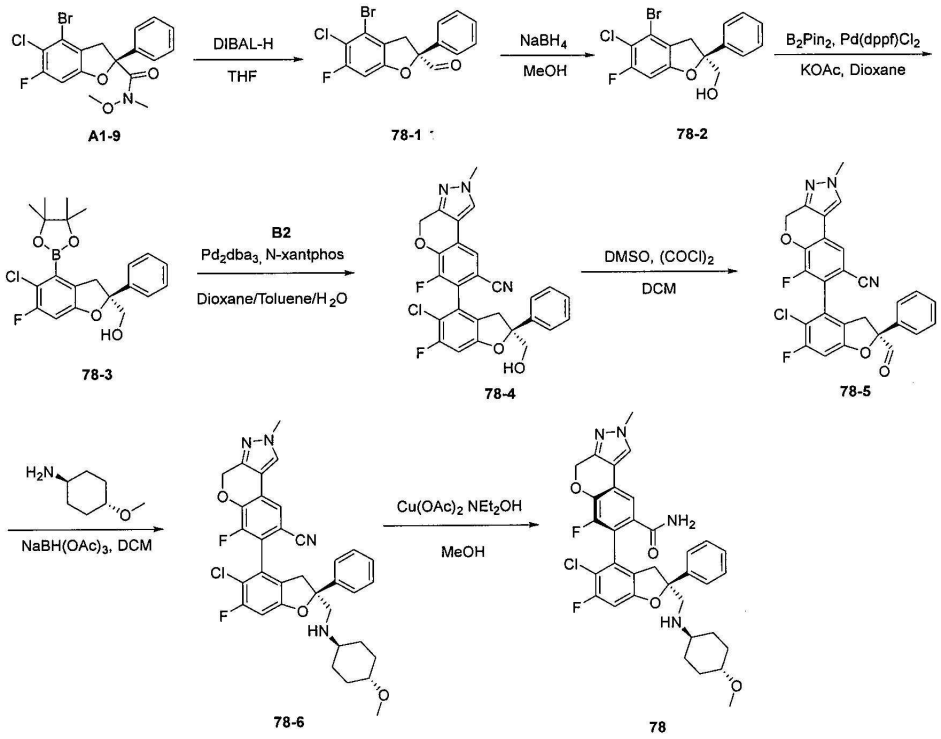
[1970] 단계 4: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-2** 대신 중간체 **67-4**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 생성물 **67**을 수득하였다.

[1971] ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 9.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.16 (s, 1H), 2.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 28.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 1H).

[1972] LC-MS: m/z 563 $[M+H]^+$.

[1973] **실시예 7: 화합물 78의 합성**

[1974] (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((((1R,4S)-4-메톡시사이클로헥실)아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드



[1975]

[1976] 단계 1: 화합물 **A1-9**(4g, 9.65mmol)을 건조한 THF(40mL)에 용해시키고 반응 용액을 -70℃로 냉각시키고 Dibal-H(19mL, 19.29mmol, 1M)를 천천히 적가하고, 상기 온도에서 계속하여 1시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 천천히 포화 주석산나트륨 수용액(30mL)을 가하고, 반응 용액을 자연적으로 실온으로 승온시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 황색 유상의 **78-1**(3.7g, 조질의 생성물)을 수득하고 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1977] 단계 2: 화합물 **78-1**(3.7g, 10.41mmol)을 메탄올(30mL)에 용해시키고, 빙욕 하에 천천히 수소화붕소나트륨(0.59g, 15.61mmol)을 가하고, 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 계속하여 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 얼음물을 천천히 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 화합물 **78-2**(3.3g, 수율: 88.71%)를 수득하였다.

[1978] LC-MS: m/z 357 $[M+H]^+$.

[1979] 단계 3: 건조한 250mL의 단구 플라스크에 무수 1,4-다이옥세인(35mL), **78-2**(3.3g, 9.23mmol), 비스(피나콜라토)디보론(3.28g, 12.92mmol, 1.4eq), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(0.75g, 0.92mmol) 및 KOAc(2.72g, 27.69mmol)를 순차적으로 가하고 반응 용액을 N_2로 3회 치환한 후 100℃로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 도트 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 여과하고 감압 및 회전 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 컬럼을 통과시켜(0 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르) 화합물 **78-3**(3g, 순도: 80.43%)을 수득하였다.

[1980] LC-MS: m/z 405.1 $[M+H]^+$.

[1981] 단계 4: 반응 플라스크에 화합물 **B2**(600mg, 1.95mmol), 화합물 **78-3**(946mg, 2.34mmol), 인산칼륨(1240mg, 5.84mmol), 톨루엔(1mL), 다이옥세인(1mL), 물(0.5mL), $Pd_2(dba)_3$(178mg, 0.195mmol) 및 N-XantPhos(215mg, 0.39mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 질소 가스의 보호 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(0 내지 40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 **78-4**(900mg, 수율: 91%)를 수득하였다.

[1982] LC-MS: m/z 506.1 $[M+H]^+$.

[1983] 단계 5: -78℃에서 건조한 10mL의 단구 플라스크에 무수 디클로로메탄(2mL), 옥살릴클로라이드(376.31mg, 2.97mmol), 무수 DMSO(78.13mg, 5.93mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 상기 온도에서 계속하여 1시간 동안 반응시킨 후, 상기 반응 용액에 **78-4**(500mg, 0.988mmol)의 디클로로메탄(2mL) 용액과 트리에틸아민(500mg, 4.94mmol)을 가하고, 반응 용액을 계속하여 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 농축하여 **78-5**(490g, 조질의 생성물)을 수득하고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.

[1984] LC-MS: m/504.1 $[M+H]^+$.

[1985] 단계 6: 건조한 10mL의 단구 플라스크에 DCM(1mL), **78-5**(50mg, 0.099mmol), 트랜스-4-메톡시사이클로헥실아민(25mg, 0.198mmol) 및 아세트산 한 방울을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 후 $NaBH(OAc)_3$(63mg, 0.298mmol)를 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 감압하여 회전 건조시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피를 통해 정제(0 내지 80% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 화합물 **78-6**(30mg, 수율: 50%)을 수득하였다.

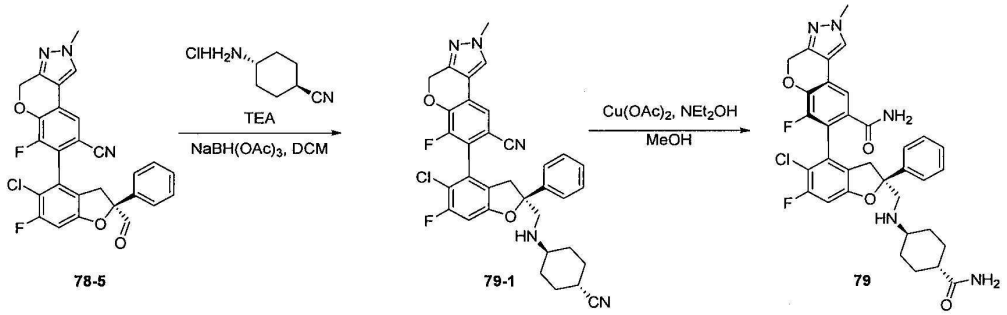
[1986] LC-MS: m/z 617 $[M+H]^+$.

[1987] 단계 7: 건조한 10mL의 단구 플라스크에 화합물 **78-6**(30mg, 0.049mmol), 메탄올(5mL), 아세트산구리(26.49mg, 0.146mmol) 및 디에틸하이드록실아민(130mg, 1.458mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 화합물 **78**의 포름산염(5.75mg, 수율: 18.62%)을 수득하였다.

[1988] LC-MS: m/z 635 $[M+H]^+$.

[1989] **실시예 8: 화합물 79의 합성:**

[1990] (S)-7-((S)-2-((((1r,4S)-4-카르바모일사이클로프로필))메틸)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드포르메이트



[1991]

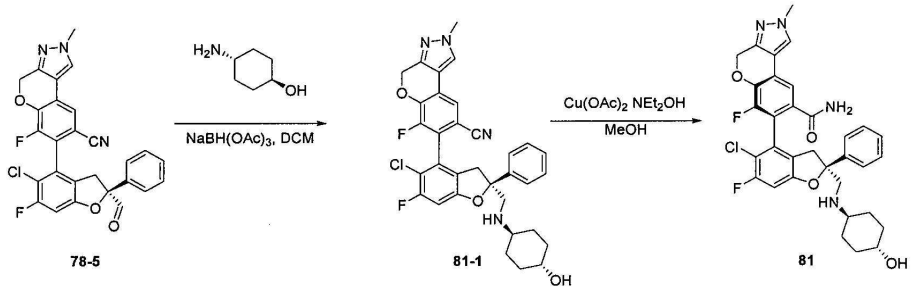
[1992] 화합물 78의 합성방법을 참조하여 트랜스-4-메톡시사이클로헥실아민 대신 (1r,4r)-4-아미노사이클로프로판-1-니트릴 염산염을 사용하고, 2단계 반응을 수행하여 화합물 79의 포름산염(20mg, 50%)을 수득하였다.

[1993] LC-MS: m/z 648.2 [M+H]+.

[1994] 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 5H), 6.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.09 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.23 - 1.84 (m, 5H), 1.45 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 15.7 Hz, 3H).

[1995] **실시예 9: 화합물 81의 합성**

[1996] (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((((1r,4S)-4-하이드록시사이클로프로필)아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드포르메이트



[1997]

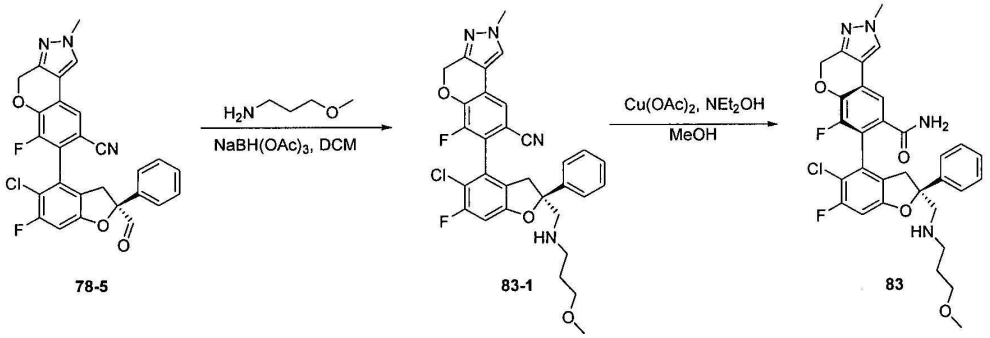
[1998] 화합물 78의 합성방법을 참조하여 트랜스-4-메톡시사이클로헥실아민 대신 (1r,4r)-4-아미노사이클로프로판-1-올을 사용하고, 2단계 반응을 수행하여 화합물 81의 포름산염(6mg, 포름산염)을 수득하였다.

[1999] LC-MS: m/z 621.1 [M+H]+.

[2000] ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.28 - 1.16 (m, 4H).

[2001] **실시예 10: 화합물 83의 합성**

[2002] (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(((3-메톡시프로필)아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드포르메이트



[2003]

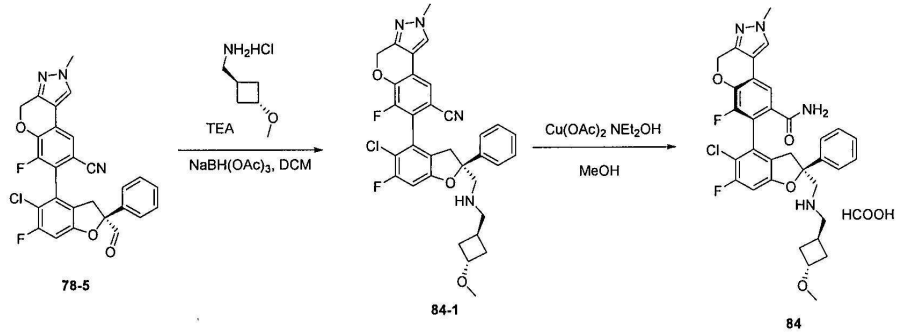
[2004] 화합물 78의 합성방법을 참조하여 트랜스-4-메톡시사이클로헥실아민 대신 3-메톡시프로필아민을 사용하고, 2단계 반응을 수행하여 화합물 83의 포름산염(30mg, 수율: 50%)을 수득하였다.

[2005] LC-MS: m/z 595 $[M+H]^+$.

[2006] ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.11 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 27.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 2H).

[2007] **실시예 11: 화합물 84의 합성**

[2008] (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((((1r,3S)-3-메톡시사이클로부틸)메틸)아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드포르메이트



[2009]

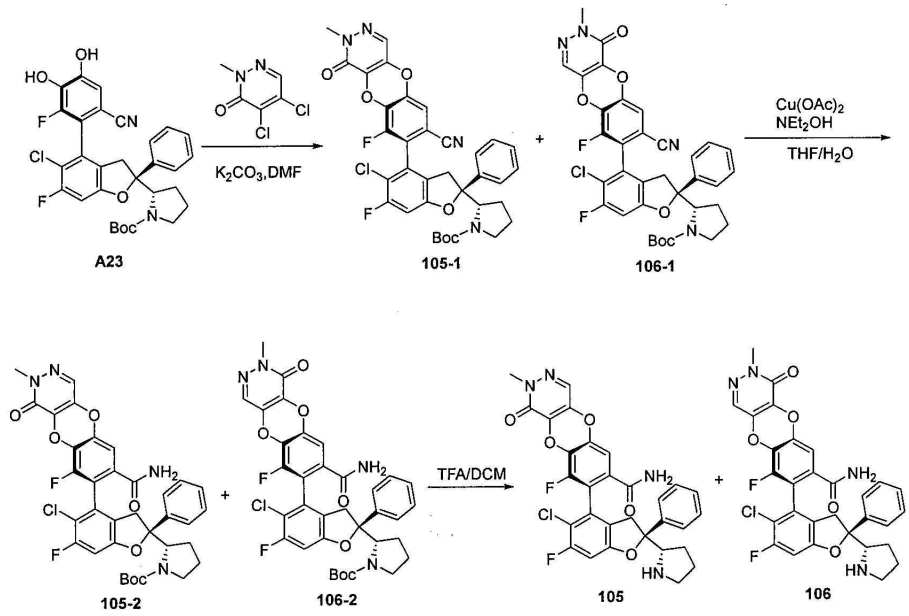
[2010] 화합물 **78**의 합성방법을 참조하여 트랜스-4-메톡시사이클로헥실아민 대신 트랜스-3-메톡시사이클로부틸-1-메탄아민 염산염을 사용하고, 2단계 반응을 수행하여 화합물 **84**의 포름산염(6.58mg, 수율: 12.78%)을 수득하였다.

[2011] LC-MS: m/z 621 $[M+H]^+$.

[2012] **실시예 12: 화합물 105 및 화합물 106의 합성:**

[2013] **화합물 105:** (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2014] **화합물 106:** (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드



[2015]

[2016] 단계 1: 화합물 71의 합성방법을 참조하여 중간체 3,4-디클로로피리다진 대신 중간체 중간체 4,5-디클로로-2-메틸피리다진-3-온을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 105-1과 106-1(혼합물)을 수득하였다.

[2017] LC-MS: m/z 619 $[M-56+H]^+$.

[2018] 단계 2: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-1** 대신 중간체 **105-1 및 106-1(혼합물)**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **105-2 및 106-2**를 수득하였다.

[2019] LC-MS: m/z 593 $[M-100+H]^+$.

[2020] 단계 3: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-2** 대신 중간체 **105-2 및 106-2**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **105 및 106**을 수득하였다.

[2021] 화합물 105, LC-MS: m/z 593 $[M+H]^+$.

[2022] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 32.0, 17.8 Hz, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.72 (dt, *J* = 17.4, 8.3 Hz, 1H).

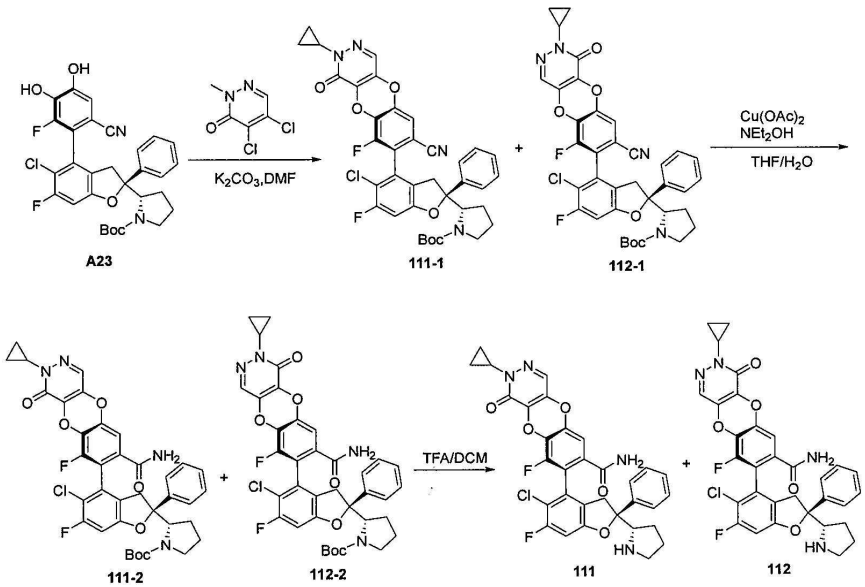
[2023] 화합물 106, LC-MS: m/z 593 $[M+H]^+$.

[2024] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.64 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.58 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 43.2 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 17.1, 9.3 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 22.1, 9.3 Hz, 1H).

[2025] **실시예 13: 화합물 111 및 화합물 112의 합성:**

[2026] **화합물 111**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-사이클로프로필-9-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2027] **화합물 112**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-3-사이클로프로필-9-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2028] 

[2029] 단계 1: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 3,4-디클로로피리다진 대신 중간체 **C1**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **111-1**과 **112-1**(혼합물)을 수득하였다.

[2030] LC-MS: m/z 645 $[M-56+H]^+$.

[2031] 단계 2: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-1** 대신 중간체 **111-1 및 112-1(혼합물)**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **111-2 및 112-2**를 수득하였다.

[2032] LC-MS: m/z 619 $[M-100+H]^+$.

[2033] 단계 3: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-2** 대신 중간체 **111-2 및 112-2**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **111 및 112**을 수득하였다.

[2034] **화합물 111**: LC-MS: m/z 619 $[M+H]^+$.

[2035] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.09 (t, *J* =

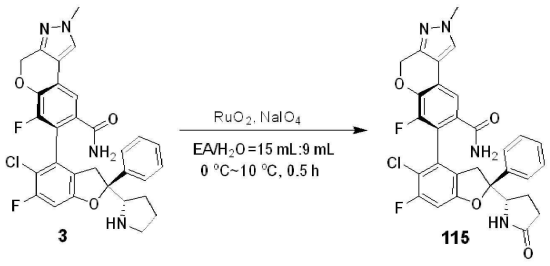
26.7 Hz, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.87 (dd, *J* = 17.4, 9.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H).

[2036] **화합물 112**: LC-MS: m/z 619 $[M+H]^+$.

[2037] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.98 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.08 (t, J = 29.8 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 0.97 (d, J = 5.7 Hz, 4H).

[2038] **실시예 14: 화합물 115의 합성**

[2039] (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((S)-5-옥소피롤리딘-2-일)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드

[2040] 

[2041] **3**(150mg, 266.43μmol)을 EA/H_2O=15 mL:9 mL(24mL)에 가하고, 약 0℃로 온도를 낮춘 후 고체 물질 RuO_2(28.36mg, 213.15μmol) 및 $NaIO_4$(227.95mg, 1.07mmol)를 가하고, 약 20분 동안 교반하고 TCL(EA/MeOH=100:5)로 원료가 완전히 반응됨을 확인하고, 시료를 검출하러 보내고, 30분째에 EA(100mL)와 물(30mL)을 가하여 대부분의 수상을 분리하는 처리를 하고, 규조토를 여과하고, 유기상을 물로 세척하고 염수로 세척하며, 건조시키고 회전 건조시키며, TCL(EA/MeOH=100:7)로 조질의 생성물을 정제한 다음, 아세토니트릴을 가하여 용해시킨 후 분취용 크로마토그래피에 보내 정제하여 백색 고체 **115**(35.00mg, 60.66μmol, 22.77% 수율)를 수득하였다.

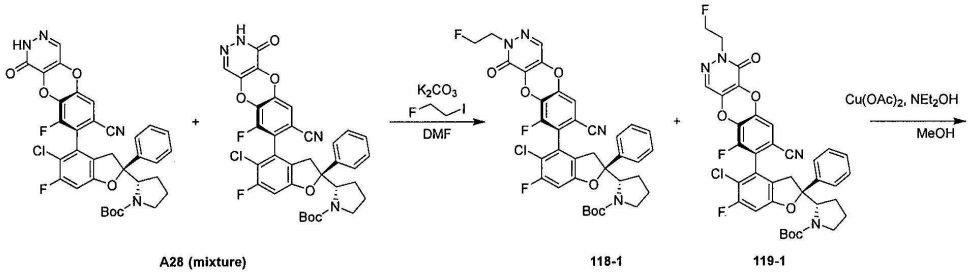
[2042] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 5H), 7.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 1H).

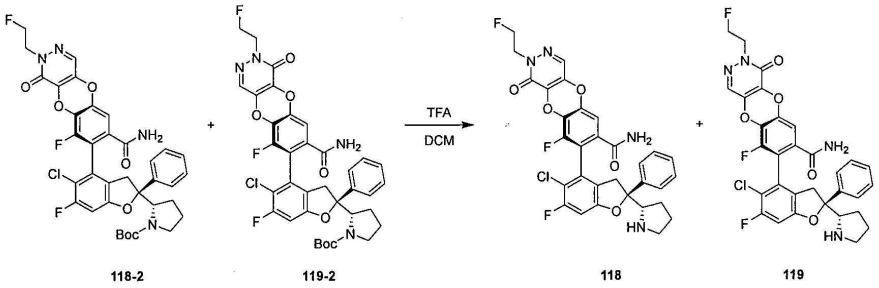
[2043] LCMS: m/z 577.2 $[M+H]^+$.

[2044] **실시예 15: 화합물 118 및 화합물 119의 합성**

[2045] 화합물 **118**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-(2-플루오로에틸)-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2046] 화합물 **119**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-3-(2-플루오로에틸)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드





[2047]

[2048] 단계 1: 실온에서 **A28**(30mg, 0.045mmol, 혼합물)의 DMA(0.5mL) 용액에 1-플루오로-2-아이오도에탄(10mg, 0.054mmol) 및 K_2CO_3(13mg, 0.09mmol)을 가하고 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. TLC 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=3:1)로 정제하여 백색 고체의 **118-1 및 119-1**(28mg, 혼합물, 수율: 87.2%)을 수득하였다.

[2049] LC-MS：m/z 707 $[M+H]^+$.

[2050] 단계 2: 실시예 **5**의 단계 2를 참조하고, **71-1** 대신 화합물 **118-1** 및 **119-1**(28mg, 혼합물)을 사용하고 반응시켜 화합물 **118-2**(12mg, 41.8%) 및 **119-2**(6mg, 20.9%)를 수득하였다.

[2051] LC-MS：m/z 725 $[M+H]^+$.

[2052] 단계 6: 실시예 **5**의 단계 3을 참조하고, **71-2** 대신 화합물 **118-2** 및 **119-2**를 각각 사용하고 반응시켜 화합물 **118** 및 화합물 **119**를 수득하였다.

[2053] 화합물 **118**, LC-MS: m/z 625 $[M+H]^+$.

[2054] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J = 25.2, 5.6, 4.2 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 2.03 (dt, J = 13.7, 7.1 Hz, 2H), 1.92 (dt, J = 12.8, 9.0 Hz, 1H).

[2055] 화합물 **119**, LC-MS: m/z 625 $[M+H]^+$.

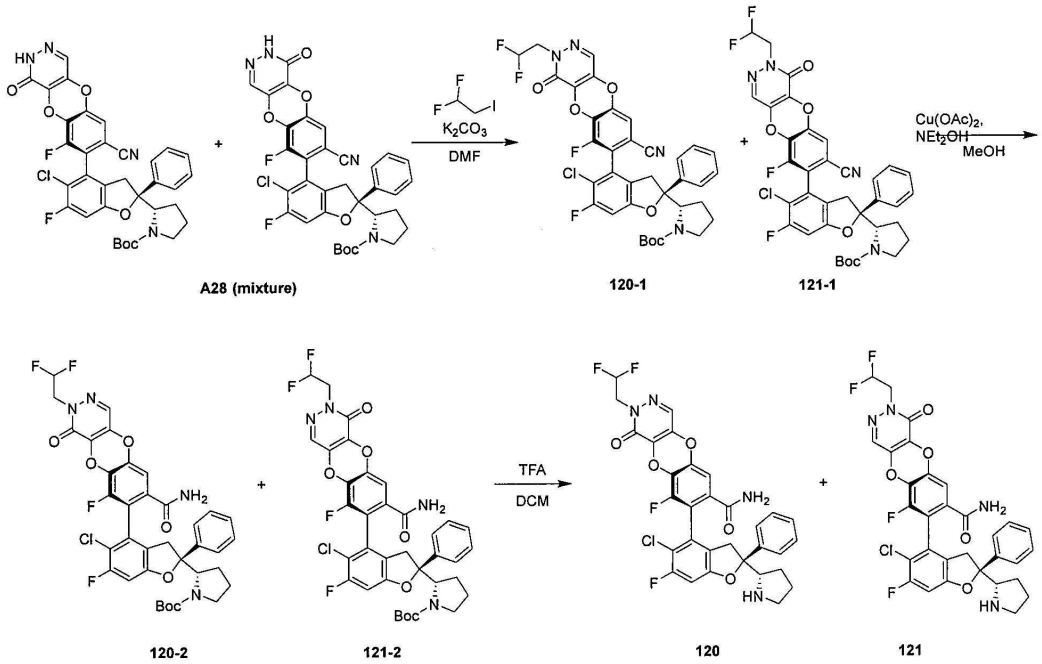
[2056] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.86 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.46 (dq, J = 25.3, 4.3 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 9.4, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.03 (dt, J = 13.5, 5.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 1H).

[2057] **실시예 16: 화합물 120 및 화합물 121의 합성**

[2058] 화합물 **120**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-

플루오로-2-(2,2-디플루오로에틸)-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2059] 화합물 **121**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-3-(2,2-디플루오로에틸)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드



[2060]

[2061] 실시예 **15**를 참조하고, 1-플루오로-2-아이오도에탄 대신 화합물 1,1-디플루오로-2-아이오도에탄을 사용하여 반응시켜 화합물 **120** 및 화합물 **121**을 수득하였다.

[2062] 화합물 **120**, LC-MS: m/z 643 $[M+H]^+$.

[2063] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.40 - 6.05 (m, 1H), 4.51 (td, J = 13.7, 4.3 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.26 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 2.03 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 1H).

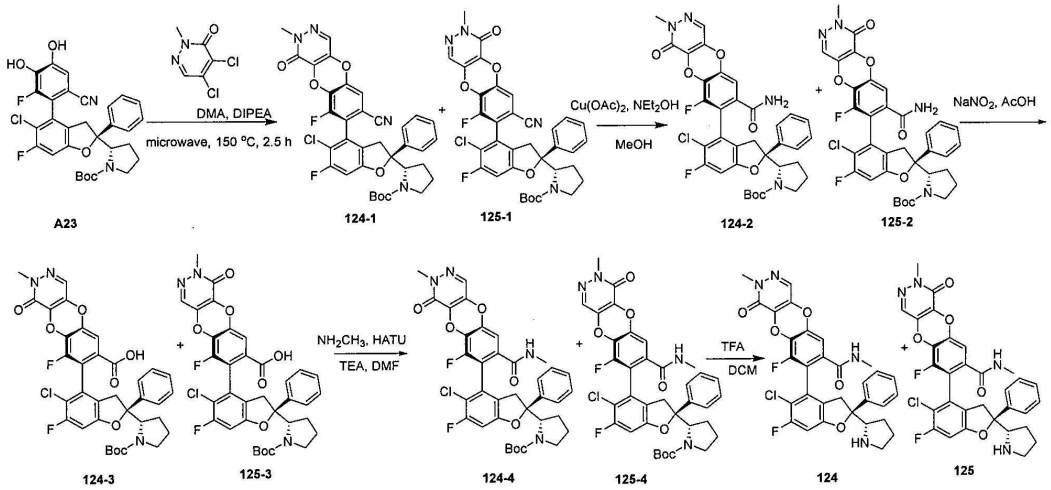
[2064] 화합물 **121**, LC-MS: m/z 643 $[M+H]^+$.

[2065] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.24 (tt, J = 55.6, 4.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.47 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.04 (p, J = 7.1, 6.2 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H).

[2066] **실시예 17: 화합물 124 및 화합물 125의 합성:**

[2067] **화합물 124**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-N,2-디메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2068] **화합물 125**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-N,3-디메틸-4-옥소-3,4-디하이드록시벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드



[2069]

[2070] 단계 1: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하고 중간체 3,4-디클로로피리다진 대신 중간체 4,5-디클로로-2-메틸피리다진-3-온을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **124-1**과 **125-1**(혼합물)을 수득하였다.

[2071] LC-MS: m/z 619 $[M-56+H]^+$.

[2072] 단계 2: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-1** 대신 중간체 **124-1 및 125-1(혼합물)**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **124-2 및 125-2**를 수득하였다.

[2073] LC-MS: m/z 593 $[M-100+H]^+$.

[2074] 단계 3: 화합물 **I-26**의 합성방법을 참조하고 중간체 **I-26-2** 대신 중간체 **124-2 및 125-2**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **124-3 및 125-3**을 수득하였다.

[2075] LC-MS: m/z 594 $[M-100+H]^+$.

[2076] 단계 4: 화합물 **I-26**의 합성방법을 참조하고 중간체 **I-26-3** 대신 중간체 **124-3 및 125-3**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **124-4 및 125-4**를 수득하였다.

[2077] LC-MS: m/z 607 $[M-100+H]^+$.

[2078] 단계 5: 화합물 **I-26**의 합성방법을 참조하고 중간체 **I-26-4** 대신 중간체 **124-4 및 125-4**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **124 및 125**를 수득하였다.

[2079] 화합물 **124**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 - 7.36 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.04 (d, J = 17.0 Hz, 4H), 2.63 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

[2080] LC-MS: m/z 607 $[M+H]^+$.

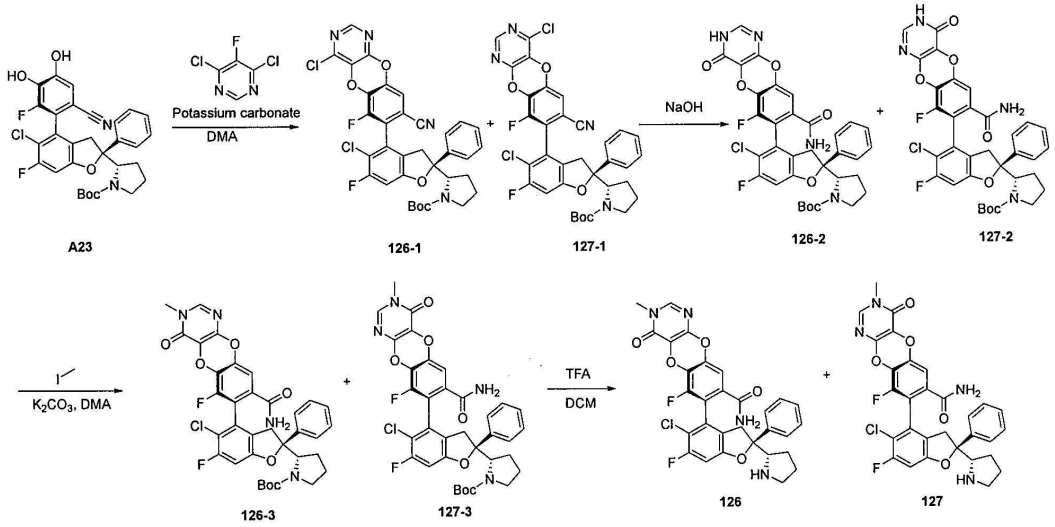
[2081] 화합물 **125**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.24 (d, J = 31.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23 - 2.97 (m, 4H), 2.63 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.69 (s, 1H).

[2082] LC-MS: m/z 607 $[M+H]^+$.

[2083] **실시예 18: 화합물 126 및 화합물 127의 합성:**

[2084] **화합물 126**: (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4,7,8-테트라하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-8-카르복사미드

[2085] **화합물 127**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-3-메틸-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-7-카르복사미드

[2086] 

[2087] 단계 1: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하고 중간체 3,4-디클로로피리다진 대신 중간체 4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **126-1**과 **127-1**(혼합물)을 수득하였다.

[2088] LC-MS: m/z 623 $[M-56+H]^+$.

[2089] 단계 2: 8mL의 마이크로파 튜브에 화합물 126-1 및 127-1(혼합물)(70mg, 0.103mmol), 수산화나트륨 용액(1mL, 2mol/L) 및 다이옥세인(1mL)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 135℃에서 마이크로파 밀봉 튜브에서 30분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(PE/EA=1: 1)하여 담황색 거품 모양의 고체 **126-2**(15mg, 수율: 21.5%) 및 **127-2**(30mg, 수율: 43%)를 수득하였다.

[2090] LC-MS: m/z 579 $[M-100+H]^+$.

[2091] 단계 3: 화합물**118** 및 **119**의 합성방법을 참조하고 중간체 **118-3** 및 **119-3** 대신 중간체 **126-2 및 127-2**를 사용하고, 1-플루오로-2-아이오도에탄 대신 중간체 아이오딘화메틸을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **126-3 및 127-3**을 수득하였다.

[2092] LC-MS: m/z 593 $[M-100+H]^+$.

[2093] 단계 4: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하고 중간체 **71-2** 대신 중간체 **126-3 및 127-3**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **126 및 127**을 수득하였다.

[2094] 화합물 **126**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 17.4, 9.7 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 19.8, 7.8 Hz, 1H).

[2095] LC-MS: m/z 593 $[M+H]^+$.

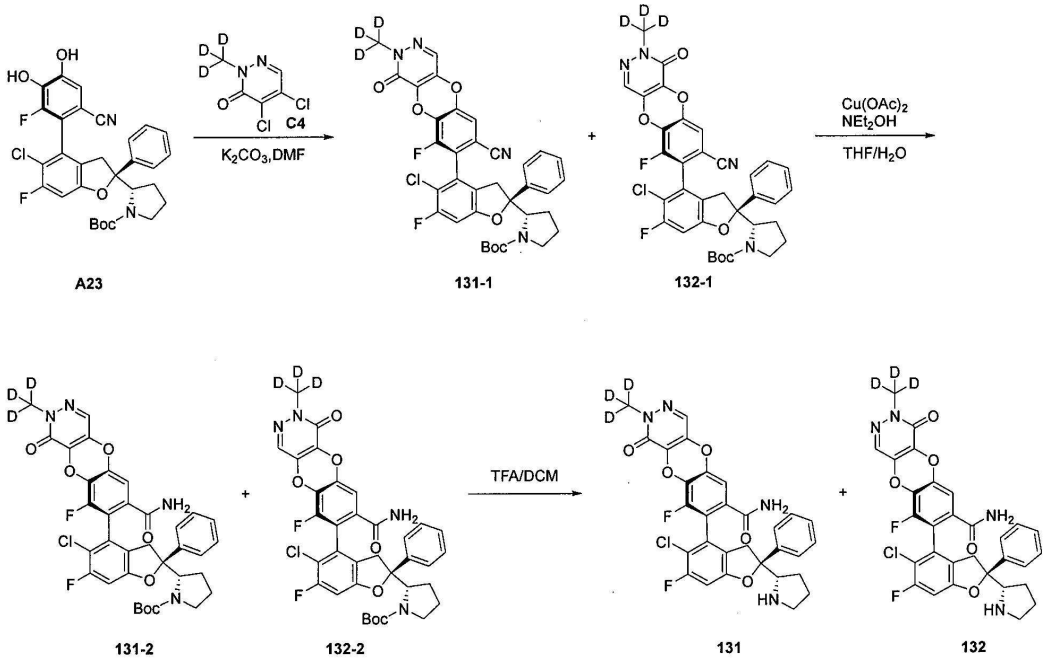
[2096] 화합물 **127**: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.75 (s, 1H).

[2097] LC-MS: m/z 593 $[M+H]^+$.

[2098] **실시예 19: 화합물 131 및 화합물 132의 합성:**

[2099] **화합물 131**: (S)-8-(S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-(메틸-d_3)-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2100] **화합물 132**: (S)-8-(S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-3-(메틸-d_3)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2101] 

[2102] 단계 1: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하고 중간체 3,4-디클로로피리다진 대신 중간체 C4를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **131-1**과 **132-1**(혼합물)을 수득하였다.

[2103] LC-MS: m/z 645 $[M-56+H]^+$.

[2104] 단계 2: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-1** 대신 중간체 **131-1 및 132-1(혼합물)**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **131-2 및 132-2**를 수득하였다.

[2105] LC-MS: m/z 596 $[M-100+H]^+$.

[2106] 단계 3: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하여 중간체 **71-2** 대신 중간체 **131-2 및 132-2**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **131 및 132**를 수득하였다.

[2107] 화합물 **131**: LC-MS: m/z 596 $[M+H]^+$.

[2108] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.83 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.04 (dq, J = 13.5, 7.4, 6.1 Hz, 2H), 1.92 (dt, J = 12.9, 8.9 Hz, 1H).

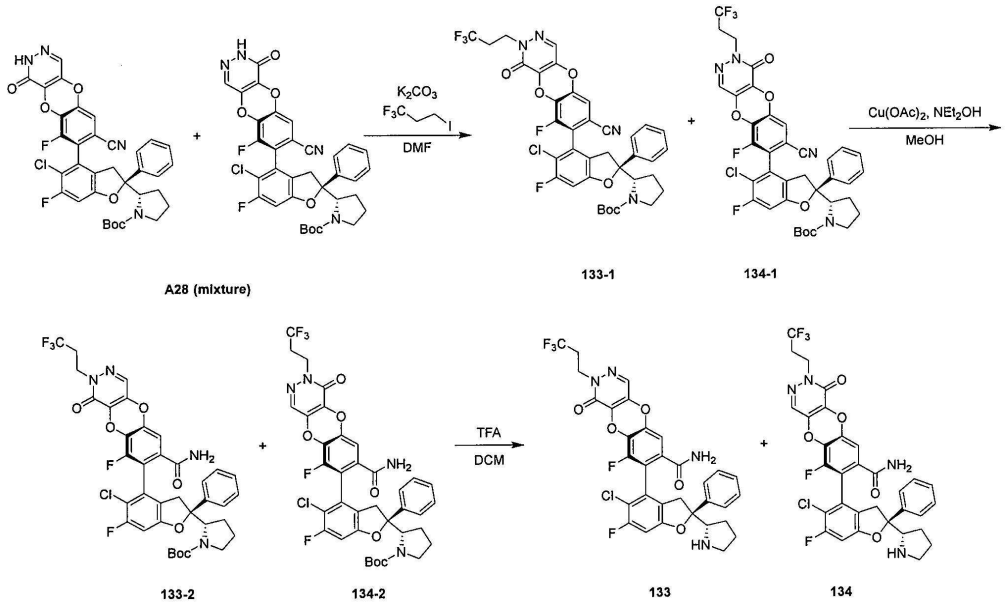
[2109] 화합물 **132**: LC-MS: m/z 596 $[M+H]^+$.

[2110] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.56 (dt, J = 6.4, 1.3 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 2.04 (dp, J = 13.0, 7.0 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 1H).

[2111] **실시예 20: 화합물 133 및 화합물 134의 합성:**

[2112] 화합물 **133**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복시미드

[2113] 화합물 **134**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-3-(3,3,3-트리플루오로프로필)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2114] 

[2115] 실시예 **15**를 참조하고, 1-플루오로-2-아이오도에탄 대신 화합물 1,1,1-트리플루오로-3-아이오도프로판을 사용하여 반응시켜 화합물 **133** 및 화합물 **134**를 수득하였다.

[2116] 화합물 **133**, LC-MS: m/z 675 $[M+H]^+$.

[2117] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.89 (s, 1H), 7.58 - 7.32 (m, 5H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.73 (dtd, J = 17.7, 10.8, 7.0 Hz, 2H), 2.25 (dt, J = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 13.1, 12.7, 5.6 Hz, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 1H).

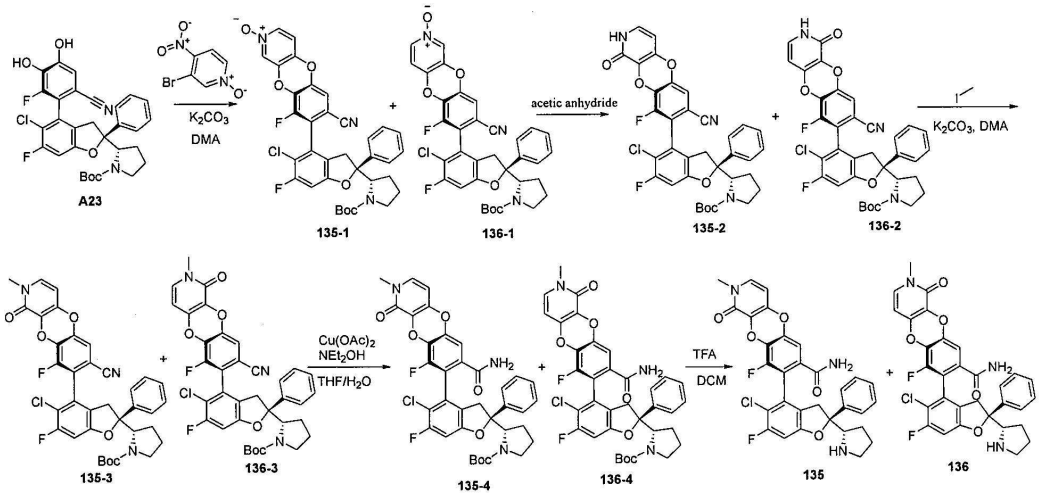
[2118] 화합물 **134**, LC-MS: m/z 675 $[M+H]^+$.

[2119] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.86 (s, 1H), 7.60 - 7.37 (m, 5H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.41 (td, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 2.74 (qt, J = 10.8, 6.9 Hz, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.04 (dq, J = 13.7, 7.2, 6.2 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 12.8, 8.8 Hz, 1H).

[2120] **실시예 21: 화합물 135 및 화합물 136의 합성:**

[2121] **화합물 135**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-c]피리딘-7-카르복사미드

[2122] **화합물 136**: (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-c]피리딘-8-카르복사미드



[2123]

[2124] 단계 1: 화합물 71의 합성방법을 참조하고 중간체 3,4-디클로로피리다진 대신 중간체 3-브로모-4-니트로피리딘-N-옥사이드를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 135-1과 136-1(혼합물)을 수득하였다.

[2125] LC-MS: m/z 701 $[M+41+H]^+$.

[2126] 단계 2: 8mL의 마이크로파 튜브에 화합물 135-1과 136-1(혼합물)(50mg, 0.076mmol) 및 아세트산 무수물(1.5mL)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 135℃에서 마이크로파 밀봉 튜브에서 4시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(PE/EA=1: 1)하여 담황색 거품 모양의 고체 135-2 및 136-2(혼합물, 30mg, 수율: 60%)를 수득하였다.

[2127] LC-MS: m/z 604 $[M-56+H]^+$.

[2128] 단계 3: 화합물 118 및 119의 합성방법을 참조하고 중간체 118-3 및 119-3 대신 중간체 135-2 및 136-2를 사용하고, 1-플루오로-2-아이오도에탄 대신 중간체 아이오딘화메틸을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 135-3 및 136-3(혼합물)을 수득하였다.

[2129] LC-MS: m/z 574 $[M-100+H]^+$.

[2130] 단계 4: 화합물 71의 합성방법을 참조하고 중간체 71-1 대신 중간체 135-3 및 136-3(혼합물)을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 135-4 및 136-4를 수득하였다.

[2131] LC-MS: m/z 592 $[M-100+H]^+$.

[2132] 단계 5: 화합물 71의 합성방법을 참조하고 중간체 71-2 대신 중간체 135-4 및 136-4를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 135 및 136을 수득하였다.

[2133] 화합물 135 : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 12.7, 7.5 Hz, 3H), 7.46 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 3H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 24.3, 15.9 Hz, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 1H).

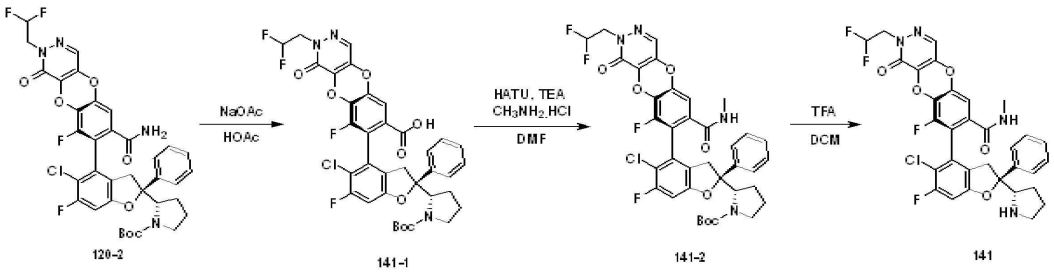
[2134] LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

[2135] 화합물 136 : ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 7H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.06 (t, J = 15.6 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 3H).

[2136] LC-MS: m/z 592 $[M+H]^+$.

[2137] **실시예 22: 화합물 141의 합성:**

[2138] **화합물 141**: (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-(2,2-디플루오로에틸)-9-플루오로-N-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2139] 

[2140] 단계 1: 화합물 **I-26**의 합성방법을 참조하고 중간체 **I-26-2** 대신 중간체 **120-1**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 141-1을 수득하였다.

[2141] LC-MS: m/z 742 $[M-H]^-$.

[2142] 단계 2: 화합물 **I-26**의 합성방법을 참조하고 중간체 **I-26-3** 대신 중간체 141-**1**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 141-2를 수득하였다.

[2143] LC-MS: m/z 757 $[M+H]^+$.

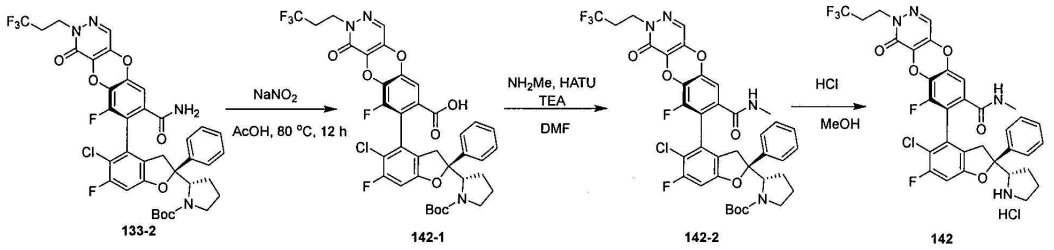
[2144] 단계 3: 화합물 **I-26**의 합성방법을 참조하여 중간체 **I-26-4** 대신 중간체 **141-2**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **141**을 수득하였다.

[2145] LC-MS: m/z 657 $[M+H]^+$.

[2146] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.62 - 7.33 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.94 (m, 1H).

[2147] **실시예 23: 화합물 142의 합성:**

[2148] (R)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-N-메틸-1-옥소-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥사[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2149] 

[2150] 단계 1: 133-2(35mg, 0.045mmol)를 아세트산(2mL)에 용해시키고, 실온에서 아질산나트륨(62.31mg, 0.903mmol)를 천천히 가하였다. 반응 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 농축하여 조질의 생성물 142-1(30mg, 수율: 85.64%)을 수득하였다.

[2151] LC-MS: m/z 776 [M+H]+.

[2152] 단계 2: 조질의 생성물 142-1(30mg, 0.039mmol), HATU(17.64mg, 0.046mmol), TEA(15mg, 0.116mmol) 및 메틸아민 염산염(7.83mg, 0.116mmol)을 DMF(1mL)에 용해시키고, 반응 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여

과하고 여액을 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/1)로 정제하여 142-2(16mg, 수율 52.46%)를 수득하였다.

[2153] LC-MS: m/z 789 [M+H]+.

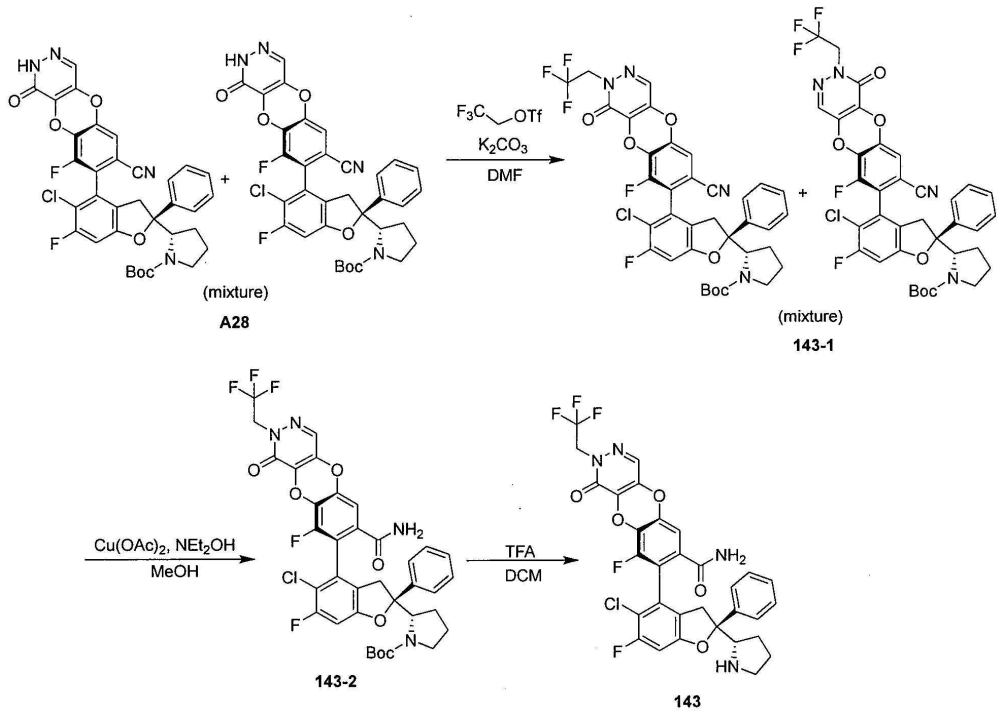
[2154] 단계 3: 반응 플라스크에 **142-2**(16mg, 0.020mmol), 메탄올(1mL) 및 염산 1,4-다이옥세인(1mL, 4.0M)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 동결건조시켜 화합물 **142**의 염산염(13mg, 수율: 89.59%)을 수득하였다.

[2155] LC-MS: m/z 689 [M+H]+.

[2156] 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.88 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.22 (ddd, J = 14.9, 10.0, 5.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.04 (td, J = 14.2, 13.0, 7.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H).

[2157] **실시예 24: 화합물 143의 합성:**

[2158] (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2-디하이드록시벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드



[2159]

[2160] 단계 1: 화합물 **118**의 합성방법을 참조하여 중간체 1-플루오로-2-아이오도에탄 대신 중간체 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **143-1**을 수득하였다.

[2161] LC-MS: m/z 643 $[M-100+H]^+$.

[2162] 단계 2: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하고 중간체 **71-1** 대신 중간체 **143-1**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **143-2**를 수득하였다.

[2163] LC-MS: m/z 661 $[M-100+H]^+$.

[2164] 단계 3: 화합물 **71**의 합성방법을 참조하고 중간체 **71-2** 대신 중간체 **143-2**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **143**을 수득하였다.

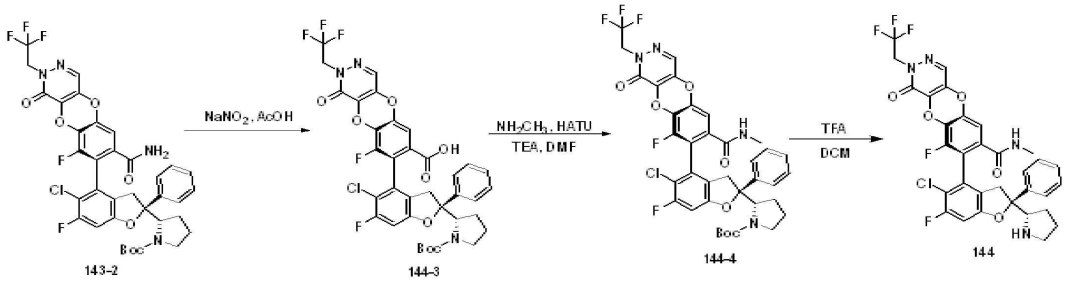
[2165] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (ddd, *J* =

44.9, 29.6, 16.0 Hz, 7H), 7.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.59 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.00 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.71 (s, 1H).

[2166] LC-MS: m/z 661 $[M+H]^+$.

[2167] **실시예 25: 화합물 144의 합성:**

[2168] (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2-디하이드록시벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드

[2169] 

[2170] 단계 1: 화합물 124의 합성방법을 참조하고 중간체 **124-2** 대신 중간체 **143-2**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **143-3**을 수득하였다.

[2171] LC-MS: m/z 662 $[M-100+H]^+$.

[2172] 단계 2: 화합물 124의 합성방법을 참조하고 중간체 **124-3** 대신 중간체 **144-3**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **144-4**를 수득하였다.

[2173] LC-MS: m/z 675 $[M-100+H]^+$.

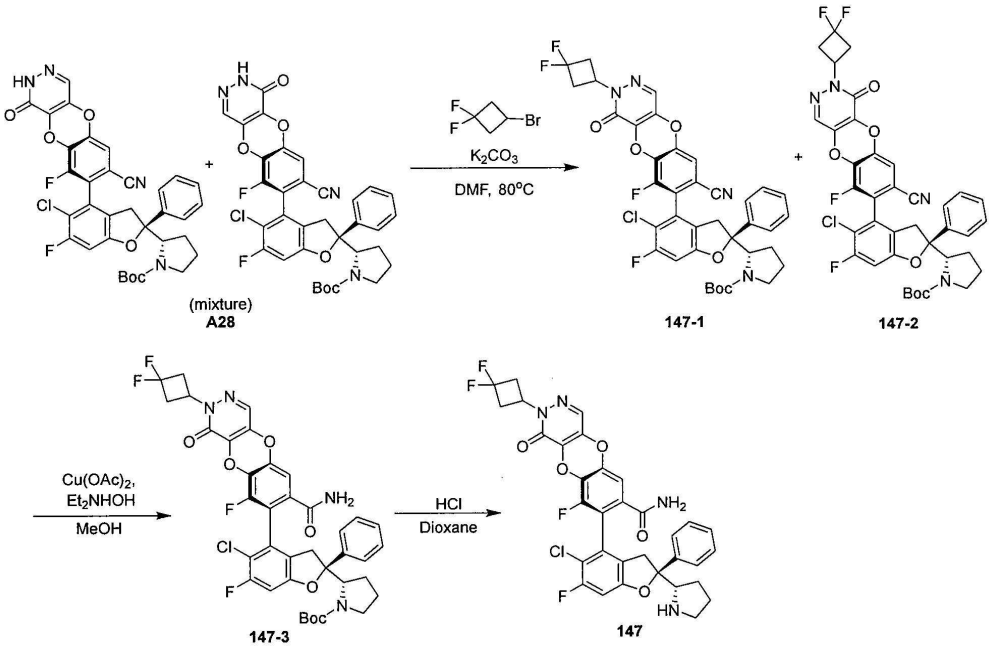
[2174] 단계 3: 화합물 124의 합성방법을 참조하고 중간체 **124-4** 대신 중간체 **144-4**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **144**를 수득하였다.

[2175] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 28.2, 19.5, 7.5 Hz, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.13 (d, *J* = 23.1 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 2.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H).

[2176] LC-MS: m/z 675 $[M+H]^+$.

[2177] **실시예 26: 화합물 147의 합성:**

[2178] (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-9-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥사[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드



[2179]

[2180] 단계 1: A28(200mg, 0.303mmol)을 DMF(3ml)에 용해시키고, 실온에서 탄산칼륨(83.62mg, 0.605mmol) 및 3-브로모-1,1-디플루오로사이클로부탄(103.46mg, 0.605mmol)을 가하고, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 유기상을 포화 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여 조질의 생성물을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/3)하여 147-1 및 **147-2의 혼합물**(15mg, 수율: 6.6%)을 수득하였다.

[2181] LC-MS: m/z 751 [M+H]+

[2182] 단계 2: 147-1 및 147-2의 혼합물(15mg, 0.02mmol)을 메탄올(1mL)에 용해시키고, 아세트산구리(7.25mg, 0.04mmol) 및 디에틸하이드록실아민(35.6mg, 0.4mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응이 완료된 후, 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 Prep-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 147-**3**(6mg, 수율: 32.55%)을 수득하였다.

[2183] LC-MS: m/z 769 [M+H]+.

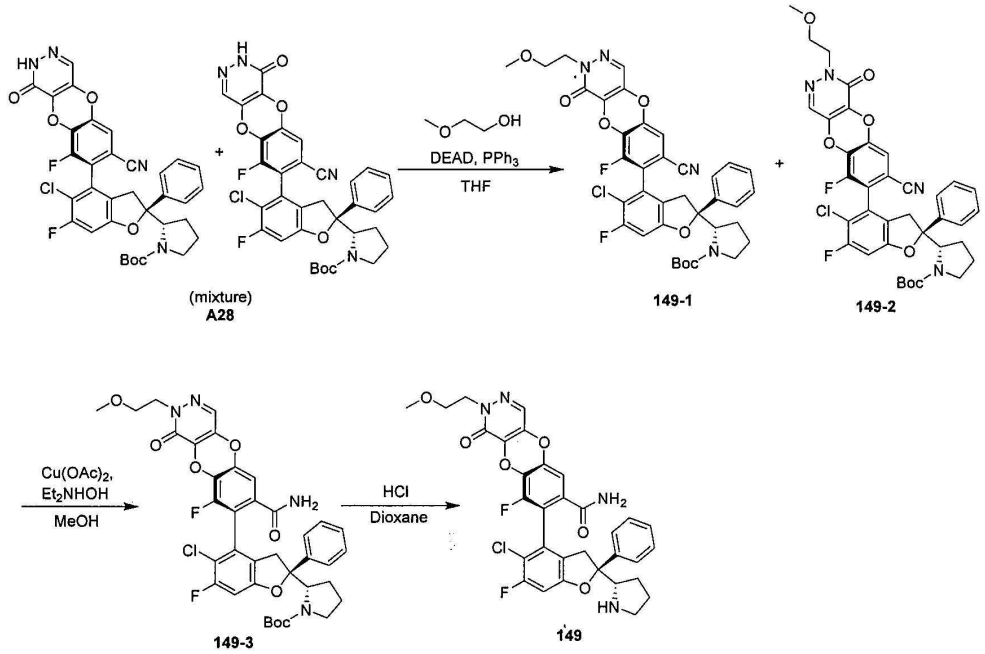
[2184] 단계 3: 반응 플라스크에 **147-3**(6mg, 0.007mmol), 메탄올(1mL) 및 염산 1,4-다이옥세인(1mL, 4.0M)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 동결건조시켜 화합물 **147**의 염산염(1.5mg, 수율: 27.36%)을 수득하였다.

[2185] LC-MS: m/z 669 [M+H]+.

[2186] ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) : δ 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 26.3, 7.3 Hz, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.22 - 2.96 (m, 6H), 2.38 - 2.19 (m, 2H), 1.98 (d, J = 53.7 Hz, 4H), 1.59 (s, 2H).

[2187] **실시예 28: 화합물 149의 합성:**

[2188] (R)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-(2-메톡시에틸)-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥사[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드



[2189]

[2190] 단계 1: A28(25mg, 0.038mmol), 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르(5.76mg, 0.076mmol), DEAD(13.17mg, 0.076mmol) 및 트리페닐포스핀(19.84mg, 0.076mmol)을 테트라하이드로푸란(1mL)에 가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 물로 반응 용액을 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 농축하며, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/3)로 정제하여 149-1 및 149-2의 혼합물(25mg, 수율: 70%)을 수득하였다.

[2191] LC-MS : m/z 719 $[M+H]^+$.

[2192] 단계 2: 149-1 및 149-2의 혼합물(25mg, 0.035mmol)을 메탄올(1mL)에 용해시키고, 아세트산구리(12.63mg, 0.07mmol) 및 디에틸하이드록실아민(62mg, 0.695mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응이 완료된 후, 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 Prep-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 149-3(6mg, 수율: 15%)을 수득하였다.

[2193] LC-MS : m/z 737 $[M+H]^+$.

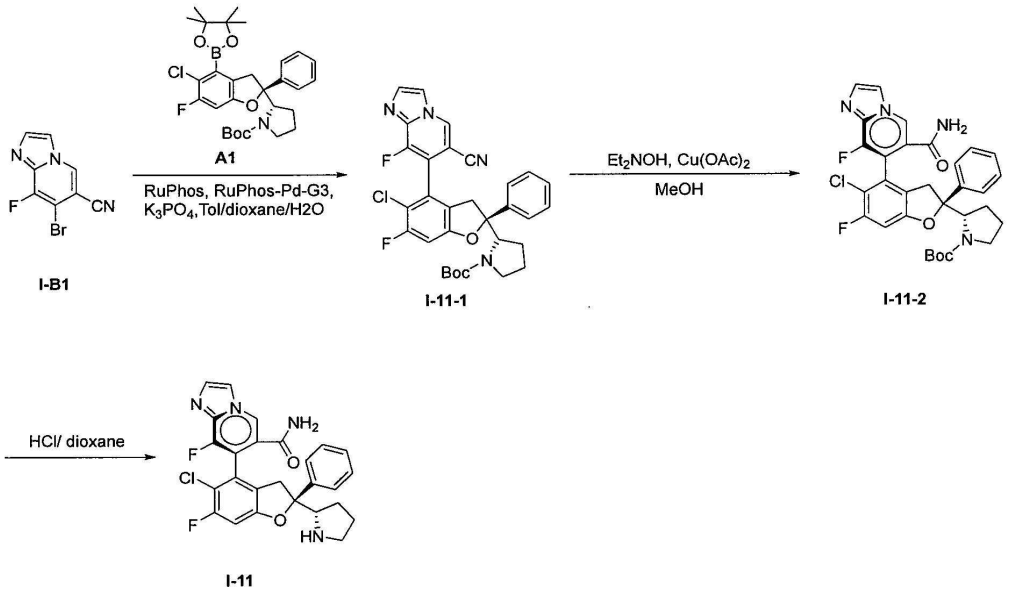
[2194] 단계 3: 반응 플라스크에 149-3(6mg, 0.008mmol), 메탄올(1mL) 및 염산 1,4-다이옥세인(1mL, 4.0M)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 동결건조시켜 화합물 **149**의 염산염(1.5mg, 수율: 27.36%)을 수득하였다.

[2195] LC-MS: m/z 673 $[M+H]^+$.

[2196] 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.86 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (td, J = 6.2, 5.8, 2.7 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.76 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 4H).

[2197] **실시예 29: 화합물 I-11의 합성:**

[2198] (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드



[2199]

[2200] 단계 1: 반응 플라스크에 화합물 **A1**(227mg, 0.418mmol), 화합물 **I-B1**(100mg, 0.348mmol), 인산칼륨(443.7mg, 2.09mmol), 톨루엔(5mL), 물(1mL), 1, 4-다이옥세인(5mL), RuPhos-Pd-G3(23.07mg, 0.028mmol) 및 RuPhos(12.87mg, 0.028mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 질소 가스로 보호하며, 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액을 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(PE/EA=3: 1)하여 황색 고체의 **I-11-1**(65mg, 수율: 32%)을 수득하였다.

[2201] 단계 2: 단구 플라스크에 화합물 **I-11-1**(50mg, 0.274mmol), 메탄올(10mL), 아세트산구리(261.65mg, 1.44mmol) 및 디에틸하이드록실아민(128.41mg, 1.44mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 적색 고체가 석출되었고, 반응이 완료된 후 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(DCM/MeOH=20: 1)하여 황색 고체의 **I-11-2**(16mg, 수율: 31.2%)를 수득하였다.

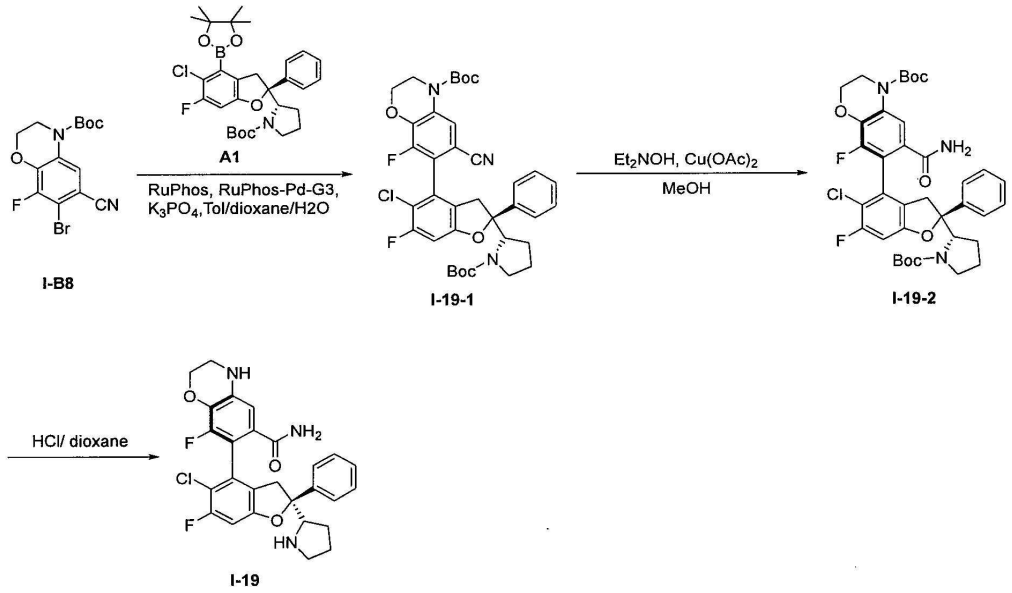
[2202] 단계 3: 반응 플라스크에 중간체 **I-11-2**(15mg, 0.105mmol), 메탄올(2mL) 및 1,4-다이옥세인(2mL, 4.0M)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 물을 가하여 용해시키고 동결건조시켜 황색 고체인 화합물 **I-11**(11mg, 염산염)을 수득하였다.

[2203] ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.64 (s, 1H).

[2204] LC-MS: m/z 495.2 $[M+H]^+$.

[2205] **실시예 30: 화합물 I-19의 합성:**

[2206] (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드



[2207]

[2208] 단계 1: 반응 플라스크에 **화합물 A1**(152mg, 0.280mmol), 화합물 **I-B8**(100mg, 0.280mmol), 인산칼륨(356.56, 1.655mmol), 톨루엔(0.5mL), 물(0.2mL), 1,4-다이옥세인(0.5mL), $Pd_2(dba)_3$(30mg, 0.19mmol) 및 Ni-Xantphos(20mg, 0.036mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 질소 가스로 보호하며, 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액을 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(PE/EA=3 :1)하여 황색 고체의 **I-19-1**(100mg, 수율: 52%)을 수득하였다.

[2209] 단계 2: 단구 플라스크에 화합물 **I-19-1**(50mg, 0.072mmol), 메탄올(20mL), 아세트산구리(261.6mg, 1.44mmol) 및 디에틸하이드록실아민(128.4mg, 1.44mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 적색 고체가 석출되었고, 반응이 완료된 후 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(DCM/MeOH=20: 1)하여 황색 고체인 **I-19-2**(22mg, 수율: 17.95%)를 수득하였다.

[2210] LC-MS: m/z 712.2 $[M+H]^+$.

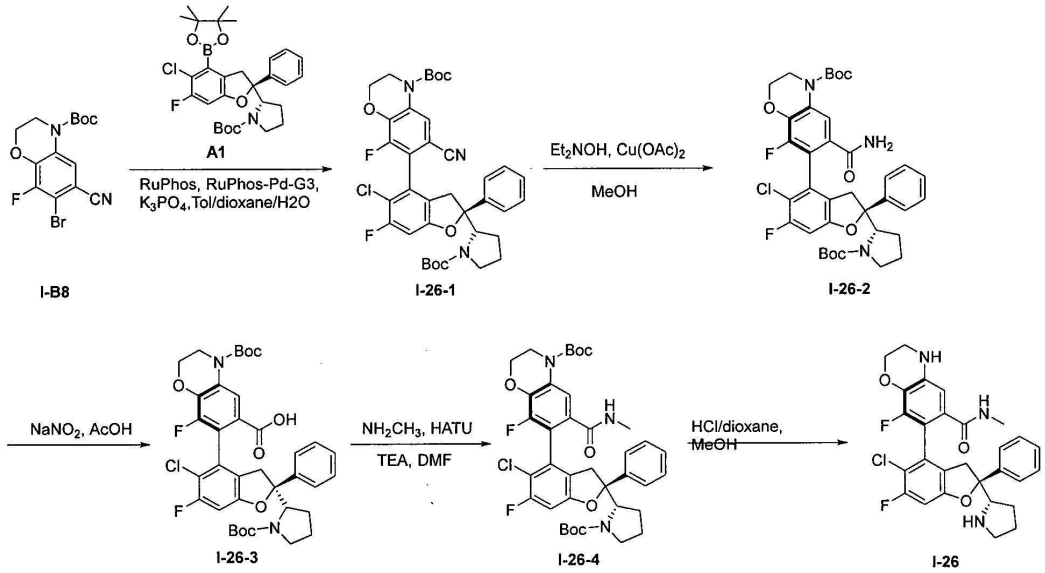
[2211] 단계 3: 반응 플라스크에 중간체 **I-19-2**(20mg, 0.105mmol), 메탄올(2mL) 및 염산 1,4-다이옥세인(2mL, 4.0M)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하고 동결건조시켜 황색 고체의 화합물 **I-19**(15mg, 염산염)를 수득하였다.

[2212] ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.85 (d,*J*= 12Hz, 1H), 6.74 (s, 1H) ,4.18 - 4.16 (m, 2H),4.13-4.09 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 3H).

[2213] LC-MS: m/z 512.9 $[M+H]^+$.

[2214] **실시예 31: 화합물 I-26의 합성:**

[2215] (S)-7-((2S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-N-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드



[2216]

[2217] 단계 1: 반응 플라스크에 화합물 **A1**(152mg, 0.28mmol), 화합물 **I-B8**(100mg, 0.28mmol), 인산칼륨(356mg, 1.68mmol), 톨루엔(5mL), 물(1mL), 1,4-다이옥세인(5mL), RuPhos-Pd-G3(23.07mg, 0.028mmol) 및 RuPhos(12.87mg, 0.028mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 질소 가스로 보호하며, 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반응 용액을 감압 농축하며, 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(PE/EA=3 :1)하여 황색 고체의 **I-26-1**(100mg, 수율: 53.35%)을 수득하였다.

[2218] 단계 2: 단구 플라스크에 화합물 **I-26-1**(190mg, 0.274mmol), 메탄올(20mL), 아세트산구리(149.14mg, 0.821mmol) 및 디에틸하이드록실아민(487.97mg, 5.474mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 적색 고체가 석출되었고, 반응이 완료된 후 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(DCM/MeOH=20: 1)하여 황색 고체인 **I-26-2**(35mg, 수율: 17.95%)를 수득하였다.

[2219] LC-MS: m/z 712.2 $[M+H]^+$.

[2220] 단계 3: 내압 밀봉 튜브에 **화합물 I-26-2**(100mg, 0.140mmol), 아세트산(10mL) 및 아질산나트륨(96.88mg, 1.404mmol)을 순차적으로 가하고, 반응 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. **I-26-3**(77.3mg, 수율: 89.8%)을 수득하고 정제 없이 직접 다음 단계의 반응에 사용하였다.

[2221] LC-MS: m/z 713.2 $[M+H]^+$.

[2222] 단계 4: 단구 플라스크에 화합물 **I-26-3**(270mg, 0.379mmol), 메틸아민 염산염(177.5mg, 2.650mmol), HATU(431.9mg, 1.136mmol), DMF(15mL) 및 TEA (766.19mg, 7.572mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(DCM/MeOH=20: 1)하여 황색 고체의 **I-26-4**(160mg, 수율: 58.1%)를 수득하였다.

[2223] LC-MS: m/z 726.2 $[M+H]^+$.

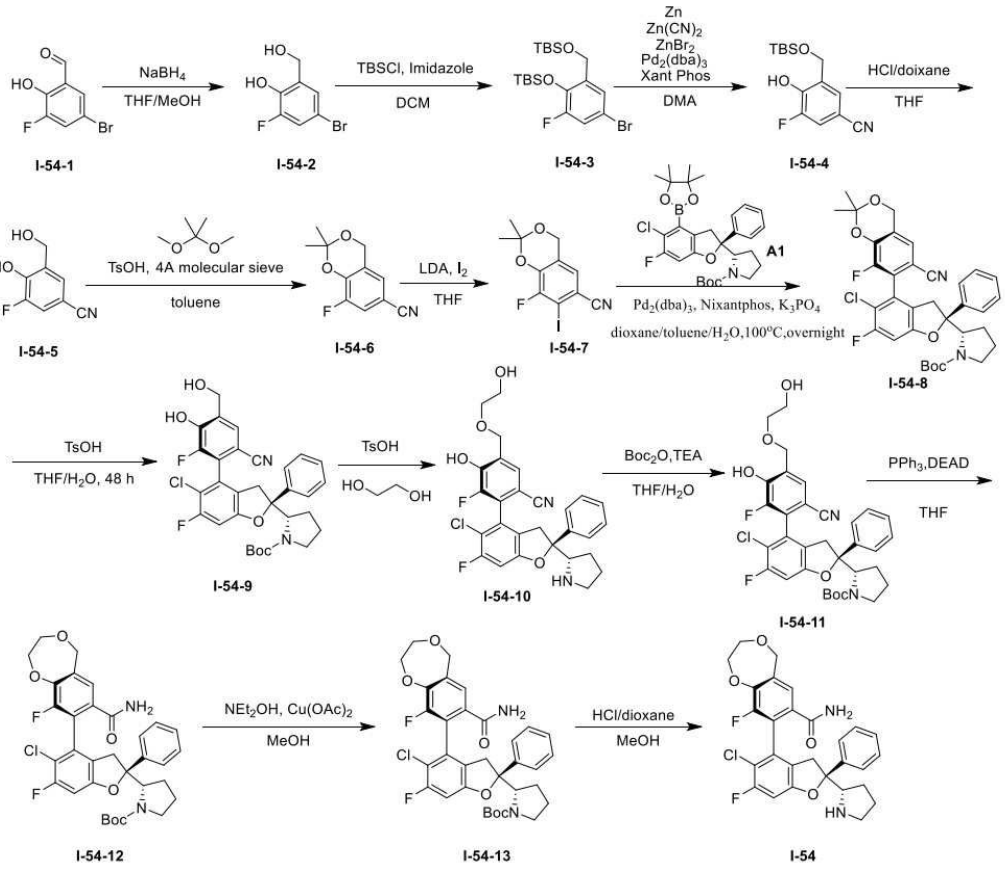
[2224] 단계 5: 화합물 **I-19** 의 합성방법을 참조하고 화합물 **I-19-2** 대신 화합물 **I-26-4**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **I-26**을 수득하였다.

[2225] ^{1}HNMR(400MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (t,J = 7.3Hz, 1H), 6.95 (d,J = 9.2Hz, 1H), 6.77 (d,J = 1.4Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.36 (dd,J = 11.3, 7.2Hz, 2H), 3.21 (dd,J = 13.2, 7.2Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.00 (ddd,J = 19.3, 13.1, 5.0Hz, 3H).

[2226] LC-MS: m/z 526.1 $[M+H]^+$.

[2227] **실시예 32: 화합물 I-54의 합성:**

[2228] (S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2,3-트리하이드로-5H-벤조[e][1,4]디옥사-7-카르복사미드



[2229]

[2230] 단계 1: 0℃에서 **I-54-1**(4.0g, 18.26mmol)의 THF(200mL) 및 MeOH(8mL) 용액에 $NaBH_4$(0.83g, 21.92mmol)를 가하였다. 실온에서 0.5시간 동안 반응시켰다. TLC 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 회전 건조시키고, , 1M HCl 용액으로 산성화시키며, EA로 2회 추출하고, 유기상을 합병하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르:에틸 아세테이트=2:1)하여 백색 고체의 **I-54-2**(3.9g, 수율: 96.6%)를 수득하였다.

[2231] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.20 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (ddt, J = 2.3, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.82 (s, 2H).

[2232] 단계 2: **I-54-2**(3.9g,17.6mmol)를 DCM(50mL)에 용해시키고 TBSCl(5.85g, 38.82mmol) 및 이미다졸(3g, 44.1mmol)을 가하였다. 반응 용액을 실온에서 1.5시간 동안 반응시키며, TLC 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=10:1)로 정제하여 백색 고체의 **I-54-3**(7.7g, 수율: 97.1%)을 수득하였다.

[2233] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 0.92 - 0.87 (m, 9H), 0.84 (d, J = 1.7 Hz, 9H), 0.08 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 0.03 - -0.04 (m, 6H).

[2234] 단계 3: **I-54-3**(7.7g, 17.1mmol) 및 시안화아연(4.0g, 34.2mmol)의 THF(15mL) 및 수(75mL) 용액에 메탄술포나토(2-디-t-부틸포스피노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II)(0.82g, 1.03mmol)을 가하였다. 질소 가스로 공기를 3회 치환하였다. 70℃로 승온시키고 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 여과하고 여액을 감압 농축하여 용매 THF를 제거하였다. 반응 용액을 물(200mL)로 희석한 다음, 디클로로메탄(3×150mL)으로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으

로 건조시키고 여과하고, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하였다. 조질의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=2:1)로 정제하여 오프 화이트 고체의 **I-54-4**(4.6g, 수율: 95.4%)를 수득하였다.

[2235] 단계 4: 실온에서 **I-54-4**(4.6g, 16.3mmol)의 MeOH(40mL) 용액에 HCl/다이옥세인(8.2mL)을 가하였다. 2분 동안 반응시켰다. 아이오딘(15.4g, 60.5mmol)의 THF(30mL) 용액을 적가하였다. TLC 플레이트는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 용액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 백색 고체의 **I-54-5**(2.7g, 수율: 98.8%)를 수득하였다.

[2236] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.89 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.7, 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.57 (s, 1H).

[2237] 단계 5: **I-54-5**(2.7g, 16.1mmol)의 톨루엔(30mL) 용액에 탄산칼륨(13.1g, 94.5mmol)의 DMSO(70mL) 용액을 가하고, 이에 2,2-디메톡시프로판(8mL, 64.6mmol), TsOH.H_2O(0.46g, 2.4mmol) 및 4A 분자체(0.5g)를 가하였다. 110℃로 가열하고 18시간 동안 반응시켰다. 여과하고 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=10:1)로 정제하여 백색 고체의 **I-54-6**(2.1g, 수율: 62.7%)을 수득하였다.

[2238] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).

[2239] 단계 6: -65℃에서 아르곤 가스의 보호 하에 **I-54-6**(1g, 4.8mmol)의 THF(10mL) 용액에 LDA(2.0M in THF/헥산, 5.3mL, 10.6mmol)를 적가하였다. -65℃에서 30분 동안 반응시켰다. 아이오딘(1.47g, 5.8mmol)의 THF(2mL) 용액을 적가하였다. -65℃에서 30분 동안 반응시켰다. 반응 용액을 차가운 포화 염화암모늄 수용액(50mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 유기상을 합병하고, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 건조될 때까지 감압 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르:에틸 아세테이트=5:1)하여 황색 고체의 **I-54-7**(800mg, 수율: 49.7%)을 수득하였다.

[2240] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.16 - 7.12 (m, 1H), 4.83 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H).

[2241] 단계 7: 반응 플라스크에 중간체 **I-54-7**(780mg, 2.34mmol), 중간체 **A1**(1.5g, 2.34mmol), 인산칼륨(2.99g, 14.01mmol), 톨루엔(7mL), 다이옥세인(7mL), 물(3mL), $Pd_2(dba)_3$(190mg, 0.21mmol) 및 N-XantPhos(230mg, 0.42mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 100℃에서 질소 가스의 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물을 가하여 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합병된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제(석유 에테르/에틸 아세테이트=3:1)하여 중간체 **I-54-8**(260mg, 수율: 17.8%)을 수득하였다.

[2242] LC-MS : m/z 623 $[M+H]^+$.

[2243] 단계 8: 반응 플라스크에 중간체 **I-54-8**(260mg, 0.417mmol), THF(2.6mL), 물(1.2mL) 및 TsOH.H_2O(198mg, 1.04mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=10:1)로 정제하여 백색 고체인 I-54-9(157mg, 수율: 64.5%)를 수득하였다.

[2244] LC-MS : m/z 581 $[M-H]^-$.

[2245] 단계 9: 반응 플라스크에 **I-54-9**(70mg, 0.12mmol), 에틸렌 글리콜(1.5mL) 및 TsOH.H_2O(46mg, 0.24mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물과 에틸 아세테이트를 가하여 추출하고, 유기상을 감압 농축하였다. **I-54-10**(60mg, 조질의 생성물)을 수득하였다.

[2246] LC-MS : m/z 527 $[M+H]^+$.

[2247] 단계 10: 반응 플라스크에 중간체 **I-54-10**(60mg, 조질의 생성물), THF(1mL), Boc_2O(30mg, 0.14mmol) 및 TEA(23mg, 0.23mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=10:1)로 정제하여 백색 고체의 I-54-11(65mg, 수율: 91%)을 수득하였다.

[2248] LC-MS : m/z 625 $[M-H]^-$.

[2249] 단계 11: 반응 플라스크에 중간체 **I-54-11**(65mg, 0.1mmol), THF(1.5mL), 트리페닐포스핀(33mg, 0.12mmol) 및 DEAD(27mg, 0.16mmol)를 순차적으로 가하고, 반응 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 여과하고 농축하였다. 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 =3:1)로 정제하여 백색 고체의 I-54-12(40mg, 수율: 63.3%)를 수득하였다.

[2250] LC-MS : m/z 609 $[M+H]^+$.

[2251] 단계 12: 화합물 **1**의 합성방법을 참조하고 중간체 1-1 대신 중간체 **I-54-12**를 사용하고 1단계 반응을 수행하여 중간체 **I-54-13**을 수득하였다.

[2252] LC-MS: m/z 627 $[M+H]^+$.

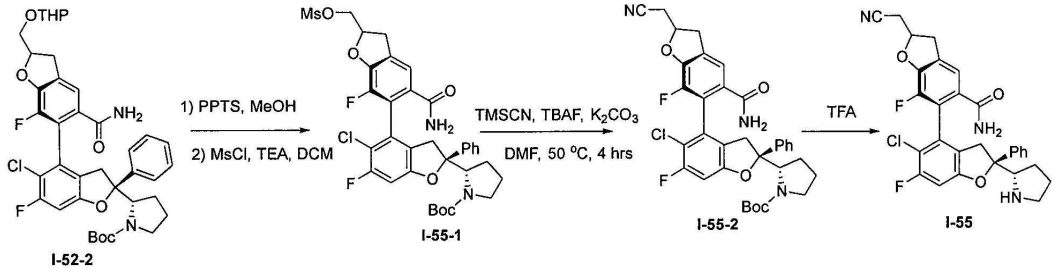
[2253] 단계 13: 화합물 **1**의 합성방법을 참조하고 중간체 1-2 대신 중간체 **I-54-13**을 사용하고 1단계 반응을 수행하여 화합물 **I-54**를 수득하였다.

[2254] LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

[2255] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H).

[2256] **실시예 33: 화합물 I-55의 합성**

[2257] (2S)-5-클로로-2'-(시아노메틸)-6,7'-디플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로-[4,6'-디벤조푸란]-5'-카르복사미드

[2258] 

[2259] 단계 1: 중간체 **I-52-2**(160mg, 0.225mmol)를 메탄올(5mL)에 용해시키고, 실온에서 PPTS(5.65mg, 0.022mmol)를 가하였다. 반응 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축하여 조질의 생성물(160mg)을 수득하였다. 조질의 생성물, MSCl(82.2mg, 0.718mmol) 및 TEA(72.62mg, 0.718mmol)를 DCM(4mL)에 용해시키고, 반응 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 여액을 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=1/4)로 정제하여 중간체 **I-55-1**(120mg, 수율 70%)을 수득하였다.

[2260] 단계 2: **I-55-1**(65mg, 92.18μmol)을 DMF(2mL)에 용해시키고 K_2CO_3(25.44mg, 184.35μmol), TMSCN(13.72mg, 138.27μmol) 및 TBAF(1M, 92.18μL)를 가하고, 50℃에서 4시간 동안 반응시켰다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었고, 반용 용액을 분취용 Prep-HPLC(YMC-PACK ODS-A, 250x20 mml.D.S-5 um, 12nm AA12S05-2520WT, Ser.No.114ZB00083)(FA)로 분리하고 동결건조시켰다. 백색 고체의 목표 생성물 I-55-2(9mg, 수율: 13.81%)를 수득하였다.

[2261] LCMS: m/z 658.3 $[M+H]^+$.

[2262] 단계 3: **I-55-2**(11.93mg, 18.76μmol)를 DCM(4mL)에 용해시키고, TFA(0.25mL)를 가하고 실온 30℃에서 2시간 동안 반응시켰다. LC-MS는 목표 생성물이 있음을 나타내었고, 분취용 Prep-HPLC((YMC-PACK ODS-A, 250x20 mml.D.S-5 um, 12nm AA12S05-2520WT, Ser. No.114ZB00083)(FA)에 의해 황색 고체의 목표 생성물 **I-55**(5.74mg, 수율: 52.06%)를 수득하였다.

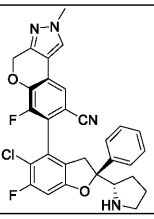
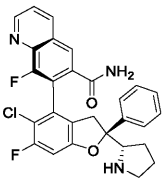
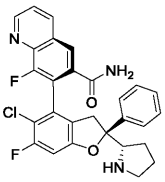
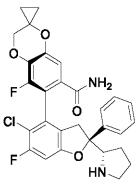
[2263] ^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 5.7, 1.7 Hz, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 3.12 (m,

3H), 2.99 (s, 1H), 2.18 (m,1H), 2.08 - 1.85 (m, 4H).

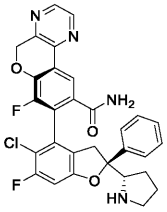
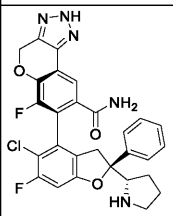
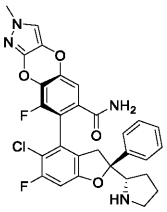
[2264] LCMS: m/z 536.3 $[M+H]^+$.

[2265] 하기 화합물은 상응한 중간체 A 및 중간체 B 또는 중간체 I-B를 사용하여 위의 방법이나 이를 변형한 방법을 사용하여 합성되었다. 최종 생성물에서 N-Boc 보호기를 제거해야 하는 경우 제거를 위해 다음 조건을 임의로 사용할 수 있다. 1) 4N HCl/1,4-다이옥세인/메탄올(1/1) 용액, 반응이 완료될 때까지 실온 또는 가열 조건에서 교반하며, 반응 용액을 농축한 후 분취용 HPLC로 분리하여 목표 생성물을 수득하였다. 2) 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(1/10) 용액, 반응이 완료될 때까지 실온에서 반응시키고, 반응 용액을 농축한 후 분취용 HPLC로 분리하여 목표 생성물을 수득하였다. 최종 생성물에서 N-Ts 보호기를 제거해야 하는 경우 2N의 수산화나트륨/에탄올(1/1) 용액을 사용하여 반응이 완료될 때까지 실온 또는 가열 조건에서 교반하며, 유기 용매로 추출하고 유기상을 건조시킨 후 농축한 다음, 분취용 HPLC로 분리하여 목표 생성물을 수득할 수 있다. 최종 생성물에서 O-TBS 보호기를 제거해야 하는 경우, 4N HCl/1,4-다이옥세인/메탄올(1/1) 용액을 사용하여 반응이 완료될 때까지 실온 또는 가열 조건에서 교반하며, 반응 용액을 농축한 후 분취용 HPLC로 분리하여 목표 생성물을 수득할 수 있다. 최종 생성물에서 N- SEM 보호기를 제거해야 하는 경우, 4N HCl/1,4-다이옥세인/메탄올(1/1) 용액을 사용하여 반응이 완료될 때까지 실온 또는 가열 조건에서 교반하며, 반응 용액을 농축한 후 분취용 HPLC로 분리하여 목표 생성물을 수득할 수 있다.

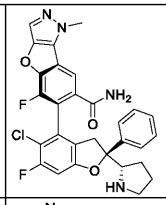
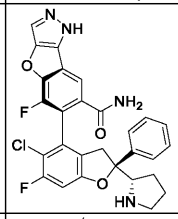
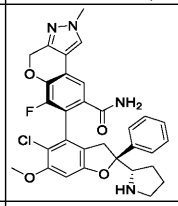
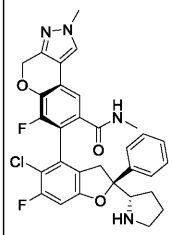
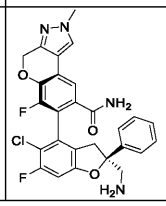
[2266] 하기 화합물은 유리 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다.

화합물 번호	시작 중간체	구조식	명칭	분석 데이터
2	A1 B2		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르보니트릴	LCMS : m/z 545.2 $[M+H]^+$.
4	A1 B3		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로퀴놀린-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 9.25 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 28.6, 23.8, 7.4 Hz, 5H), 7.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 1H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.23 (t, *J* = 17.3 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 3H). LC-MS: m/z = 506 $[M+H]^+$.
4’	A1 B3		(R)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로퀴놀린-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 – 7.34 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.40 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 15.5, 9.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 2H), 1.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). LC-MS: m/z = 506 $[M+H]^+$.
5	A1 B4		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-5-플루오로-3H-스피로[벤조[b][1,4]다이옥신-2,1’-사이클로프로판]-7-카르복사미드	LC-MS: m/z 539.2 $[M+H]^+$.

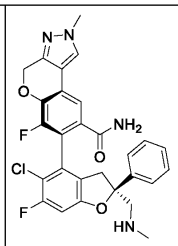
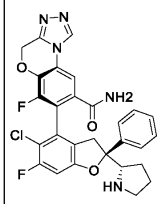
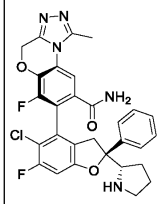
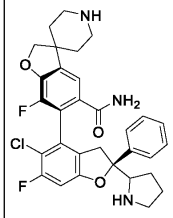
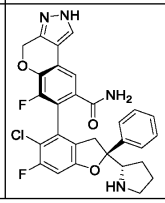
[2267]

6	A1 B5		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-5H-크로메노[3,4-b]피라진-9-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J= 13.7, 6.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.21 (t, J= 12.9 Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 3H). LCMS : m/z 561.1 [M+H]$^+$.
7	A1 B6		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2,4-디하이드로크로메노[3,4-d][1,2,3]트리아졸-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 16.3, 1.7 Hz, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 3H). LCMS : m/z 550.2 [M+H]$^+$.
8	A1 B7		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2-메틸-2H-벤조[5,6][1,4]디옥시노[2,3-c]피라졸-6-카르복사미드	^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 1H). LCMS : m/z 565.2 [M+H]$^+$.

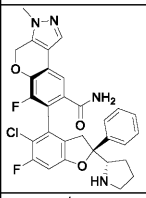
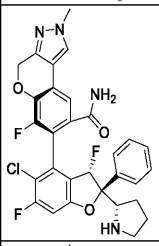
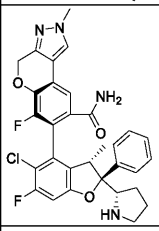
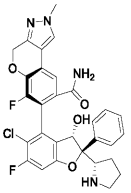
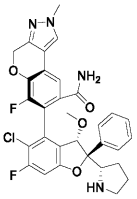
[2268]

11	A1 B10		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((스피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-벤조푸로[3,2-c]피라졸-7-카르복사미드	LCMS : m/z 549 $[M+H]^+$.
12	A1 B12		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-5-플루오로-2H-벤조푸로[3,2-c]피라졸-7-카르복사미드	LCMS : m/z 535.1 $[M+H]^+$.
38	A6 B2		(S)-7-((S)-5-클로로-6-메톡시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	LCMS : m/z 575.2 $[M+H]^+$.
39	A1 B2		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-N,2-디메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 16.4, 1.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.07 – 1.85 (m, 3H). LCMS : m/z 577 $[M+H]^+$.
40	A5 B2		(S)-7-((S)-2-(아미노메틸)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	LCMS : m/z 523.1 $[M+H]^+$.

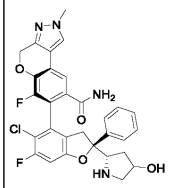
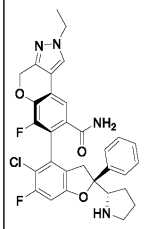
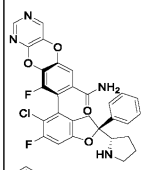
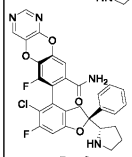
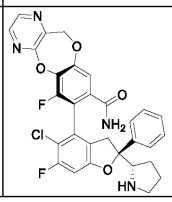
[2269]

41	A11 B2		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51-7.38 (m,5H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.59-3.51 (m, 3H) , 3.19-3.15 (m, 1H) ,2.69 (s, 3H). LCMS : m/z 537.1 [M+H]$^+$.
42	A1 B55		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사진-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 9.70 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 – 7.25 (m, 5H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.28 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.04 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H). LC-MS : m/z 550.2 [M+H]$^+$.
43	A1 B56		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-1-메틸-4H-벤조[b][1,2,4]트리아졸로[4,3-d][1,4]옥사진-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 (s, 1H), 7.63 – 7.37 (m, 5H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 3.24 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 17.6, 7.8 Hz, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 3H). LC-MS : m/z 564.2 [M+H]$^+$.
44	A1 B9		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-2H-스피로[벤조푸란-3,4'-피페리딘]-5-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.56 – 7.45 (m, 5H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.23 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 3H), 3.23 – 3.10 (m, 4H), 2.34 – 1.97 (m, 8H). LCMS : m/z 566 [M+H]$^+$.
46	A1 B54		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	1HNMR(400MHz, MeOD) δ 8.12 (s, 1H), 7.72 (d,J = 1.3Hz, 1H), 7.57 (d,J = 7.3Hz, 2H), 7.48 (dd,J = 14.8, 7.0Hz, 2H), 7.41 (t,J = 7.2Hz, 1H), 7.00 (dd,J = 8.7, 3.0Hz, 2H), 6.63 (d,J = 8.4Hz, 1H), 5.44 (s, 2H),

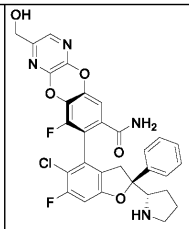
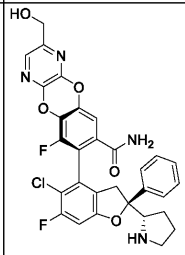
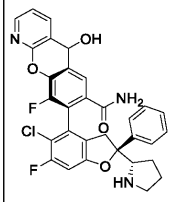
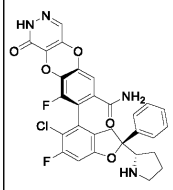
[2270]

				4.26 - 4.20 (m, 1H), 3.61 (d,J = 15.9Hz, 1H), 3.20 (d,J = 14.8Hz, 3H), 2.23 (d,J = 12.3Hz, 2H), 2.02 (dd,J = 20.5, 12.9Hz, 4H). LC-MS : m/z = 549.1 $[M+H]^+$.
47	A1 B53		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-3-메틸-3,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	LC-MS : m/z 563.2 $[M+H]^+$.
51	A25 B2		(S)-7-((2S,3S)-5-클로로-3,6-디플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	LCMS : m/z 581.2 $[M+H]^+$.
52	A16 B2		(S)-7-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	LCMS : m/z 577.2 $[M+H]^+$.
53	A17 B2		(S)-7-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-하이드록시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	LCMS : m/z 579.2 $[M+H]^+$.
54	A15 B2		(S)-7-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-메톡시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	LCMS : m/z 593.2 $[M+H]^+$.

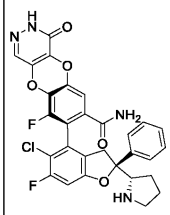
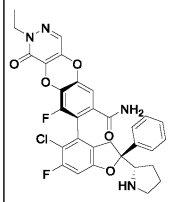
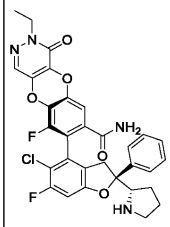
[2271]

55	A20 B2		(7S)-7-((2S)-5-클로로-6-플루오로-2-((2S)-4-하이드록시피롤리딘-2-일)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.45 (s, 1H),4.25 – 4.21 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.34– 3.30 (m, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.35 – 1.26 (m, 1H). LCMS : m/z 579.1 [M+H]$^+$.
62	A1 B39		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-에틸-6-플루오로-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-*d*4) δ 7.98 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.21 (dq, *J* = 22.4, 7.4 Hz, 3H), 3.68 – 3.55 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.19 (ddd, *J* = 18.6, 15.3, 4.7 Hz, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 1.88 (m, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS : m/z 577 [M+H]$^+$.
66	A23	  (1:1 혼합물)	(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-7-카르복사미드 (S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.21 – 3.02 (m, 4H), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 17.3, 10.2 Hz, 2H), 1.72 (dd, *J* = 14.7, 6.4 Hz, 1H). LCMS : m/z 563 [M+H]$^+$.
99	A1 B71		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-11H-벤조[2,3][1,4]디옥사[5,6-b]피라진-8-카르복사미드	LCMS : m/z 577 [M+H]$^+$.

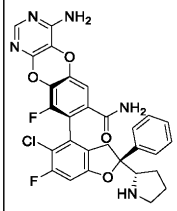
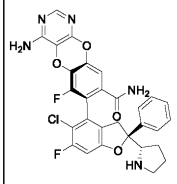
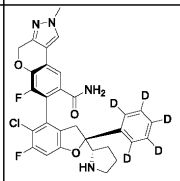
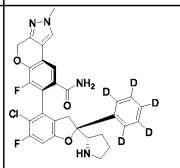
[2272]

101	A23 C2		(S)-8-(S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-(S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-(하이드록시메틸)벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-b]피라진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.97 (s, 1H), 7.62 – 7.35 (m, 5H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 12.7, 8.5 Hz, 1H). LCMS : m/z 593 [M+H]$^+$.
102	A23 C2		(S)-8-(S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-(S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-3-(하이드록시메틸)벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-b]피라진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.93 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.38 (m, 5H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 16.2, 1.5 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.24 – 3.16 (m, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.03 (dt, J = 13.5, 5.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H). LCMS : m/z 593 [M+H]$^+$.
104	A1 B70		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-5-하이드록시-5H-벤조[2,3-b]피리딘-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.37 (m, 5H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 5.94 – 5.84 (m, 1H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 2.10 – 1.90 (m, 4H). LCMS : m/z 576.1 [M+H]$^+$.
107	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.58 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.05 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.18 (s,

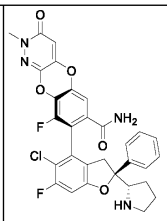
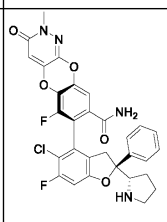
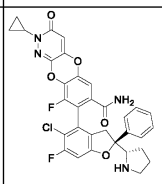
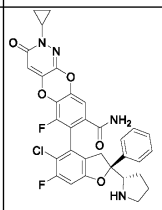
[2273]

				1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 1H). LCMS : m/z 579 [M+H]+.
108	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.58 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 40.9 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.71 (s, 1H). LCMS : m/z 579 [M+H]+.
109	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-에틸-9-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J= 9.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.05 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.68 (s, 1H). LCMS : m/z 607 [M+H]+.
110	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-3-에틸-9-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.46 (t, J= 7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.07 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.03 (d, J= 16.8 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 18.1, 9.9 Hz, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 1H). LCMS : m/z 607 [M+H]+.

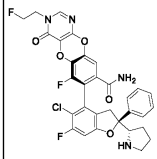
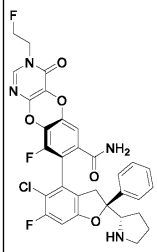
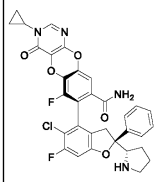
[2274]

113	A23		(S)-4-아미노-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 (dt, J = 20.3, 7.5 Hz, 4H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.58 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.20 – 2.97 (m, 3H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 1H). LCMS : m/z 578 [M+H]$^+$.
114	A23		(S)-4-아미노-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 – 8.22 (m, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 1.99 (d, J = 7.5 Hz, 4H). LCMS : m/z 578 [M+H]$^+$.
116	A24 B2		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(페닐-d_5)-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.61-3.46 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.15-1.70 (m, 4H). LCMS : m/z 568.30 [M+H]$^+$.
117	A24 B2		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(페닐-d_5)-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-2-메틸-2,4-디하이드로크로메노[3,4-c]피라졸-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.44 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.16-2.92 (m, 2H), 2.11-1.66 (m, 4H). LCMS : m/z 568.40 [M+H]$^+$.

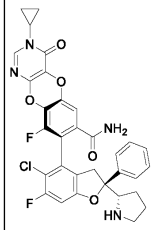
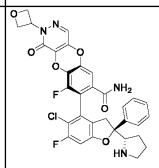
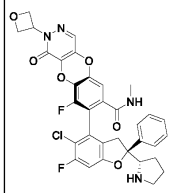
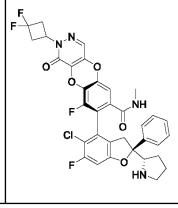
[2275]

122 (또는 123)	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-메틸-3-옥소-2,3-트리하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-c]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4)δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.34 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.03 (q, J = 7.0, 6.2 Hz, 2H), 1.93 (dt, J = 12.9, 8.8 Hz, 1H). LCMS : m/z 593 [M+H]$^+$.
123 (또는 122)	A23		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-1-메틸-3-옥소-2,3-트리하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-c]피리다진-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4)δ 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.36 – 3.32 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H). LCMS : m/z 593 [M+H]$^+$.
128	A23		(S)-8-(S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-사이클로프로필-9-플루오로-3-옥소-2,3-하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-c]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.57 – 7.38 (m, 5H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 3.88 (dt, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.04 (dt, J = 13.6, 7.3 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 12.6, 8.8 Hz, 1H), 1.08 – 0.96 (m, 4H). LCMS : m/z 619 [M+H]$^+$.
129	A23		(S)-8-(S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-사이클로프로필-9-플루오로-3-옥소-2,3-하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-c]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.58 – 7.37 (m, 5H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 3.87 (tt, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 16.2, 1.5 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 2H),

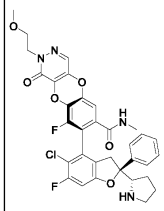
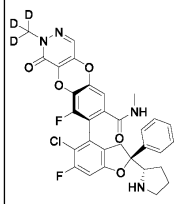
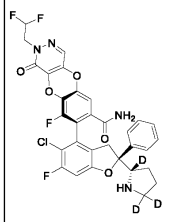
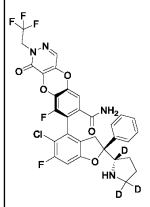
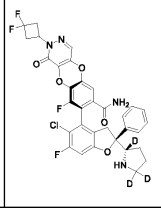
[2276]

				2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.05 (dq, J = 14.1, 7.0, 6.5 Hz, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.05 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 2H). LCMS : m/z 619 $[M+H]^+$.
137	A23		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-3-(2-플루오로에틸)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.16 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.58 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 3.03 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 18.7, 10.7 Hz, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 1H). LCMS : m/z 625 $[M+H]^+$.
138	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-3-(2-플루오로에틸)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.59 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 3.03 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H). LCMS : m/z 625 $[M+H]^+$.
139	A23		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-3-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-8-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (tt, J = 20.7, 14.8 Hz, 6H), 7.30 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.12 (d, J = 32.3 Hz, 4H), 2.18 (s, 1H), 1.86 (dd, J = 17.9, 10.4 Hz, 2H),

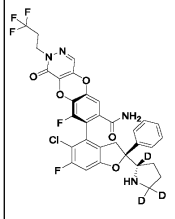
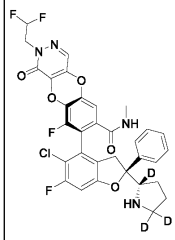
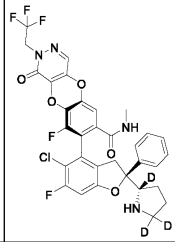
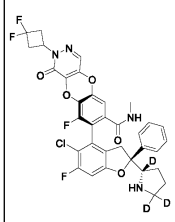
[2277]

				1.73 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 0.87 – 0.78 (m, 4H). LCMS : m/z 619 $[M+H]^+$.
140	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-3-사이클로프로필-9-플루오로-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리미딘-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 – 7.34 (m, 6H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.58 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.93 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H). LCMS : m/z 619 $[M+H]^+$.
145	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-)-9-플루오로-2-(옥세탄-3-일)-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 2H), 4.85 – 4.79 (m, 1H), 4.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 3.64 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 1H). LCMS : m/z 635 $[M+H]^+$.
146	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-N-메틸-2-(옥세탄-3-일)-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 649 $[M+H]^+$.
148	A28		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-9-플루오로-N-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디	LCMS : m/z 683 $[M+H]^+$.

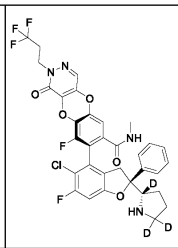
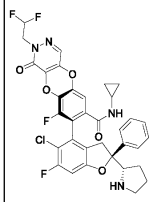
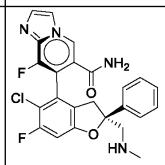
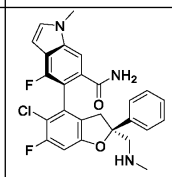
[2278]

			옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	
150	A28		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2-(2-메톡시에틸)-N-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 651 $[M+H]^+$.
151	A23		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-N-메틸-2-(메틸-d_3)-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 610 $[M+H]^+$.
152	A27		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d_3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-(2,2-디플루오로에틸)-9-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 646 $[M+H]^+$.
153	A27		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d_3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2-디하이드록시벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 664 $[M+H]^+$.
154	A27		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d_3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-9-플루오로-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-	LCMS : m/z 672 $[M+H]^+$.

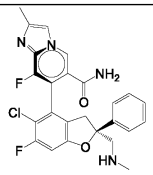
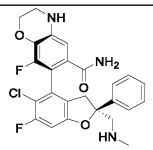
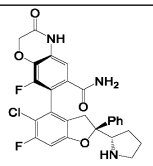
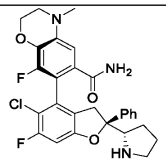
[2279]

			카르복사미드	
155	A27		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-1-옥소-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,2-디하이드록시벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 678 [M+H]$^+$.
156	A27		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d_3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-(2,2-디플루오로에틸)-9-플루오로-N-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 660 [M+H]$^+$.
157	A27		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d_3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-N-메틸-1-옥소-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2-디하이드록시벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 678 [M+H]$^+$.
158	A27		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d_3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2-(3,3-디플루오로사이클로부틸)-9-플루오로-N-메틸-1-옥소-1,2-디하이드로벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 686 [M+H]$^+$.

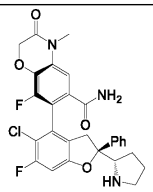
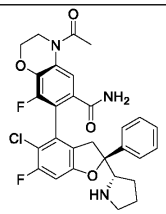
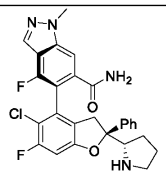
[2280]

159	A27		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d_3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-N-메틸-1-옥소-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,2-디하이드록시벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	LCMS : m/z 692 $[M+H]^+$.
160	A28		(S)-8-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-2,5,5-d_3)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-N-메틸-1-옥소-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,2-디하이드록시벤조[5,6][1,4]디옥소[2,3-d]피리다진-7-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.13 (tt, J = 55.6, 4.2 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 13.7, 4.3 Hz, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.55 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 3.11 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.56 (tt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 0.68 – 0.57 (m, 2H), 0.46 (dd, J = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 0.30 (dt, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H). LCMS : m/z 683 $[M+H]^+$.
I-1	A11 I-B1		(S)-7-((S)-(5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.99 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 2.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.39 (m, 5H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 (dd, J = 16.4, 1.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.69 (s, 3H). LCMS : m/z 469.3 $[M+H]^+$.
I-2	A11 I-B3		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1-메틸 -1H-인돌-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 6H), 7.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 – 3.48

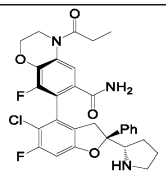
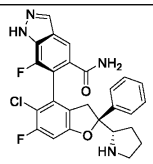
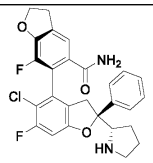
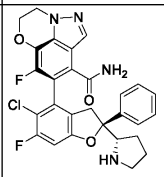
[2281]

				(m, 6H), 3.98 – 2.94 (d, J = 16.4 Hz, 1H). LC-MS: m/z 482 $[M+H]^+$.
I-16	A11 I-B5		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8.73 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 6H), 7.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.20 (dd, J = 16.1, 1.5 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.45 (t, J = 3.2 Hz, 3H). LCMS : m/z 483.1 $[M+H]^+$.
I-17	A11 I-B8		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 3.60 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). LCMS :m/z 486 $[M+H]^+$.
I-23	A1 I-B7		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.55 – 7.36 (m, 5H), 7.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.06 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.25 – 3.03 (m, 4H), 2.12 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 2.00 – 1.79 (m, 3H). LCMS : m/z 526.1 $[M+H]^+$.
I-24	A1 I-B9		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-4-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 3.40 (d, J =

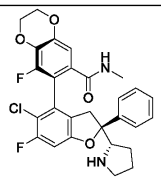
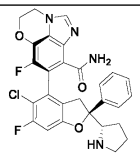
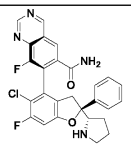
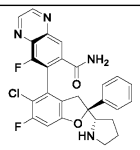
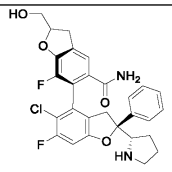
[2282]

				4.3 Hz, 2H), 3.26 – 3.09 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.93 (s, 1H). LCMS : m/z 526.2 $[M+H]^+$.
I-25	A1 I-B10		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-4-메틸-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.55 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 3.58 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.03 (dt, J = 13.0, 6.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H). LCMS : m/z 540.1 $[M+H]^+$.
I-27	A1 I-B12		(S)-4-아세틸-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.17 (s, 1H), 7.65 – 7.30 (m, 6H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 4.23 (dd, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 16.5, 1.6 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 16.4, 1.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (dt, J = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.91 (m, 3H). LCMS : m/z 554.2 $[M+H]^+$.
I-28	A1 I-B21		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.57 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 3.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

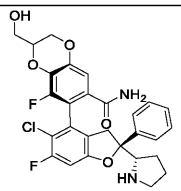
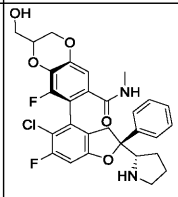
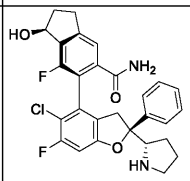
[2283]

				2.13 (td, J = 14.6, 13.3, 6.4 Hz, 1H), 2.03 – 1.83 (m, 3H). LCMS : m/z 509.2 [M+H]+.
I-29	A1 I-B11		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-4-프로피오닐-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.19 – 3.88 (m, 4H), 3.69 (d, J = 22.2 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 55.0, 14.4 Hz, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.92 (s, 2H). LCMS : m/z 568.2 [M+H]+.
I-30	A1 I-B13		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1H-인다졸-5-카르복사미드	1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.19 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 3H), 2.05 –2.11 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 3H). LC-MS: m/z 495 [M+H]+.
I-31	A1 I-B6		(2S,4S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	1H NMR (400 MHz, Methanol-*d*4) δ 7.58 – 7.38 (m, 6H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 2H), 4.22 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.76 – 3.51 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.17 (ddd, *J* = 28.9, 15.2, 4.6 Hz, 2H), 2.21 (dd, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 2.11 – 1.90 (m, 3H). LCMS : m/z 497.3 [M+H]+.
I-32	A1 I-B22		8-((2S,4S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-9-플루오로-2,3-디하이드로-[1,4]옥사지노[2,3,4-hi]인다졸-7-카르복사미드	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.58 (dt, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 4.24 –

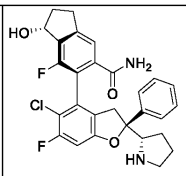
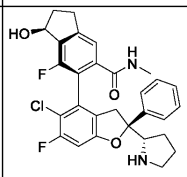
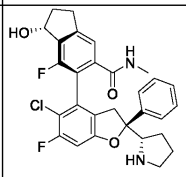
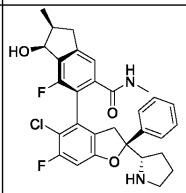
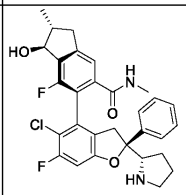
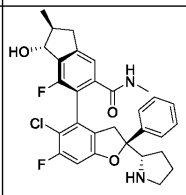
[2284]

				4.17 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 1H). LC-MS : m/z 537 $[M+H]^+$.
I-33	A1 B1		(S)-7-((2S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-N-메틸-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-6-카르복사미드	LCMS : m/z 527.1 $[M+H]^+$.
I-35	A1 I-B23		(S)-7-((2S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-6-플루오로-3,4-디하이드로-5-옥사-1,2a-디아자아세나프탈렌-8-카르복사미드	LCMS :m/z 537 $[M+H]^+$.
I-43	A1 I-B16		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로퀴나졸린-6-카르복사미드	LCMS :m/z 507 $[M+H]^+$.
I-44	A1 I-B17		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로퀴녹살린-6-카르복사미드	LCMS :m/z 507 $[M+H]^+$.
I-52	A1 I-B26		(2S,6'S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2'-(하이드록시메틸)-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-*d*4) δ 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.98 (td, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 4.12 (td, *J* = 7.5, 7.1, 3.8 Hz, 1H), 3.76 (ddd, *J* = 12.4, 7.8, 3.5 Hz, 1H), 3.62 (ddd, *J* = 12.4, 8.9, 4.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 16.3, 1.7 Hz, 1H), 3.37 – 3.23 (m, 2H), 3.19 – 3.00 (m, 3H), 2.11 (dt, *J* = 12.6,

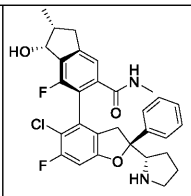
[2285]

				6.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.78 (m, 3H). LC-MS: m/z 527 $[M+H]^+$.
I-53	A1 I-B27		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2-(하이드록시메틸)-2,4-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.56 – 7.54 (m, 2H), 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.35 – 4.31 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 3.83 – 3.82 (m, 2H), 3.68 – 3.66 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 2H), 2.22 – 2.18 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 3H). LCMS : m/z 543.1 $[M+H]^+$.
I-56	A1 I-B27		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2--(하이드록시메틸)-N-메틸-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.90 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 1H), 4.29 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 3H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 2.97 – 2.95 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.97 – 1.73 (m, 4H). LCMS : m/z 557.1 $[M+H]^+$.
I-57(또는 I-58)	A1 I-B24		(1S,6S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4)δ 8.51 (s, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 6.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.28 – 3.05 (m, 3H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.51 – 2.37 (m, 1H), 2.23 – 1.82 (m, 5H). LCMS : m/z 511 $[M+H]^+$.

[2286]

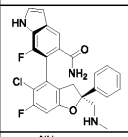
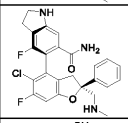
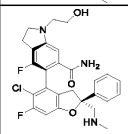
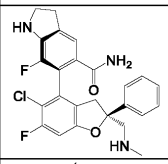
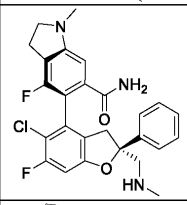
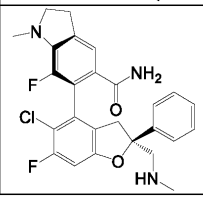
I-58(또는 I-57)	A1 I-B24		(1R,6S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1-하이드록시-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르복사미드	^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4)δ 8.51 (s, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 6.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.10 (m, 4H), 3.25 – 2.92 (m, 1H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 2.25 – 1.82 (m, 5H). LCMS : m/z 511 $[M+H]^+$.
I-59(또는 I-60)	A1 I-B24		(1S,6S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1-하이드록시-N-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르복사미드	LCMS : m/z 525 $[M+H]^+$.
I-60(또는 I-59)	A1 I-B24		(1R,6S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1-하이드록시-N-메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르복사미드	LCMS : m/z 525 $[M+H]^+$.
I-61	A1 I-B25		(1S,2S,6S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1-하이드록시-N,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르복사미드	LCMS : m/z 539 $[M+H]^+$.
I-62	A1 I-B25		(1S,2R,6S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1-하이드록시-N,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르복사미드	LCMS : m/z 539 $[M+H]^+$.
I-63	A1 I-B25		(1R,2S,6S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1-하이드록시-N,2-디메틸-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-카르복사미드	LCMS : m/z 539 $[M+H]^+$.

[2287]

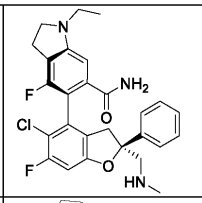
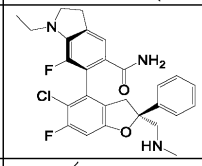
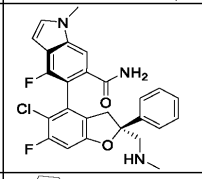
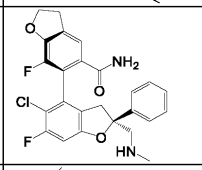
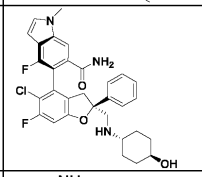
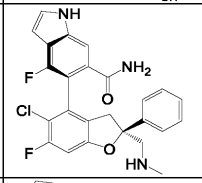
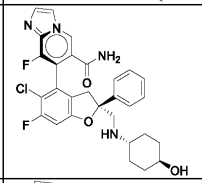
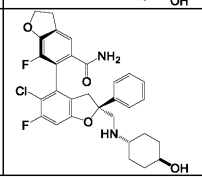
I-64	A1 I-B25		(1R,2R,6S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1-하이드록시-N,2-디메틸-2,2-디하이드로-1H-인덴-5-카르복사미드	LCMS : m/z 539 $[M+H]^+$.

[2288]

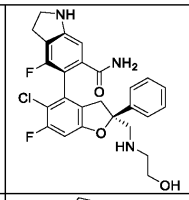
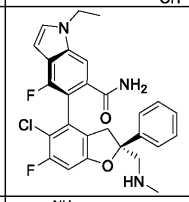
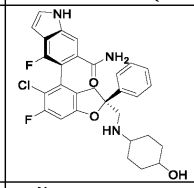
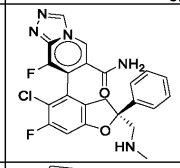
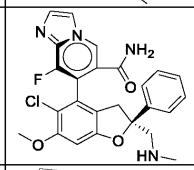
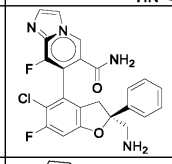
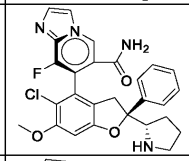
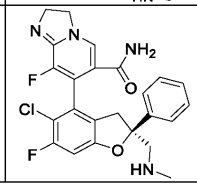
[2289] 하기 화합물은 유리 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다.

화합물 번호	구조식	명칭	분석 데이터
I-65		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1H-인돌-5-카르복사미드	LC-MS: m/z = 468.1 $[M+H]^+$.
I-66		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로인돌-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 470.3 $[M+H]^+$.
I-67		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1-(2-하이드록시에틸)인돌-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 514 $[M+H]^+$.
I-68		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로인돌-5-카르복사미드	LCMS: m/z 470.2 $[M+H]^+$.
I-69		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1-메틸인돌 -6-카르복사미드	LC-MS: m/z 484 $[M+H]^+$.
I-70		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로인돌-5-카르복사미드	LCMS: m/z 484.3 $[M+H]^+$.

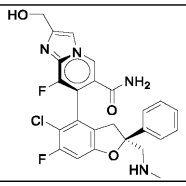
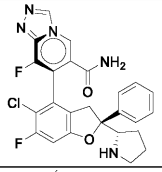
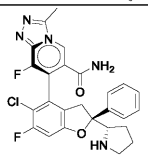
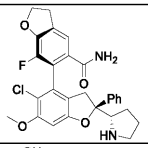
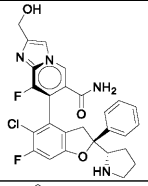
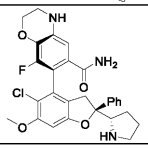
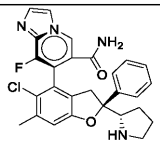
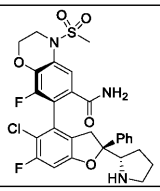
[2290]

I-71		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-1-에틸-4-플루오로인돌린 -6-카르복사미드	LC-MS: m/z 498.25 $[M+H]^+$.
I-72		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-1-에틸-7-플루오로인돌린-5-카르복사미드	LCMS: m/z 498.3 $[M+H]^+$.
I-73		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1-메틸-1H-인돌-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 482 $[M+H]^+$.
I-74		(2S,6'S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LC-MS: m/z 471.2 $[M+H]^+$.
I-75		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(((1R,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로인돌-6-카르복사미드	LCMS: m/z 554.3 $[M+H]^+$.
I-76		5-((2S,4S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1H-인돌-6 -카르복사미드	LC-MS: m/z 468.1 $[M+H]^+$.
I-77		(S)7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(((1r,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z = 553.3 $[M+H]^+$.
I-78		(2S,6'S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2-(((1R,4S)-4-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)-2-페닐-2,2',3,3'- 테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LC-MS: m/z 555.2 $[M+H]^+$.

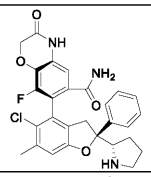
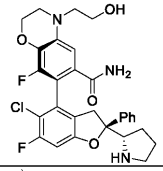
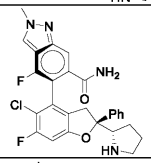
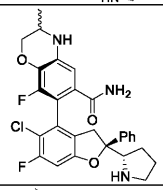
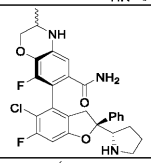
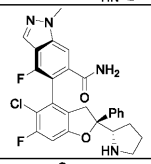
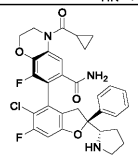
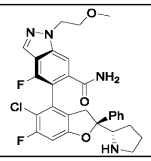
[2291]

I-79		(S)-5-((S)-클로로-6-플루오로-2-((2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로인돌-6 -카르복사미드	LC-MS: m/z = 500.3 $[M+H]^+$.
I-80		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-1-에틸-4-플루오로-1H-인돌-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 496.25 $[M+H]^+$.
I-81		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-((4-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1H-인돌-6-카르복사미드	LC-MS: m/z = 552.3 $[M+H]^+$.
I-82		(S)-7-((S)5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 470.2 $[M+H]^+$.
I-83		(S)-7-((S)-5-클로로-6-메톡시-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오르이미다졸[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LCMS: m/z 481.1 $[M+H]^+$.
I-84		(S)-7-((S)-(2-(아미노메틸)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z = 457.1 $[M+H]^+$.
I-85		(S)-7-((S)-5-클로로-6-메톡시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 507.1 $[M+H]^+$.
I-86		(S)-7-(5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드이미다졸[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 471.1 $[M+H]^+$.

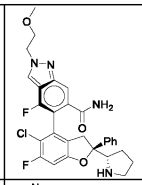
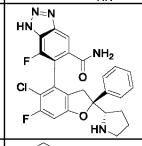
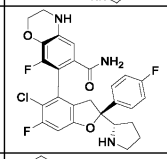
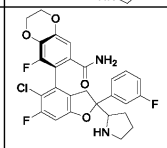
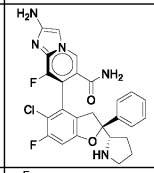
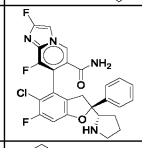
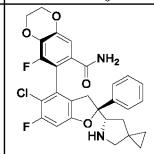
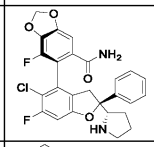
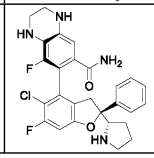
[2292]

I-87		(S)-7-((S)-(5-클로로-6-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2-(하이드록시메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z = 499.2 $[M+H]^+$.
I-88		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-(피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,4-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 496.1 $[M+H]^+$.
I-89		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 510.1 $[M+H]^+$.
I-90		(S)-6'-((S)-5-클로로-7'-플루오로-6-메톡시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일))-2,2',3 ,3'-테트라하이드로-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LC-MS: m/z 509.2 $[M+H]^+$.
I-91		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2-(하이드록시메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z = 525.2 $[M+H]^+$.
I-92		(S)-7-((S)-5-클로로-6-메톡시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 524.2 $[M+H]^+$.
I-94		(S)-7-((S)-5-클로로-6-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 491.2 $[M+H]^+$.
I-95		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-4-(메탄술포닐)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	LC-MS: m/z = 590.2 $[M+H]^+$.

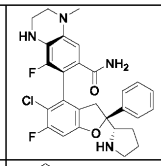
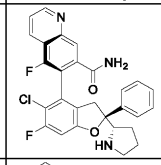
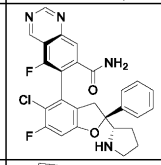
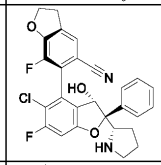
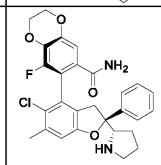
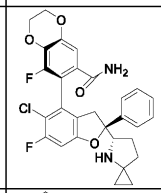
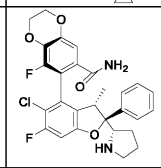
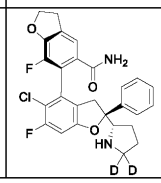
[2293]

I-96		(S)-7-((S)-5-클로로-6-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3-옥소-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 522.2 $[M+H]^+$.
I-97		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-4-(2-하이드록시에틸)-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	LC-MS: m/z =556.2 $[M+H]^+$.
I-98		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-6-카르복사미드	LC-MS: m/z =509.2 [M+H]+.
I-99		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	LC-MS: m/z =526.1 [M+H]+.
I-100		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	LC-MS: m/z =526.1 [M+H]+.
I-101		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-카르복사미드	LC-MS: m/z =509.2 [M+H]+.
I-102		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-(사이클로프로판카르보닐)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 580.1 $[M+H]^+$.
I-103		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-6-카르복사미드	LC-MS: m/z =553.2 [M+H]+.

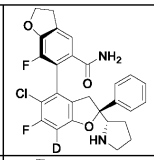
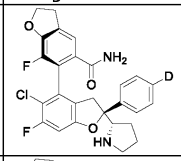
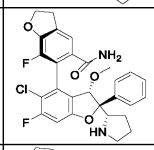
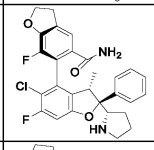
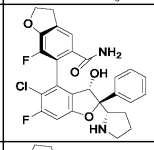
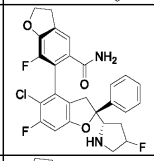
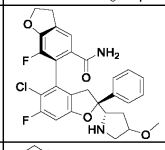
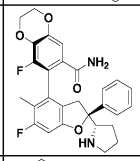
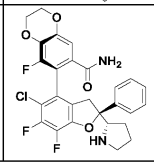
[2294]

I-104		(S)-5-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-4-플루오로-2-(2-메톡시에틸)-2H-인다졸-6-카르복사미드	LC-MS: m/z = 553.2 $[M+H]^+$.
I-105		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로-1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-카르복사미드	LC-MS: m/z 496 $[M+H]^+$.
I-106		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-카르복사미드	LC-MS: m/z 530.2 $[M+H]^+$.
I-107		7-((4S)-5-클로로-6-플루오로-2-(3-플루오로페닐)-2-(피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 531.2 $[M+H]^+$.
I-108		2-아미노-(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LCMS: m/z 510.1 $[M+H]^+$.
I-109		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2,8-디플루오로이미다졸[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드	LCMS: m/z 513.1 $[M+H]^+$.
I-110		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-5-아자스피로[2.4]헵탄-6-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 539.2 $[M+H]^+$.
I-111		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-7-플루오로벤조[d][1,3]다이옥신-5-카르복사미드	LCMS: m/z 499.1 $[M+H]^+$.
I-112		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-카르복사미드	LCMS: m/z 511.2 $[M+H]^+$.

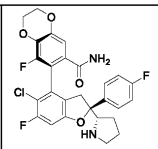
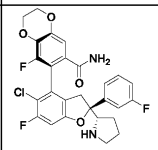
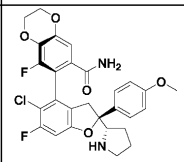
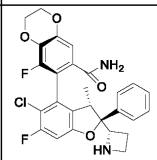
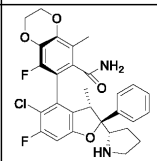
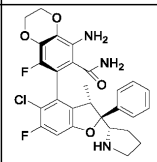
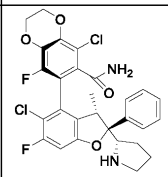
[2295]

I-113		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-카르복사미드	LCMS: m/z 525.2 [M+H] $^+$.
I-114		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-5-플루오로퀴놀린-7-카르복사미드	LCMS: m/z 506.1 [M+H] $^+$.
I-115		(S)-6-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-5-플루오로퀴나졸린-7-카르복사미드	LCMS: m/z 507.1 [M+H] $^+$.
I-117		(S)-6'-(2S,3S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-3-하이드록시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르보니트릴	LCMS: m/z 495.1 [M+H] $^+$.
I-118		(S)-7-((S)-5-클로로-6-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 59.2 [M+H] $^+$.
I-119		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-페닐-2-((S)-4-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 539.2 [M+H] $^+$.
I-120		(S)-7-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 527.2 [M+H] $^+$.
I-121		(S)-6'-(2S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일-5,5-d_2)-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LCMS: m/z 499.2 [M+H] $^+$.

[2296]

I-122		(S)-6'-(2S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-7-d-5'-카르복사미드	LCMS: m/z 498.1 [M+H]$^+$.
I-123		(S)-6'-(2S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2-(페닐-4-d)-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LCMS: m/z 498.1 [M+H]$^+$.
I-124		(S)-6'-(2S,3S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-3-메톡시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LCMS: m/z 527.2 [M+H]$^+$.
I-125		(S)-6'-(2S,3S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-3-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LCMS: m/z 511.2 [M+H]$^+$.
I-126		(S)-6'-(2S,3S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-3-하이드록시-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LCMS: m/z 513.1 [M+H]$^+$.
I-127		(S)-6'-(2S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2-((2S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)-2-페닐-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LCMS: m/z 515.1 [M+H]$^+$.
I-128		(S)-6'-(2S)-5-클로로-6,7'-디플루오로-2-((2S)-4-메톡시피롤리딘-2-일)-2-페닐-2,2',3,3'-테트라하이드로푸란-[4,6'-비벤조푸란]-5'-카르복사미드	LCMS: m/z 527.2 [M+H]$^+$.
I-129		(S)-8-플루오로-7-((S)-6-플루오로-5-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥소피리미딘-6-카르복사미드	LCMS: m/z 493.2 [M+H]$^+$.
I-130		(S)-7-((S)-5-클로로-6,7-디플루오로-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 493.2 [M+H]$^+$.

[2297]

I-131		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(4-플루오로페닐)-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 531.1 $[M+H]^+$.
I-132		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(3-플루오로페닐)-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 531.1 $[M+H]^+$.
I-133		(S)-7-((S)-5-클로로-6-플루오로-2-(4-메톡시페닐)-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 543.1 $[M+H]^+$.
I-134		(S)-7-((2S,3S)-2-((S)-아제티딘-2-일)-5-클로로-6-플루오로-3-메틸-2-페닐-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥소피리미딘-6-카르복사미드	LCMS: m/z 513.1 $[M+H]^+$.
I-135		(S)-7-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-5-메틸-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥소피리미딘-6-카르복사미드	LCMS: m/z 541.2 $[M+H]^+$.
I-136		(S)-5-아미노-7-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 542.2 $[M+H]^+$.
I-137		(S)-5-클로로-7-((2S,3S)-5-클로로-6-플루오로-3-메틸-2-페닐-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2,3-디하이드로벤조푸란-4-일)-8-플루오로-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카르복사미드	LCMS: m/z 561.1 $[M+H]^+$.

[2298]

[2299] **VI. 생물학적 측정**

[2300] 시험예 1: YAP-TEAD 단백질 상호작용 HTRF 실험

[2301] 본 실시예는 YAP-TEAD 단백질 상호작용 HTRF 실험을 사용하여 YAP-TEAD 단백질 상호작용을 차단하는 각 화합물의 활성을 검출하였다.

[2302] 다음의 작업 단계에 따라 실험을 수행하였다.

[2303] 1단계: 최종 농도가 10nM이 되도록 384웰 검출 백색 플레이트에 His-TEAD1(209-426) 단백질을 가하고, 완충액을 배경 신호 웰로 사용하였다. 시험할 화합물을 3배 희석하여 총 10개의 농도 구배를 설정하고 균일하게 혼합하였다. 소정 부피의 시험할 화합물을 각 웰에 가하고, 각 농도별로 2개 반복을 설정하되, DMSO의 최종 농도를 1%로 제어하였다. 실온에서 20분 동안 배양하였다. 이 단계에 사용된 TAED1(209-426)의 아미노산 서열은 서열번호 1로 표시된 바와 같다.

[2304] 서열번호 1:

[2305] RSIGTTKLRL VEFSAFLEQQ RDPDSYNKHL FVHIGHANHS YSDPLLESVD IRQIYDKFPE

[2306] KKGGLKELFG KGPQNAFFLV KFWADLNCNI QDDAGAFYGV TSQYESSENM TVTCSTKVCS

[2307] FGKQVVEKVE TEYARFENGR FVYRINRSPM CEYMINFIHK LKHLPEKYMM NSVLENFTIL

[2308] LVVTNRDTQE TLLCMACVFE VSNSEHGAQH HIYRLVKD

[2309] 2단계: Bio-YAP 펩타이드의 YAP 펩타이드(60 내지 100) 부분을 각 웰에 가하여 최종 농도가 50nM이 되도록 하고 균일하게 섞은 후 실온에서 10분 동안 배양하였다. 이 단계에 사용된 Bio-YAP 펩타이드의 YAP 펩타이드(60 내지 100) 부분의 아미노산 서열은 서열번호 2로 표시된 바와 같다.

[2310] 서열번호 2:

[2311] DSETDLEALF NA

[2312] VMNPKTAN VPQTVPMRLR KLPDSFFKPP E

[2313] 3단계: 지침에 따라 Anti-His-Eu 크립테이트 골드와 스트렙타비딘-XL665를 희석하고 동일한 비율로 혼합하였다. 소정 부피의 검출 시약을 웰에 가하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다.

[2314] 4단계: Envision(Perkin Elmer) 마이크로플레이트 리더를 사용하여 여기광 320nM, 방출광 665nM 및 620nM에서 신호를 검출하였다.

[2315] 5단계: Em665/Em620×10000의 비율을 통해 신호를 계산하였다.

[2316] 억제 백분율(%)은 하기 공식을 통해 계산된다.

[2317] 억제 백분율(%)=(1-(화합물(cpd)$_{신호}$ - 배경$_{신호}$)/(DMSO$_{신호}$ - 배경$_{신호}$))×100

[2318] 절반 억제 농도 IC_{50} 값을 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[2319] YAP-TEAD 단백질 상호작용을 차단하는 각 화합물의 활성(IC_{50} 값의 A, B, C 및 D 등급으로 표시됨, 여기서 문자 A는 IC_{50}이 0.05μM 미만임을 나타내고 문자 B는 IC_{50}이 0.05μM 내지 0.5μM 사이의 값임을 나타내고 문자 C는 IC_{50}이 0.5μM 내지 5μM 사이의 값임을 나타내고 문자 D는 IC_{50}이 5μM보다 큰 값임을 나타냄)은 표 1에 나타낸 바와 같다.

표 1

[2320]

YAP-TEAD 단백질 상호작용을 차단하는 각 화합물의 활성					
화합물 번호	활성	화합물 번호	활성	화합물 번호	활성
화합물 1	A	화합물 110	A	화합물 149	A
화합물 1'	B	화합물 111	A	화합물 150	A
화합물 2	A	화합물 112	A	화합물 151	A
화합물 3	A	화합물 113	B	화합물 152	A
화합물 3'	B	화합물 114	A	화합물 153	A
화합물 4	A	화합물 115	A	화합물 154	A
화합물 5	A	화합물 116	A	화합물 155	A
화합물 6	A	화합물 117	D	화합물 156	A
화합물 7	A	화합물 118	A	화합물 157	A
화합물 8	A	화합물 119	A	화합물 158	A
화합물 9	A	화합물 120	A	화합물 159	A
화합물 10	A	화합물 121	A	화합물 160	A
화합물 39	A	화합물 122	A	화합물 I-1	A
화합물 41	A	화합물 123	A	화합물 I-2	A
화합물 42	A	화합물 124	A	화합물 I-11	A
화합물 43	B	화합물 125	A	화합물 I-16	A
화합물 44	B	화합물 126	A	화합물 I-17	A
화합물 46	A	화합물 127	A	화합물 I-19	A
화합물 55	C	화합물 128	A	화합물 I-23	A
화합물 62	A	화합물 129	A	화합물 I-24	A
화합물 66	A	화합물 131	A	화합물 I-25	A
화합물 67	A	화합물 132	A	화합물 I-26	A
화합물 71	A	화합물 133	A	화합물 I-27	A
화합물 78	A	화합물 134	A	화합물 I-28	A
화합물 79	A	화합물 135	A	화합물 I-29	A

화합물 81	A	화합물 136	A	화합물 I-30	A
화합물 83	A	화합물 137	A	화합물 I-31	A
화합물 84	A	화합물 138	A	화합물 I-32	A
화합물 101	A	화합물 139	A	화합물 I-52	A
화합물 102	A	화합물 140	A	화합물 I-53	A
화합물 103	A	화합물 141	A	화합물 I-54	A
화합물 104	A	화합물 142	A	화합물 I-55	A
화합물 105	A	화합물 143	A	화합물 I-56	A
화합물 106	A	화합물 144	A	화합물 I-57	A
화합물 107	A	화합물 145	A	화합물 I-58	B
화합물 108	A	화합물 147	A	화합물 I-59	A
화합물 109	A	화합물 148	A	화합물 I-60	B

[2321] 시험예 2: YAP/TEAD 리포터 유전자 억제 실험

[2322] 본 실시예는 YAP/TEAD 리포터 유전자를 포함하는 안정한 세포주 SF268-YAP-Luc에서 리포터 유전자의 신호를 사용하여 표적에 대한 화합물의 억제를 검출하였다.

[2323] 6개의 직렬연결된 YAP/TEAD 결합 부위와 기본 전사 프로모터를 포함하는 서열을 Promega 회사의 벡터 pGL4.76에 구축하였다. 구축된 리포터 유전자 벡터를 SF268 세포(NCI DCTD 종양/세포주 저장소)(tumor/cell line repository)에 형질감염시키고, 0.5 μg/ml 하이그로마이신으로 스크리닝하여 SF268-YAP-Luc 안정 균주를 수득하였다.

[2324] 96웰 플레이트에 SF268-YAP-Luc 세포를 웰당 3000개의 세포 밀도로 접종하고, 각 웰의 부피는 100μL이며(세포 배지 성분: RPMI1640(Gibco-A10491-01) +10% FBS(Gibco -10099-141C) + 1% 페니실린-스트렙토마이신(5,000U/mL, Gibco-15070-063)), 37℃, 5% 이산화탄소 인큐베이터에서 밤새 배양하였다.

[2325] 둘째날, 시험할 화합물을 3배 희석하고, 총 8개의 농도 구배를 설정하고, 소정 부피의 DMSO 또는 시험할 화합물을 각 웰에 가하고, 각 농도별로 2개 반복을 설정하고, DMSO의 최종 농도를 0.5% 이하로 제어하였다. 37℃, 5% 이산화탄소 인큐베이터에서 24일 동안 배양하였다. 세포 접종 및 화합물 처리를 위해 두 개의 동일한 평행 플레이트를 설정하였다.

[2326] 대조군과 처리군의 리포터 유전자 신호를 검출하기 위해 Renila-Glo 루시퍼라제 분석 시스템Luciferase assay system) 키트(Promega, E2720)를 사용하였다. 각 웰에 70ul Renila-Glo를 가하고 균일하게 혼합하고 실온에서 10분 동안 배양하였다. EnVision® 다중 라벨 플레이트 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 신호를 판독하였다.

[2327] CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay 키트(Promega, G7570)를 사용하여 대조군과 처리군의 세포 생존율을 검출하였다. 각 웰에 50ul CellTiter-Glo를 가하고 균일하게 혼합하고 실온에서 10분 동안 배양하였다. EnVision® 다중 라벨 플레이트 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 신호를 판독하였다.

[2328] 세포 생존율을 보정한 레닐라 루시퍼라제의 신호를 분석하고 리포터 유전자에 대한 화합물의 억제율을 계산하였다. 억제 백분율(%)은 다음 공식으로 계산된다.

[2329] 억제 백분율(%) = (1-(화합물 처리된 웰$Renila_{신호}$/DMSO 처리된 웰 $Renila_{신호}$)/(화합물 처리된 웰 $CTG_{신호}$/DMSO 처리된 웰 $CTG_{신호}$))×100

[2330] Graphpad Prism 소프트웨어를 사용하여 Renila 루시퍼라제 신호에 대한 화합물 억제 활성의 IC_{50} 값을 계산하였다.

[2331] YAP/TEAD 리포터 유전자의 발현을 억제하는 각 화합물의 활성은(IC_{50} 값의 A, B, C 및 D 등급으로 표시됨, 여기서 문자 A는 IC_{50}이 0.05μM 미만임을 나타내고, 문자 B는 IC_{50}이 0.05μM 내지 0.5μM 사이의 값임을 나타내고, 문자 C는 IC_{50}이 0.5μM 내지 5μM 사이의 값임을 나타내고, 문자 D는 IC_{50}이 5μM보다 큰 값임을 나타냄)은 표 2에 나타낸 바와 같다.

표 2

[2332]

YAP/TEAD 리포터 유전자 발현을 억제하는 각 화합물의 활성			
화합물 번호	활성	화합물 번호	활성
화합물 1	A	화합물 I-23	B
화합물 3	A	화합물 I-24	A
화합물 8	A	화합물 I-25	B
화합물 I-1	A	화합물 I-27	A
화합물 I-19	A		

[2333] 시험예 3: 세포증식 억제 실험

[2334] 본 실시예는 CellTiter-Glo 발광법에 의한 세포 생존율 검출 키트를 사용하여 세포 내 ATP를 정량화하여 측정하고 배양물 내의 생존 세포 수를 검출하였다.

[2335] 1단계: MSTO-211H(ATCC, CRL-2081™) 또는 NCI-H2052(ATCC, CRL-5915™) 세포를 웰당 1500개 세포의 밀도로 96웰 플레이트에 접종하고 각 웰의 부피는 100μL이며, 37℃, 5% 이산화탄소 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 사용한 배지는 RPMI1640 배지(GIBCO-A10491-01)+10% FBS(GIBCO-10099141C)+1% 페니실린/스트렙토마이신(Pen/Strep)(GIBCO-15070-063)였다.

[2336] 2단계: 세포를 시험할 화합물로 처리하였다. 시험할 화합물을 3배 희석하고, 총 9개의 농도 구배를 설정하고, 소정 부피의 DMSO 또는 시험할 화합물을 각 웰에 가하고, 각 농도별로 2개 반복을 설정하고, DMSO의 최종 농도를 0.5% 이하로 제어하였다. 37℃, 5% 이산화탄소 인큐베이터에서 96시간 동안 배양하였다.

[2337] 3단계: CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay 키트(Promega, G7570)를 사용하여 대조군과 처리군의 세포 생존율을 검출하였다. 각 웰에 50ul CellTiter-Glo를 가하고 균일하게 혼합하고 실온에서 10분 동안 배양하였다. EnVision® 다중 라벨 플레이트 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 신호를 판독하였다.

[2338] 억제 백분율(%)은 하기 공식을 통해 계산된다.

[2339] 억제 백분율(%) = (1-화합물 처리된 웰 $CTG_{신호}$/DMSO 처리된 웰 $CTG_{신호}$)×100

[2340] Graphpad Prism 소프트웨어를 사용하여 세포 증식 생존력의 CTG 신호를 억제하는 화합물의 IC_{50} 값을 계산하였다.

[2341] MSTO-211H 세포 증식에 대한 각 화합물의 억제 활성(IC_{50} 값의 등급은 A, B, C 및 D로 표시됨, 여기서 문자 A는 IC_{50}이 0.2μM 미만임을 나타내고, 문자 B는 IC_{50}이 0.2μM 내지 0.5μM 사이의 값임을 나타내고, 문자 C는 IC_{50}이 0.5μM 내지 5μM 사이의 값임을 나타내고, 문자 D는 IC_{50}이 5μM보다 큰 값임을 나타냄)은 표 3에 나타낸 바와 같다.

표 3

[2342]

MSTO-211H 세포 증식에 대한 각 화합물의 억제 활성					
화합물 번호	활성	화합물 번호	활성	화합물 번호	활성
화합물 1	A	화합물 109	A	화합물 144	A
화합물 2	B	화합물 110	B	화합물 147	A
화합물 3	A	화합물 111	A	화합물 148	A
화합물 4	A	화합물 112	B	화합물 149	A
화합물 5	A	화합물 114	C	화합물 150	A
화합물 6	A	화합물 115	C	화합물 151	A
화합물 7	B	화합물 116	A	화합물 152	A
화합물 8	A	화합물 118	A	화합물 153	A
화합물 9	A	화합물 119	B	화합물 154	A
화합물 10	A	화합물 120	A	화합물 155	A
화합물 39	A	화합물 121	B	화합물 156	A
화합물 41	A	화합물 122	A	화합물 157	A
화합물 42	C	화합물 123	B	화합물 158	A

화합물 44	D	화합물 124	A	화합물 159	A
화합물 46	A	화합물 125	A	화합물 160	A
화합물 62	A	화합물 126	A	화합물 I-1	A
화합물 66	B	화합물 127	B	화합물 I-14	A
화합물 67	B	화합물 128	A	화합물 I-16	A
화합물 71	B	화합물 129	B	화합물 I-17	A
화합물 78	A	화합물 131	A	화합물 I-18	B
화합물 79	B	화합물 132	A	화합물 I-21	A
화합물 81	A	화합물 133	A	화합물 I-23	A
화합물 83	A	화합물 134	C	화합물 I-24	A
화합물 84	B	화합물 135	A	화합물 I-25	B
화합물 101	A	화합물 136	A	화합물 I-27	B
화합물 102	A	화합물 137	A	화합물 I-28	A
화합물 103	C	화합물 138	A	화합물 I-29	B
화합물 104	B	화합물 139	A	화합물 I-30	B
화합물 105	A	화합물 140	A		
화합물 106	B	화합물 141	A		
화합물 107	A	화합물 142	A		
화합물 108	C	화합물 143	A		

[2343] 시험예 4: 화합물의 약동학 실험

[2344] 본 발명의 화합물에 대해 약동학 측정을 수행하였다. 구체적으로, 본 개시의 화합물의 약동학 매개변수를 측정하기 위해 하기 방법을 사용하였다.

[2345] 본 연구에서는 건강한 수컷 성체 마우스를 사용했으며, 각 군의 동물에게 5 내지 100mg/Kg로 단일 위내 투여를 실시하였다. 투여 전 10시간부터 투여 후 4시간까지 금식을 유지하였다. 투여 후, 상이한 시점에서 채혈하고 화합물의 혈장 함량을 측정하였다(LC-MS/MS 사용). 전문 소프트웨어(WinNonlin)를 사용하여 혈장 농도-시간 관계를 분석하고 화합물의 약동학 매개변수를 계산하였다. 본 개시의 화합물은 우수한 약동학 특성을 갖는다.

[2346] 본 개시에 언급된 모든 문서는 각각의 개별 문서가 개별적으로 참조로 포함된 것처럼 전체가 본문에 참조로 포함된다. 상기 내용은 본 개시의 바람직한 실시 형태를 상세히 설명하지만, 본 개시는 위에서 언급한 실시 형태의 특정 세부 사항에 한정되지 않는다. 본 개시의 기술사상 범위 내에서 본 개시의 기술적 해결수단은 다양하고 간단한 변형이 가능하며 이러한 단순한 변형은 모두 본 개시의 보호범위에 속한다.

[2347] 또한 전술한 구체적인 실시 형태에 설명된 구체적인 기술적 특징은 모순되지 않는 한 임의의 적절한 방식으로 결합될 수 있다는 점에 유의하여야 한다. 불필요한 반복을 피하기 위해, 본 개시에서는 가능한 다양한 조합에 대해 더 이상 설명하지 않는다. 또한, 본 개시의 각 다양한 실시 형태들은 임의로 조합될 수 있으며, 본 개시의 요지를 위배하지 않는 한 본 개시의 개시 내용으로 간주되어야 한다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.