



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월30일

(11) 등록번호 10-2403287

(24) 등록일자 2022년05월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) *A61K 31/4965*
 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61K 31/5383* (2006.01)
C07D 213/42 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2019-7006993
 (22) 출원일자(국제) 2017년08월09일
 심사청구일자 2020년04월07일
 (85) 번역문제출일자 2019년03월08일
 (65) 공개번호 10-2019-0038627
 (43) 공개일자 2019년04월08일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2017/028928
 (87) 국제공개번호 WO 2018/030466
 국제공개일자 2018년02월15일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2016-158038 2016년08월10일 일본(JP)
 JP-P-2017-016275 2017년01월31일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 CN105732614 A*
 JP2012530099 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
 일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
 (72) 발명자
 후지모토 준
 일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2초
 메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이
 샤 나이
 리우 신
 중국 200040 상하이 웨스트 난징 로드 넘버 1717
 위락 스퀘어 29층 다케다 차이나 홀딩스 컴퍼니
 리미티드 씨/오
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인코리아나

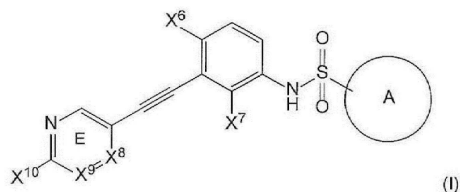
전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 강신진

(54) 발명의 명칭 **헤테로고리 화합물**

(57) 요약

GCN2 억제 작용을 가질 수 있고, 암 등의 GCN2 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대되는 헤테로고리 화합물이 제공된다. 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물:



여기에서, 각각의 기호는 본 명세서에 기재된 바와 같거나, 이들의 염이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4375 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
A61K 31/4406 (2013.01)
A61K 31/4965 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 31/505 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
A61K 31/5383 (2013.01)
C07D 213/42 (2013.01)

(72) 발명자

구라사와 오사무

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26반치노 1 액셀리드 드러그 디스커버리 파트너스
 가부시키키가이샤 나이

다카기 테루후미

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26반치노 1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나
 이

캐리 더글라스 로버트

일본 도쿄도 다이토쿠 야나카 5노 4노 17

반노 히로시

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26반치노 1 액셀리드 드러그 디스커버리 파트너스
 가부시키키가이샤 나이

아사노 야스토미

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26반치노 1 액셀리드 드러그 디스커버리 파트너스
 가부시키키가이샤 나이

고지마 다쿠토

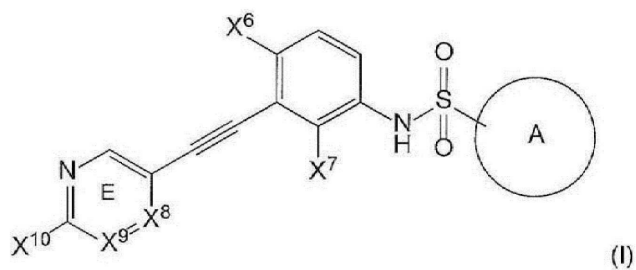
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메
 26반치노 1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나
 이

명세서

청구범위

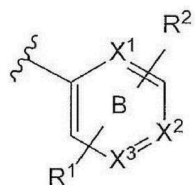
청구항 1

하기 화학식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그의 염:



여기에서

고리 A는 하기 화학식으로서,



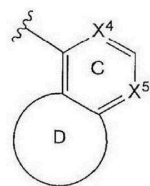
여기에서, 고리 B는 선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리이고;

X^1 , X^2 및 X^3 중 2개는 CH이고 나머지 하나는 CH 또는 질소 원자이고;

R^1 은 (1) 염소 원자 또는 브롬 원자, (2) 메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

R^2 는 치환기; 또는

고리 A는 하기 화학식으로서,



여기에서, 고리 C는 선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리이고;

고리 D는 선택적으로 추가 치환된 5- 내지 7-원 고리이고;

X^4 및 X^5 중 하나는 CH이고, 다른 하나는 CH 또는 질소 원자이며;

X^6 는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

X^7 은 할로겐 원자이고;

고리 E는 선택적으로 추가 치환된 질소 함유 6-원 방향족 고리이고;

X^8 은 CH 또는 질소 원자이고;

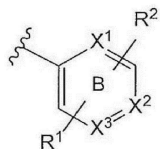
X^9 은 CH 또는 질소 원자이고;

X^{10} 은 수소 원자 또는 선택적으로 치환된 아미노기이거나,

X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 고리를 형성함.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A는 (1) 하기 화학식:



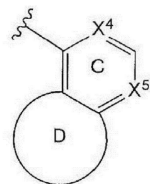
(여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (CH, CH, CH) 또는 (CH, CH, 질소 원자)이고;

R^1 은 (1) 염소 원자 또는 브롬 원자, (2) 메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

R^2 는 (1) 할로젠 원자, (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기, 또는 (5) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기이고;

고리 B는 (1) 할로젠 원자, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기 및 (3) C_{1-6} 알콕시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨); 또는

고리 A는 (2) 하기 화학식:



(여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (CH, CH)이고;

고리 C는 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 추가 치환되고;

고리 D는 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리이고;

고리 D는 (1) 할로젠 원자 및 (2) 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택 치환되고;

X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (CH, 질소 원자), (질소 원자, CH) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

고리 E는 (1) C_{1-6} 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

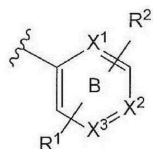
X^{10} 은 (1) 히드록시기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기, (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리, 및 (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리를 형성함)

인 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A는 (1) 하기 화학식:



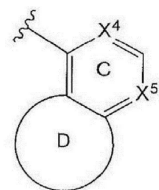
(여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (CH, CH, CH) 또는 (CH, CH, 질소 원자)이고;

R^1 은 (1) 염소 원자 또는 브롬 원자, (2) 메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

R^2 는 (1) 할로젠 원자, (2) 할로젠 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 (3) 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고;

고리 B는 (1) 할로젠 원자 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨); 또는

고리 A는 (2) 하기 화학식:



(여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (CH, CH)이고;

고리 C는 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 추가 치환되고;

고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리이고;

X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (CH, 질소 원자), (질소 원자, CH) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

고리 E는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

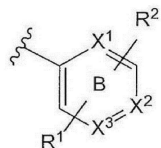
X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리를 형성함)

인 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 고리 A는 하기 화학식인 화합물 또는 그의 염.



여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (CH, CH, CH) 또는 (CH, CH, 질소 원자)이고;

R^1 은 (1) 염소 원자 또는 브롬 원자, (2) 메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

R^2 는 (1) 할로겐 원자, (2) 할로겐 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고;

고리 B는 (1) 할로겐 원자 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (CH, 질소 원자)이고;

고리 E는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임.

청구항 5

제1항에 있어서, N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드 또는 그의 염인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드 또는 그의 염인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드 또는 그의 염인, 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

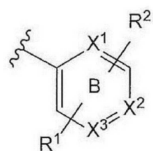
제1항에 따른 화합물 또는 그의 염을 포함하는 암 예방 또는 치료제인 의약.

청구항 9

암 예방 또는 치료에 사용되는 제1항에 따른 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 고리 A는 하기 화학식인 화합물 또는 그의 염.



여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (CH, CH, CH)이고;

R^1 은 (1) 염소 원자 또는 브롬 원자, (2) 메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

R^2 는 (1) 할로겐 원자, (2) 할로겐 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고;

고리 B는 (1) 할로겐 원자 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (CH, 질소 원자), (질소 원자, CH) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

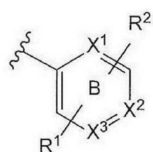
고리 E는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기, 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리를 형성함.

청구항 11

제1항에 있어서, 고리 A는 하기 화학식인 화합물 또는 그의 염.



여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (CH, CH, 질소 원자)이고;

R^1 은 (1) 염소 원자 또는 브롬 원자, (2) 메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

R^2 는 (1) 할로겐 원자, (2) 할로겐 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고;

고리 B는 (1) 할로겐 원자 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (CH, 질소 원자), (질소 원자, CH) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

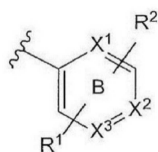
고리 E는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기, 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리를 형성함.

청구항 12

제1항에 있어서, 고리 A는 하기 화학식인 화합물 또는 그의 염.



여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (CH, CH, CH)이고;

R^1 은 (1) 염소 원자 또는 브롬 원자, (2) 메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

R^2 는 (1) 할로겐 원자, (2) 할로겐 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고;

고리 B는 (1) 할로겐 원자 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

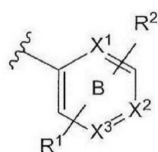
X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (CH, 질소 원자)이고;

고리 E는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임.

청구항 13

제1항에 있어서, 고리 A는 하기 화학식인 화합물 또는 그의 염.



여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (CH, CH, 질소 원자)이고;

R^1 은 (1) 염소 원자 또는 브롬 원자, (2) 메틸 또는 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로

치환된 히드록시기이고;

R^2 는 (1) 할로겐 원자, (2) 할로겐 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고;

고리 B는 (1) 할로겐 원자 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (CH, 질소 원자)이고;

고리 E는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임.

청구항 14

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 GCN2(General Control Nonderepressible 2) 억제 작용을 가질 수 있고, 암 등을 포함하는 GCN2 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대되는 헤테로고리 화합물, 그의 제조 방법 및 그 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 통합 스트레스 반응(ISR, Integrated Stress Response)은 세포가 저산소 상태 및 영양실조와 같은 스트레스 조건에 적응할 때 필수적인 역할을 한다(비특허문헌 1). ISR은 4 종류의 eIF2 α 키나아제(EIF2AK); HRI(Heme-Regulated Initiation factor 2 알파 키나아제), PKR(이중 가닥 RNA-활성화 단백질 키나아제), PERK(PKR-유사 소포체 키나아제), GCN2에 의해 조절된다. 이러한 EIF2AKs는 특정 스트레스 하에서 활성화되어 단백질 변형 개시 조절 인자, eIF2 α 를 인산화시킨다. GCN2는 아미노산 결핍, 자외선 조사 등에 의해 활성화되는 것으로 알려져 있다. GCN2에 의한 eIF2 α 의 인산화는 그 하류에서 ATF4(활성화 전사 인자 4)의 발현 및 아미노산 합성, 대사, 세포 사멸 등에 관여하는 것으로 여겨진다.

[0003] 종양 내 미세 환경에서는, 혈관 신생이 암세포의 비정상적인 증식 등과 함께 국소적으로 불충분해질 수 있다. 혈액학적 공급이 정체되면, 산소 또는 영양 결핍 상태가 유발된다. 암세포는 이러한 가혹한 환경을 극복함으로써 생존할 수 있는 능력을 보유함으로써 종양 성장을 지원한다.

[0004] GCN2/eIF2 α /ATF4 경로는 아미노산 결핍 상태 세포의 생존 및 증식에 중요한 역할을 할 수 있고 종양의 혈관 신생에 관여하는 것으로 제안되었다(비특허문헌 2, 3). 또한, GCN2는 정상 조직과 비교하여 특정 종양에서 높은 발현을 나타내는 것으로 보고되었다(비특허문헌 3).

[0005] GCN2를 억제하는 화합물로서, 특허문헌 1 내지 3 등에 기재된 화합물 등이 알려져 있다. 그러나, 항암 작용 및 GCN2 억제에 기인하는 다른 질병에 대한 예방 및 치료 효과의 구체적인 개시는 없다. 비특허문헌 4는 Raf 억제제를 개시하고, 특허문헌 4, 5 및 6은 피리미딜피롤로피리딘은 유도체이며 암 및 자가 면역 질환의 치료를 위한 스피로아미드 구조를 갖는 피리미딘 유도체 및 화합물을 개시한다. 현재까지, GCN2 억제 작용에 기초한 암 및 다른 질병의 치료제로서 개시된 화합물은 없다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: WO 2013/110309
 (특허문헌 0002) 특허문헌 2: WO 2014/135244
 (특허문헌 0003) 특허문헌 3: WO 2014/135245
 (특허문헌 0004) 특허문헌 4: WO 2006/082371
 (특허문헌 0005) 특허문헌 5: WO 2010/145998
 (특허문헌 0006) 특허문헌 6: CN105732614

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Wek et al., Biochem. Soc. Trans. (2006), 34(Pt1):7-11
 (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: Wang et al., Neoplasia, Aug 2013, Vol. 15, No.8, pp.989-997
 (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: Ye et al., The EMBO Journal (2010), 29, No. 12, 2082-2096
 (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: Li et al., ACS Med. Chem. Lett. (2015), 6, 543-547

발명의 내용

해결하려는 과제

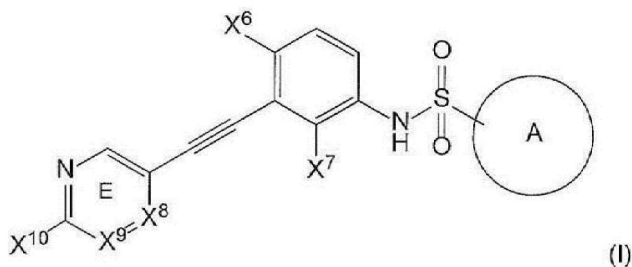
- [0008] 본 발명의 목적은 GCN2 저해 작용을 가질 수 있고, 암 등의 GCN2 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대되는 헤테로고리 화합물 및 이를 함유하는 의약을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명자들은 전술한 과제를 해결하기 위해 예의 검토한 결과, 다음의 화학식 (I)로 표현되는 화합물이 우수한 GCN2 저해 작용을 나타낼 수 있음을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

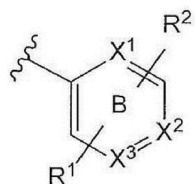
- [0010] 따라서, 본 발명은 다음 내용을 제공한다.

- [0011] [1] 화학식 (I)로 표현되는 화합물 또는 그의 염(본 명세서에서 때때로 "화합물 (I)"로 약칭됨):



- [0012]
 [0013] 여기에서,

- [0014] 고리 A는 다음의 화학식:

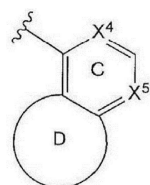


[0015]

[0016] (여기에서, 고리 B는 선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리이고;

[0017] X^1 , X^2 및 X^3 중 2개는 탄소 원자이고 나머지 하나는 탄소 원자 또는 질소 원자이고; R^1 은 할로겐 원자, 선택적으로 할로겐화된 메틸, 또는 선택적으로 할로겐화된 메틸로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0018] R^2 는 치환기임), 또는 다음의 화학식:



[0019]

[0020] (여기에서, 고리 C는 선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리이고;

[0021] 고리 D는 선택적으로 추가 치환된 5- 내지 7-원 고리이고;

[0022] X^4 및 X^5 중 하나는 탄소 원자이고, 다른 하나는 탄소 원자 또는 질소 원자이며;

[0023] X^6 는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

[0024] X^7 은 할로겐 원자이고;

[0025] 고리 E는 선택적으로 추가 치환된 질소 함유 6-원 방향족 고리이고;

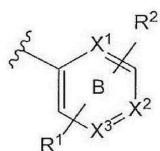
[0026] X^8 은 탄소 원자 또는 질소 원자이고;

[0027] X^9 은 탄소 원자 또는 질소 원자이고;

[0028] X^{10} 은 수소 원자 또는 선택적으로 치환된 아미노기이거나,

[0029] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 선택적으로 치환된 고리임)이다.

[0030] [2] 고리 A는 다음의 화학식:



[0031]

[0032] (여기에서, 고리 B는 선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리이고;

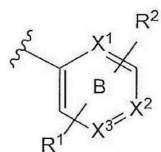
[0033] X^1 , X^2 및 X^3 중 2개는 탄소 원자이고 나머지 하나는 탄소 원자 또는 질소 원자이고;

[0034] R^1 은 할로겐 원자, 선택적으로 할로겐화된 메틸, 또는 선택적으로 할로겐화된 메틸로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

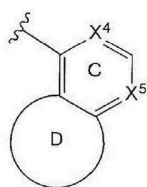
[0035] R^2 는 치환기이고;

[0036] X^6 는 수소 원자 또는 할로겐 원자이고;

- [0037] X^7 은 할로겐 원자이고;
- [0038] 고리 E는 선택적으로 추가 치환된 질소 함유 6-원 방향족 고리이고;
- [0039] X^8 은 탄소 원자 또는 질소 원자이고;
- [0040] X^9 은 탄소 원자 또는 질소 원자이고;
- [0041] X^{10} 은 수소 원자 또는 선택적으로 치환된 아미노기임)
- [0042] 인 [1]의 화합물 또는 그의 염.
- [0043] [3] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



- [0044]
- [0045] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;
- [0046] R^1 은 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;
- [0047] R^2 는 (1) 할로겐 원자, (2) 시아노기, (3) 할로겐 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (4) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기, 또는 (5) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기이고;
- [0048] 고리 B는 (1) 할로겐 원자, (2) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기 및 (3) C_{1-6} 알콕시기임), 또는 (2) 다음의 화학식:



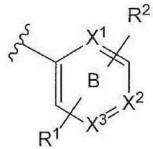
- [0049]
- [0050] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;
- [0051] 고리 C는 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 추가 치환되고;
- [0052] 고리 D는 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리이고;
- [0053] 고리 D는 (1) 할로겐 원자 및 (2) 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택 치환되고;
- [0054] X^6 은 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;
- [0055] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;
- [0056] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;
- [0057] 고리 E는 (1) C_{1-6} 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;
- [0058] X^{10} 은 (1) 히드록시기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으

로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기, (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기, 및 (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0059] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리를 형성함)

[0060] 인 [1]의 화합물 또는 그의 염.

[0061] [4] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



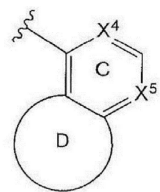
[0062]

[0063] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0064] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0065] R^2 는 (1) 할로젠 원자, (2) 할로젠 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 (3) 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고;

[0066] 고리 B는 (1) 할로젠 원자 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0067]

[0068] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0069] 고리 C는 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 추가 치환되고;

[0070] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리이고;

[0071] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0072] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0073] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

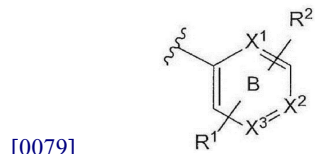
[0074] 고리 E는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0075] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0076] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리를 형성함)

[0077] 인 [1]의 화합물 또는 그의 염.

[0078] [5] 고리 A는 다음의 화학식,



[0080] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0081] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0082] R^2 는 (1) 할로젠 원자, (2) 할로젠 원자 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, 또는 (3) 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기이고;

[0083] 고리 B는 (1) 할로젠 원자 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0084] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0085] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0086] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0087] 고리 E는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0088] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기, (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)

[0089] 인 [1]의 화합물 또는 그의 염.

[0090] [6] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드 또는 그의 염.

[0091] [7] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드 또는 그의 염.

[0092] [8] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드 또는 그의 염.

[0093] [9] [1]의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 의약.

[0094] [10] 암 예방 또는 치료제인 [9]의 의약.

[0095] [11] GCN2 억제제인 [9]의 의약.

[0096] [12] [1]의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 GCN2를 억제하는 방법.

[0097] [13] [1]의 화합물 또는 그의 염의 유효량을 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 암 예방 또는 치료 방법.

[0098] [14] 암 예방 또는 치료제의 제조를 위한 [1]의 화합물 또는 그의 염의 용도.

[0099] [15] 암 예방 또는 치료에 사용되는 [1]의 화합물 또는 그의 염.

발명의 효과

[0100] 본 발명에 따르면, GCN2 억제 작용을 가질 수 있고, 암 등의 GCN2 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대되는 헤테로고리 화합물 및 이를 함유하는 의약이 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0101] 본 명세서에서 사용된 각각의 치환기의 정의는 다음에서 상세히 설명된다. 별도의 기술이 없는 한, 각각의 치환체는 아래에 정의된 바와 같다.

[0102] 본 명세서에서, "할로젠 원자"의 예는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0103] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알킬기"의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸 부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다.

[0104] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬기"의 예는 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 선택적으로 가진 C_{1-6} 알킬기를 포함한다. 이들의 구체적인 예는 메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2-브로모에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 테트라플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 프로필, 2,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4,4-트리플루오로부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, 헥실 및 6,6,6-트리플루오로헥실을 포함한다.

[0105] 본 명세서에서, " C_{2-6} 알케닐기"의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐 및 5-헥세닐을 포함한다.

[0106] 본 명세서에서 " C_{2-6} 알키닐기"의 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐 및 4-메틸-2-펜티닐을 포함한다.

[0107] 본 명세서에서, " C_{3-10} 시클로알킬기"의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[3.2.1]옥틸 및 아다만틸을 포함한다.

[0108] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{3-10} 시클로알킬기"의 예는 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 선택적으로 가진 C_{3-10} 시클로알킬기를 포함한다. 이들의 구체적인 예는, 시클로프로필, 2,2-디플루오로시클로프로필, 2,3-디플루오로시클로프로필, 시클로부틸, 디플루오로시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다.

[0109] 본 명세서에서, " C_{3-10} 시클로알케닐기"의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다.

[0110] 본 명세서에서, " C_{6-14} 아릴기"의 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트릴, 2-안트릴 및 9-안트릴을 포함한다.

[0111] 본 명세서에서, " C_{7-16} 아라킬기"의 예는 벤질, 펜에틸, 나프틸메틸 및 페닐프로필을 포함한다.

[0112] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알콕시기"의 예는 메톡시, 이톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0113] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시기"의 예는 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 선택적으로 가진 C_{1-6} 알콕시를 포함한다. 이들의 구체적인 예는 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 4,4,4-트리플루오로부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0114] 본 명세서에서, " C_{3-10} 시클로알킬옥시기"의 예는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥

실옥시, 시클로헥틸옥시 및 시클로옥틸옥시를 포함한다.

- [0115] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알킬티오기"의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오를 포함한다.
- [0116] 본 명세서에서, "선택적으로 할로젠화된 C_{1-6} 알킬티오기"의 예는 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 선택적으로 가진 C_{1-6} 알킬티오기를 포함한다. 이들의 구체적인 예는 메틸티오, 디플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 4,4,4-트리플루오로부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오를 포함한다.
- [0117] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알킬-카보닐기"의 예는 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 2-메틸프로파노일, 펜타노일, 3-메틸부타노일, 2-메틸부타노일, 2,2-디메틸프로파노일, 헥사노일 및 헵타노일을 포함한다.
- [0118] 본 명세서에서, "선택적으로 할로젠화된 C_{1-6} 알킬-카보닐기"의 예는 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 선택적으로 가진 C_{1-6} 알킬-카보닐기를 포함한다. 이들의 구체적인 예는 아세틸, 클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일 및 헥사노일을 포함한다.
- [0119] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알콕시-카보닐기"의 예는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, 이소부톡시카보닐, sec-부톡시카보닐, tert-부톡시카보닐, 펜틸옥시카보닐 및 헥실옥시카보닐을 포함한다.
- [0120] 본 명세서에서, " C_{6-14} 아릴-카보닐기"의 예는 벤조일, 1-나프토일 및 2-나프토일을 포함한다.
- [0121] 본 명세서에서, " C_{7-16} 아랄킬-카보닐기"의 예는 페닐아세틸 및 페닐프로피오닐을 포함한다.
- [0122] 본 명세서에서, "5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐기"의 예는 니코티노일, 이소니코티노일, 테노일 및 푸로일을 포함한다.
- [0123] 본 명세서에서, "3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐기"의 예는 모르폴리닐카보닐, 피페리디닐카보닐 및 피롤리디닐카보닐을 포함한다.
- [0124] 본 명세서에서, "모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기"의 예는 메틸카바모일, 에틸카바모일, 디메틸카바모일, 디에틸카바모일 및 N-에틸-N-메틸카바모일을 포함한다.
- [0125] 본 명세서에서, "모노- 또는 디- C_{7-16} 아랄킬-카바모일기"의 예는 벤질카바모일 및 펜에틸을 포함한다.
- [0126] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알킬술폰닐기"의 예는 메틸술폰닐, 에틸술폰닐, 프로필술폰닐, 이소프로필술폰닐, 부틸술폰닐, sec-부틸술폰닐 및 tert-부틸술폰닐을 포함한다.
- [0127] 본 명세서에서, "선택적으로 할로젠화된 C_{1-6} 알킬술폰닐기"의 예는 1 내지 7개, 바람직하게는 1 내지 5개의 할로젠 원자를 선택적으로 가진 C_{1-6} 알킬술폰닐기를 포함한다. 이들의 구체적인 예는 메틸술폰닐, 디플루오로메틸술폰닐, 트리플루오로메틸술폰닐, 에틸술폰닐, 프로필술폰닐, 이소프로필술폰닐, 부틸술폰닐, 4,4,4-트리플루오로부틸술폰닐, 펜틸술폰닐 및 헥실술폰닐을 포함한다.
- [0128] 본 명세서에서, " C_{6-14} 아릴술폰닐기"의 예는 페닐술폰닐, 1-나프틸술폰닐 및 2-나프틸술폰닐을 포함한다.
- [0129] 본 명세서에서, "치환기"의 예는 할로젠 원자, 시아노기, 니트로기, 선택적으로 치환된 탄화수소기, 선택적으로 치환된 헤테로시클릭기, 아실기, 선택적으로 치환된 아미노기, 선택적으로 치환된 카바모일기, 선택적으로 치환된 티오카바모일기, 선택적으로 치환된 술폰카모일기, 선택적으로 치환된 히드록시기, 선택적으로 치환된 술폰닐(SH)기 및 선택적으로 치환된 실릴기를 포함한다.
- [0130] 본 명세서에서, "탄화수소기"("선택적으로 치환된 탄화수소기"의 "탄화수소기"를 포함함)의 예는 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{3-10} 시클로알케닐기, C_{6-14} 아릴기 및 C_{7-16} 아랄킬기를 포함한다.
- [0131] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 탄화수소기"의 예는 다음의 치환기 군 A로부터 선택되는 치환기(들)를 선택

적으로 가진 탄화수소기를 포함한다.

- [0132] [치환기 군 A]
- [0133] (1) 할로겐 원자,
- [0134] (2) 니트로기,
- [0135] (3) 시아노기,
- [0136] (4) 옥소기,
- [0137] (5) 히드록시기,
- [0138] (6) 선택적으로 할로젠화된 C_{1-6} 알콕시기,
- [0139] (7) C_{6-14} 아릴옥시기(예를 들어, 페녹시, 나프톡시),
- [0140] (8) C_{7-16} 아랄킬옥시기(예를 들어, 벤질옥시),
- [0141] (9) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴옥시기(예를 들어, 피리딜옥시),
- [0142] (10) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴옥시기(예를 들어, 모르폴리닐옥시, 피페리디닐옥시),
- [0143] (11) C_{1-6} 알킬-카보닐옥시기(예를 들어, 아세톡시, 프로파노일옥시),
- [0144] (12) C_{6-14} 아릴-카보닐옥시기(예를 들어, 벤조일옥시, 1-나프토일옥시, 2-나프토일옥시),
- [0145] (13) C_{1-6} 알콕시-카보닐옥시기(예를 들어, 메톡시카보닐옥시, 에톡시카보닐옥시, 프로폭시카보닐옥시, 부톡시카보닐옥시),
- [0146] (14) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일옥시기(예를 들어, 메틸카바모일옥시, 에틸카바모일옥시, 디메틸카바모일옥시, 디에틸카바모일옥시),
- [0147] (15) C_{6-14} 아릴-카바모일옥시기(예를 들어, 페닐카바모일옥시, 나프틸카바모일옥시),
- [0148] (16) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐옥시기(예를 들어, 니코티노일옥시),
- [0149] (17) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐옥시기(예를 들어, 모르폴리닐카보닐옥시, 피페리디닐카보닐옥시),
- [0150] (18) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬술폰옥시기(예를 들어, 메틸술폰옥시, 트리플루오로메틸술폰옥시),
- [0151] (19) C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 알킬술폰옥시기(예를 들어, 페닐술폰옥시, 톨루엔술폰옥시),
- [0152] (20) 선택적으로 할로젠화된 C_{1-6} 알킬티오기,
- [0153] (21) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기,
- [0154] (22) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릭기,
- [0155] (23) 포르밀기,
- [0156] (24) 카복시기,
- [0157] (25) 선택적으로 할로젠화된 C_{1-6} 알킬-카보닐기,
- [0158] (26) C_{6-14} 아릴-카보닐기,
- [0159] (27) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐기,
- [0160] (28) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐기,
- [0161] (29) C_{1-6} 알콕시-카보닐기,

- [0162] (30) C₆₋₁₄ 아릴옥시-카보닐기(예를 들어, 페닐옥시카보닐, 1-나프틸옥시카보닐, 2-나프틸옥시카보닐),
- [0163] (31) C₇₋₁₆ 아랄킬옥시-카보닐기(예를 들어, 벤질옥시카보닐, 펜에틸옥시카보닐),
- [0164] (32) 카바모일기,
- [0165] (33) 티오카바모일기,
- [0166] (34) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기,
- [0167] (35) C₆₋₁₄ 아릴-카바모일기(예를 들어, 페닐카바모일),
- [0168] (36) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카바모일기(예를 들어, 피리딜카바모일, 티에닐카바모일),
- [0169] (37) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카바모일기(예를 들어, 모르폴리닐카바모일, 피페리디닐카바모일),
- [0170] (38) 선택적으로 할로젠화된 C₁₋₆ 알킬술폰닐기,
- [0171] (39) C₆₋₁₄ 아릴술폰닐기,
- [0172] (40) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술폰닐(예를 들어, 피리딜술폰닐, 티에닐술폰닐),
- [0173] (41) 선택적으로 할로젠화된 C₁₋₆ 알킬술폰닐기,
- [0174] (42) C₆₋₁₄ 아릴술폰닐(예를 들어, 페닐술폰닐, 1-나프틸술폰닐, 2-나프틸술폰닐),
- [0175] (43) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술폰닐(예를 들어, 피리딜술폰닐, 티에닐술폰닐),
- [0176] (44) 아미노기,
- [0177] (45) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노),
- [0178] (46) 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴아미노기(예를 들어, 페닐아미노),
- [0179] (47) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴아미노기(예를 들어, 피리딜아미노),
- [0180] (48) C₇₋₁₆ 아랄킬아미노기(예를 들어 벤질아미노),
- [0181] (49) 포르밀아미노기,
- [0182] (50) C₁₋₆ 알킬-카보닐아미노기(예를 들어, 아세틸아미노, 프로파노일아미노, 부타노일아미노),
- [0183] (51) (C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬-카보닐) 아미노기(예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노),
- [0184] (52) C₆₋₁₄ 아릴-카보닐아미노기(예를 들어, 페닐카보닐아미노, 나프틸카보닐아미노),
- [0185] (53) C₁₋₆ 알콕시-카보닐아미노기(예를 들어, 메톡시카보닐아미노, 에톡시카보닐아미노, 프로톡시카보닐아미노, 부톡시카보닐아미노, tert-부톡시카보닐아미노),
- [0186] (54) C₇₋₁₆ 아랄킬옥시-카보닐아미노기(예를 들어 벤질옥시카보닐아미노),
- [0187] (55) C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기(예를 들어, 메틸술폰닐아미노, 에틸술폰닐아미노),
- [0188] (56) C₁₋₆ 알킬기로 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 알킬술폰닐아미노기(예를 들어, 페닐술폰닐아미노, 톨루엔술폰닐아미노),
- [0189] (57) 선택적으로 할로젠화된 C₁₋₆ 알킬기,
- [0190] (58) C₂₋₆ 알케닐기,

- [0191] (59) C_{2-6} 알킬닐기,
- [0192] (60) C_{3-10} 시클로알킬닐기,
- [0193] (61) C_{3-10} 시클로알케닐기 및
- [0194] (62) C_{6-14} 아릴기.
- [0195] "선택적으로 치환된 탄화수소기"에서의 전술한 치환기의 수는, 예를 들면 1 내지 5개, 바람직하게는 1 내지 3개이다. 치환기의 수가 2개 또는 그 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0196] 본 명세서에서, "헤테로고리기"("선택적으로 치환된 헤테로고리기"의 "헤테로고리기"를 포함함)의 예는, (i) 방향족 헤테로고리기, (ii) 비방향족 헤테로고리기, 및 (iii) 탄소 원자 이외의 고리 구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 각각 함유하는 7- 내지 10-원 가교 헤테로고리기를 포함한다.
- [0197] 본 명세서에서, "방향족 헤테로고리기"("5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기"를 포함함)의 예는, 탄소 원자 이외의 고리 구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 14-원(바람직하게는, 5- 내지 10-원) 방향족 헤테로고리기를 포함한다.
- [0198] "방향족 헤테로고리기"의 바람직한 예는, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 등과 같은 5- 또는 6-원 단환 방향족 헤테로고리기; 및, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다조피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피리디닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 이미다조피라지닐, 이미다조피리미디닐, 티에노피리미디닐, 푸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 피라졸로트리아지닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 페녹사티닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 카바졸릴, b-카보닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 등과 같은 8- 내지 14-원 축합 다환(바람직하게는, 2환 또는 3환) 방향족 헤테로고리기를 포함한다.
- [0199] 본 명세서에서, "비방향족 헤테로고리기"("3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기"를 포함함)의 예는, 탄소 원자 이외의 고리 구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 3- 내지 14-원(바람직하게는, 4- 내지 10-원) 비방향족 헤테로고리기를 포함한다.
- [0200] "비방향족 헤테로고리기"의 바람직한 예는, 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로이소티아졸릴, 테트라히드로옥사졸릴, 테트라히드로이소옥사졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리디닐, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로피리다지닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 아제파닐, 디아제파닐, 아제피닐, 옥세파닐, 아조카닐, 디아조카닐 등과 같은 3- 내지 8-원 단환 비방향족 헤테로고리기; 및, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조이미다졸릴, 디히드로벤조옥사졸릴, 디히드로벤조티아졸릴, 디히드로벤조이소티아졸릴, 디히드로나프토[2,3-b]티에닐, 테트라히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 4H-퀴놀리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 테트라히드로벤조아제피닐, 테트라히드로퀴녹살리닐, 테트라히드로페난트리디닐, 헥사히드로페노티아지닐, 헥사히드로페녹사지닐, 테트라히드로프탈아지닐, 테트라히드로나프틸리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 테트라히드로신놀리닐, 테트라히드로카바졸릴, 테트라히드로-b-카보닐, 테트라히드로아크리디닐, 테트라히드로페나지닐, 테트라히드로티옥산테닐, 옥타히드로이소퀴놀릴 등과 같은 9- 내지 14-원 축합 다환(바람직하게는, 2환 또는 3환) 비방향족 헤테로고리기를 포함한다.
- [0201] 본 명세서에서, "7- 내지 10-원 가교 헤테로고리기"의 바람직한 예는, 퀴누클리디닐 및 7-아자비시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다.
- [0202] 본 명세서에서, "질소-함유 헤테로고리기"의 예는, 고리 구성 원자로서 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 "헤테로고리기"를 포함한다.

- [0203] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 헥테로고리기"의 예는 앞서 기술한 치환기 군 A로부터 선택되는 치환기(들)를 선택적으로 가진 헥테로고리기를 포함한다.
- [0204] "선택적으로 치환된 헥테로고리기"에서의 치환기의 수는, 예를 들면 1 내지 3개이다. 치환기의 수가 2개 또는 그 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0205] 본 명세서에서, "아실기"의 예는, 각각 "할로젠 원자, 선택적으로 할로젠화된 C₁₋₆ 알콕시기, 히드록시기, 니트로기, 시아노기, 아미노기 및 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 각각 선택적으로 가진 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₃₋₁₀ 시클로알케닐기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아랄킬기, 5- 내지 14-원 방향족 헥테로고리기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헥테로고리기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기"를 선택적으로 가진 포르밀기, 카복시기, 카바모일기, 티오카바모일기, 술피노기, 술포기, 술파모일기 및 포스포노기를 포함한다.
- [0206] "아실기"의 예는 또한 탄화수소-술포닐기, 헥테로시클릴술포닐기, 탄화수소-술피닐기 및 헥테로시클릴술피닐기를 포함한다.
- [0207] 여기에서, 탄화수소-술포닐기는 탄화수소기-결합 술포닐기를 의미하고, 헥테로시클릴술포닐기는 헥테로시클릭기-결합 술포닐기를 의미하고, 탄화수소-술피닐기는 탄화수소기-결합 술피닐기를 의미하며, 헥테로시클릴술피닐기는 헥테로고리기-결합 술피닐기를 의미한다.
- [0208] "아실기"의 바람직한 예는, 포르밀기, 카복시기, C₁₋₆ 알킬-카보닐기, C₂₋₆ 알케닐-카보닐기(예를 들어, 크로토노일), C₃₋₁₀ 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로부탄카보닐, 시클로펜탄카보닐, 시클로헥산카보닐, 시클로헵탄카보닐), C₃₋₁₀ 시클로알케닐-카보닐기(예를 들어, 2-시클로헥산카보닐), C₆₋₁₄ 아릴-카보닐기, C₇₋₁₆ 아랄킬-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헥테로시클릴카보닐기, 3- 내지 14-원 비방향족 헥테로시클릴카보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐기, C₆₋₁₄ 아릴옥시-카보닐기(예를 들어, 페닐옥시카보닐, 나프틸옥시카보닐), C₇₋₁₆ 아랄킬옥시-카보닐기(예를 들어, 벤질옥시카보닐, 펜에틸옥시카보닐), 카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기, 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-카바모일기(예를 들어, 디알릴카바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-카바모일(예를 들어, 시클로프로필카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카바모일기(예를 들어, 페닐카바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일기, 5- 내지 14-원 방향족 헥테로시클릴카바모일기(예를 들어, 피리딜카바모일), 티오카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-티오카바모일기(예를 들어, 메틸티오카바모일, N-에틸-N-메틸티오카바모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-티오카바모일기(예를 들어, 디알릴티오카바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-티오카바모일기(예를 들어, 시클로프로필티오카바모일, 시클로헥실티오카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-티오카바모일기(예를 들어, 페닐티오카바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-티오카바모일기(예를 들어, 벤질티오카바모일, 펜에틸티오카바모일), 5- 내지 14-원 방향족 헥테로시클릴티오카바모일기(예를 들어, 피리딜티오카바모일), 술피노기, C₁₋₆ 알킬술피닐기(예를 들어, 메틸술피닐, 에틸술피닐), 술포기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, C₆₋₁₄ 아릴술포닐기, 포스포노기, 및 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬포스포노기(예를 들어, 디메틸포스포노, 디에틸포스포노, 디이소프로필포스포노, 디부틸포스포노)를 포함한다.
- [0209] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 아미노기"의 예는, "치환기 군 A로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 각각 선택적으로 가진 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아랄킬기, C₁₋₆ 알킬-카보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐기, C₇₋₁₆ 아랄킬-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헥테로시클릴카보닐기, 3- 내지 14-원 비방향족 헥테로시클릴카보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헥테로고리기, 카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기, 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, 및 C₆₋₁₄ 아릴술포닐기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기"를 선택적으로 가진 아미노기를 포함한다.
- [0210] 선택적으로 치환된 아미노기의 바람직한 예는, 아미노기, 모노- 또는 디-(선택적으로 할로젠화된 C₁₋₆ 알킬)아미노기(예를 들어, 메틸아미노, 트리플루오로메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노, 디부틸아미노), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐아미노기(예를 들어, 디알릴아미노), 모노- 또는 디-C₃₋

¹⁰ 시클로알킬아미노기(예를 들어, 시클로프로필아미노, 시클로헥실아미노), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴아미노기(예를 들어, 페닐아미노), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬아미노기(예를 들어, 벤질아미노, 디벤질아미노), 모노- 또는 디-(선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬)-카보닐아미노기(예를 들어, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카보닐아미노기(예를 들어, 벤조일아미노), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카보닐아미노기(예를 들어, 벤질카보닐아미노), 모노- 또는 디-5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐아미노기(예를 들어, 니코티노일아미노, 이소니코티노일아미노), 모노- 또는 디-3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐아미노기(예를 들어, 피페리딘카보닐아미노), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알콕시-카보닐아미노기(예를 들어, tert-부톡시카보닐아미노), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴아미노기(예를 들어, 피리딜아미노), 카바모일아미노기, (모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일)아미노기(예를 들어, 메틸카바모일아미노), (모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일)아미노기(예를 들어, 벤질카바모일아미노), C₁₋₆ 알킬술포닐아미노기(예를 들어, 메틸술포닐아미노, 에틸술포닐아미노), C₆₋₁₄ 아릴술포닐아미노기(예를 들어, 페닐술포닐아미노), (C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬-카보닐)아미노기(예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노), 및 (C₁₋₆ 알킬)(C₆₋₁₄ 아릴-카보닐)아미노기(예를 들어, N-벤조일-N-메틸아미노)를 포함한다.

[0211] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 카바모일기"의 예는, "치환기 군 A로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 각각 선택적으로 가진 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아랄킬기, C₁₋₆ 알킬-카보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐기, C₇₋₁₆ 아랄킬-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐기, 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기, 카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기, 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기"를 선택적으로 가진 카바모일기를 포함한다.

[0212] 선택적으로 치환된 카바모일기의 바람직한 예는, 카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기, 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-카바모일기(예를 들어, 디알릴카바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-카바모일기(예를 들어, 시클로프로필카바모일, 시클로헥실카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카바모일기(예를 들어, 페닐카바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카보닐-카바모일기(예를 들어, 아세틸카바모일, 프로피오닐카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카보닐-카바모일기(예를 들어, 벤조일카바모일), 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카바모일기(예를 들어, 피리딜카바모일)을 포함한다.

[0213] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 티오카바모일기"의 예는, "치환기 군 A로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 각각 선택적으로 가진 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아랄킬기, C₁₋₆ 알킬-카보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐기, C₇₋₁₆ 아랄킬-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐기, 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기, 카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기, 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기"를 선택적으로 가진 티오카바모일기를 포함한다.

[0214] 선택적으로 치환된 티오카바모일기의 바람직한 예는, 티오카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-티오카바모일기(예를 들어, 메틸티오카바모일, 에틸티오카바모일, 디메틸티오카바모일, 디에틸티오카바모일, N-에틸-N-메틸티오카바모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-티오카바모일기(예를 들어, 디알릴티오카바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-티오카바모일기(예를 들어, 시클로프로필티오카바모일, 시클로헥실티오카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-티오카바모일기(예를 들어, 페닐티오카바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-티오카바모일기(예를 들어, 벤질티오카바모일, 펜에틸티오카바모일), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카보닐-티오카바모일기(예를 들어, 아세틸티오카바모일, 프로피오닐티오카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카보닐-티오카바모일기(예를 들어, 벤조일티오카바모일), 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오카바모일기(예를 들어, 피리딜티오카바모일)를 포함한다.

[0215] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 술포아미노기"의 예는, "치환기 군 A로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를

각각 선택적으로 가진 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아랄킬기, C₁₋₆ 알킬-카보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐기, C₇₋₁₆ 아랄킬-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐기, 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기, 카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기, 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기"를 선택적으로 가진 술파모일기를 포함한다.

[0216] 선택적으로 치환된 술파모일기의 바람직한 예는, 술파모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-술파모일기(예를 들어, 메틸술파모일, 에틸술파모일, 디메틸술파모일, 디에틸술파모일, N-에틸-N-메틸술파모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-술파모일(예를 들어, 디알릴술파모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 시클로알킬-술파모일기(예를 들어, 시클로프로필술파모일, 시클로헥실술파모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-술파모일기(예를 들어, 페닐술파모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-술파모일기(예를 들어, 벤질술파모일, 펜에틸술파모일), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카보닐-술파모일기(예를 들어, 아세틸술파모일, 프로피오닐술파모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카보닐-술파모일기(예를 들어, 벤조일술파모일), 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술파모일기(예를 들어, 피리딜술파모일)를 포함한다.

[0217] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 히드록시기"의 예는, "치환기 군 A로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 각각 선택적으로 가진 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아랄킬기, C₁₋₆ 알킬-카보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐기, C₇₋₁₆ 아랄킬-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐기, 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기, 카바모일기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기, 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일기, C₁₋₆ 알킬술포닐기, 및 C₆₋₁₄ 아릴술포닐기로부터 선택되는 치환기"를 선택적으로 가진 히드록실기를 포함한다.

[0218] 선택적으로 치환된 히드록시기의 바람직한 예는, 히드록시기, C₁₋₆ 알콕시기, C₂₋₆ 알케닐옥시기(예를 들어, 알릴옥시, 2-부테닐옥시, 2-펜테닐옥시, 3-헥세닐옥시), C₃₋₁₀ 시클로알킬옥시기(예를 들어, 시클로헥실옥시), C₆₋₁₄ 아릴옥시기(예를 들어, 펜옥시, 나프틸옥시), C₇₋₁₆ 아랄킬옥시기(예를 들어, 벤질옥시, 펜에틸옥시), C₁₋₆ 알킬-카보닐옥시기(예를 들어, 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부티릴옥시, 이소부티릴옥시, 피바로일옥시), C₆₋₁₄ 아릴-카보닐옥시기(예를 들어, 벤조일옥시), C₇₋₁₆ 아랄킬-카보닐옥시기(예를 들어, 벤질카보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카보닐옥시기(예를 들어, 니코티노일옥시), 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로시클릴카보닐옥시기(예를 들어, 피페리딘카보닐옥시), C₁₋₆ 알콕시-카보닐옥시기(예를 들어, tert-부톡시카보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴옥시기(예를 들어, 피리딜옥시), 카바모일옥시기, C₁₋₆ 알킬-카바모일옥시기(예를 들어, 메틸카바모일옥시), C₇₋₁₆ 아랄킬-카바모일옥시기(예를 들어, 벤질카바모일옥시), C₁₋₆ 알킬술포닐옥시기(예를 들어, 메틸술포닐옥시, 에틸술포닐옥시), 및 C₆₋₁₄ 아릴술포닐옥시기(예를 들어, 페닐술포닐옥시)를 포함한다.

[0219] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 술파닐기"의 예는, "치환기 군 A로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 각각 선택적으로 가진 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₃₋₁₀ 시클로알킬기, C₆₋₁₄ 아릴기, C₇₋₁₆ 아랄킬기, C₁₋₆ 알킬-카보닐기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐기, 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기로부터 선택되는 치환기"를 선택적으로 가진 술파닐기를 포함한다.

[0220] 선택적으로 치환된 술파닐기의 바람직한 예는, 술파닐(-SH)기, C₁₋₆ 알킬티오기, C₂₋₆ 알케닐티오기(예를 들어, 알릴티오, 2-부테닐티오, 2-펜테닐티오, 3-헥세닐티오), C₃₋₁₀ 시클로알킬티오기(예를 들어, 시클로헥실티오), C₆₋₁₄ 아릴티오기(예를 들어, 페닐티오, 나프틸티오), C₇₋₁₆ 아랄킬티오기(예를 들어, 벤질티오, 펜에틸티오), C₁₋₆ 알킬-카보닐티오기(예를 들어, 아세틸티오, 프로피오닐티오, 부티릴티오, 이소부티릴티오, 피발로일티오), C₆₋₁₄ 아릴-카보닐티오기(예를 들어, 벤조일티오), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오기(예를 들어, 피리딜티오), 및 할로겐화된 티오기(예를 들어, 펜타플루오로티오)를 포함한다.

- [0221] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 실릴기"의 예는, "치환기 군 A로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기를 각각 선택적으로 가진 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 및 C_{7-16} 아랄킬기로부터 선택되는 치환기"를 선택적으로 가진 실릴기를 포함한다.
- [0222] 선택적으로 치환된 실릴기의 바람직한 예는, tri- C_{1-6} 알킬실릴기(예를 들어, 트리메틸실릴, tert-부틸(디메틸)실릴)을 포함한다.
- [0223] 본 명세서에서, "히드로카보시클"의 예는 C_{6-14} 방향족 히드로카보시클, C_{3-10} 시클로알칸 및 C_{3-10} 시클로알켄을 포함한다.
- [0224] 본 명세서에서, " C_{6-14} 방향족 히드로카보시클"의 예는 벤젠과 나프탈렌을 포함한다.
- [0225] 본 명세서에서, " C_{3-10} 시클로알칸"의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헥탄, 및 시클로옥탄을 포함한다.
- [0226] 본 명세서에서, " C_{3-10} 시클로알켄"의 예는 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헥텐, 및 시클로옥텐을 포함한다.
- [0227] 본 명세서에서, "헤테로고리기"의 예는, 탄소 원자 이외의 고리 구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 각각 함유하는 방향족 헤테로고리 및 비방향족 헤테로고리를 포함한다.
- [0228] 본 명세서에서, "방향족 헤테로고리"의 예는, 탄소 원자 이외의 고리 구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 5- 내지 14-원(바람직하게는, 5- 내지 10-원) 방향족 헤테로고리를 포함한다. "방향족 헤테로고리"의 바람직한 예는 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 트리아진 등과 같은 5- 또는 6-원 단환 방향족 헤테로고리; 및 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조이소옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸, 벤조트리아졸, 이미다조피리딘, 티에노피리딘, 푸로피리딘, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 옥사졸로피리딘, 티아졸로피리딘, 이미다조피라진, 이미다조피리미딘, 티에노피리미딘, 푸로피리미딘, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 옥사졸로피리미딘, 티아졸로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 피라졸로트리아진, 나프토[2,3-b]티오펜, 펜옥사틴, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 퓨린, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 카바졸, b-카보린, 페난트리딘, 아크리딘, 페나진, 페노티아진, 페녹사틴 등과 같은 8- 내지 14-원 축합 다환(바람직하게는, 2환 또는 3환) 방향족 헤테로고리를 포함한다.
- [0229] 본 명세서에서, "비방향족 헤테로고리"의 예는, 탄소 원자 이외의 고리 구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 3- 내지 14-원(바람직하게는, 4- 내지 10-원) 비방향족 헤테로고리를 포함한다. "비방향족 헤테로고리"의 바람직한 예는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 피라졸린, 피라졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 테트라히드로이소티아졸, 테트라히드로옥사졸, 테트라히드로이소옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피리딘, 디히드로피리딘, 디히드로티오피란, 테트라히드로피리미딘, 테트라히드로피리다진, 디히드로피란, 테트라히드로피란, 테트라히드로티오피란, 모르폴린, 티오 모르폴린, 아제판, 디아제판, 아제핀, 아조칸, 디아조칸 옥세판 등과 같은 3- 내지 8-원 단환 비방향족 헤테로고리; 및 디히드로벤조푸란, 디히드로벤조이미다졸, 디히드로벤조옥사졸, 디히드로벤조티아졸, 디히드로벤조이소티아졸, 디히드로나프토[2,3-b]티오펜, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 4H-퀴놀리진, 인돌린, 이소인돌린, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘, 테트라히드로벤조아제핀, 테트라히드로퀴녹살린, 테트라히드로페난트리딘, 헥사히드로페노티아진, 헥사히드로페녹사진, 테트라히드로프탈아진, 테트라히드로나프틸리딘, 테트라히드로퀴나졸린, 테트라히드로신놀린, 테트라히드로카바졸, 테트라히드로-b-카볼린, 테트라히드로아크리딘, 테트라히드로페나진, 테트라히드로티옥산텐, 옥타히드로이소퀴놀린 등과 같은 9- 내지 14-원 축합 다환(바람직하게는, 2환 또는 3환) 비방향족 헤테로고리를 포함한다.
- [0230] 본 명세서에서, "질소-함유 헤테로고리"의 예는, 고리 구성 원자로서 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 "헤테로고리"를 포함한다.
- [0231] 본 명세서에서, "선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리"의 "6-원 방향족 고리"의 예는 "벤젠 고리" 및 전술

한 "방향족 헤테로고리"를 포함하며, 이들의 치환기로서, 전술한 "치환기"가 언급될 수 있다.

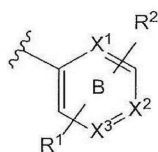
[0232] 본 명세서에서, "선택적으로 추가 치환된 5- 내지 7-원 고리"의 "5- 내지 7-원 고리"의 예는 전술한 "탄화수소 고리" 및 5- 내지 7-원을 가지는 "헤테로고리"를 포함하며, 이들의 치환기로서, 전술한 "치환기"가 언급될 수 있다.

[0233] 본 명세서에서, "선택적으로 추가 치환된 질소-함유 6-원 방향족 고리"의 "질소-함유 6-원 방향족 고리"의 예는 고리 구성 원자로서 적어도 하나의 질소 원자를 함유하고 6-원을 가지는, 전술한 "방향족 헤테로고리"를 포함하며, 이들의 치환기로서, 전술한 "치환기"가 언급될 수 있다.

[0234] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 고리"의 "고리"의 예는 전술한 "탄화수소 고리" 및 "헤테로고리"를 포함하며, 이들의 치환기로서, 전술한 "치환기"가 언급될 수 있다.

[0235] 화학식 (I)의 각각의 기호의 정의는 다음에서 기술된다.

[0236] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:

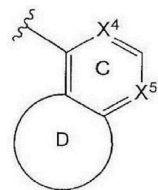


[0237] (여기에서, 고리 B는 선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리이고;

[0238] X^1 , X^2 및 X^3 중 2개는 탄소 원자이고 나머지 하나는 탄소 원자 또는 질소 원자이고;

[0239] R^1 은 할로젠 원자, 선택적으로 할로젠화된 메틸, 또는 선택적으로 할로젠화된 메틸로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0240] R^2 는 치환기임), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0242] (여기에서, 고리 C는 선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리이고;

[0243] 고리 D는 선택적으로 추가 치환된 5- 내지 7-원 고리이고;

[0244] X^4 및 X^5 중 하나는 탄소 원자이고, 다른 하나는 탄소 원자 또는 질소 원자임)이다.

[0245] (1) 고리 B를 구성하는 X^1 , X^2 및 X^3 중 2개는 탄소 원자이고 나머지 하나는 탄소 원자 또는 질소 원자이다. 즉, 고리 B에 있어서의 "선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리"의 "6-원 방향족 고리"는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리이다.

[0246] X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 바람직하게는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이다.

[0247] 고리 B에 있어서의 "선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리"의 "6-원 방향족 고리"는, 적합한 위치(들)에서, R^1 , R^2 및 $-NH-S(=O)_2$ -기가 아닌 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환된다. 이러한 치환기의 예는, 전술한 "치환기", 바람직하게는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5)선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 또는 (6)카바모일기, 더욱 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기로부터

선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), 및 C₁₋₆ 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐), (3) C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) C₁₋₆ 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 또는 (6) 카바모일기, 훨씬 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 특히 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 또는 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, methyl)를 포함한다. 복수의 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0249] R¹는 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기, 더욱 바람직하게는, (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기, 훨씬 바람직하게는, (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이다.

[0250] R²에 있어서의 전술한 "치환기"는 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일), 더욱 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) C₁₋₆ 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일), 훨씬 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 또는 (5) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), 특히 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기를 포함한다.

[0251] (2) 고리 C를 구성하는 X⁴ 및 X⁵ 중 하나는 탄소 원자이고 다른 하나는 탄소 원자 또는 질소 원자이다. 즉, 고리 C에 있어서의 "선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리"의 "6-원 방향족 고리"는 벤젠 고리 또는 피리딘 고리이다.

[0252] X⁴ 및 X⁵의 조합 (X⁴, X⁵)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이다.

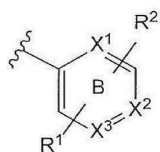
[0253] 고리 C에 있어서의 "선택적으로 추가 치환된 6-원 방향족 고리"의 "6-원 방향족 고리"는, 적합한 위치(들)에서, -NH-S(=O)₂기가 아닌 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환된다. 이러한 치환기의 예는 전술한 "치환기", 바람직하게는 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)를 포함한다. 복수의 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0254] 고리 D에 있어서의 "선택적으로 추가 치환된 5- 내지 7-원 고리"의 "5- 내지 7-원 고리"는, 바람직하게는, 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 피라졸 고리, 푸란 고리, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리), 더욱 바람직하게는, 벤젠 고리, 이미다

졸 고리, 피라졸 고리, 푸란 고리, 피리딘 고리, 또는 디히드로푸란 고리, 훨씬 바람직하게는, 이미다졸 고리, 푸란 고리, 또는 디히드로푸란 고리, 특히 바람직하게는, 디히드로푸란 고리이다.

[0255] 고리 D에 있어서의 "선택적으로 추가 치환된 5- 내지 7-원 고리"의 "5- 내지 7-원 고리"는, 적합한 위치(들)에서 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환된다. 이러한 치환기들의 예는, 전술한 "치환기", 바람직하게는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, 또는 (3) C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), 더욱 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 또는 (2) 히드록시기를 포함한다. 복수의 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

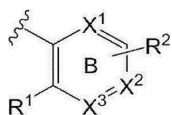
[0256] 본 발명의 일 구현예에서, 고리 A는 바람직하게는 다음의 화학식이다.



[0257]

[0258] 여기에서, 각각의 기호는 전술한 정의를 따른다.

[0259] 본 발명의 일 구현예에서, 고리 A는 더욱 바람직하게는 다음의 화학식이다.



[0260]

[0261] 여기에서, 각각의 기호는 전술한 정의를 따른다.

[0262] X⁶는 수소 원자 또는 할로젠 원자이다.

[0263] X⁶는 바람직하게는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이다.

[0264] X⁷은 할로젠 원자이다.

[0265] X⁷은 바람직하게는 불소 원자 또는 염소 원자이다.

[0266] 고리 E는 선택적으로 추가 치환된 질소-함유 6-원 방향족 고리이고, X⁸은 탄소 원자 또는 질소 원자이고, X⁹은 탄소 원자 또는 질소 원자이고, X¹⁰은 수소 원자 또는 선택적으로 치환된 아미노기이고, X⁹ 및 X¹⁰는 서로 결합하여 선택적으로 치환된 고리를 형성한다.

[0267] 고리 E를 구성하는 X⁸ 및 X⁹은 각각 탄소 원자 또는 질소 원자이다. 즉, 고리 E에 있어서의 "선택적으로 추가 치환된 질소-함유 6-원 방향족 고리"의 "질소-함유 6-원 방향족 고리"는 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 또는 1,2,4-트리아진 고리이다.

[0268] X⁸ 및 X⁹의 조합 (X⁸, X⁹)은 바람직하게는, (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자), 또는 (질소 원자, 질소 원자), 더욱 바람직하게는, (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자), 또는 (질소 원자, 질소 원자)이다.

[0269] 고리 E에 있어서의 "선택적으로 추가 치환된 질소-함유 6-원 방향족 고리"의 "질소-함유 6-원 방향족 고리"는, 적합한 위치(들)에서, X¹⁰ 및 -C≡C-기가 아닌 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환된다. 이러한 치환기의 예는, 전술한 "치환기", 바람직하게는, (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 브롬 원자), (2)선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 또는 (4) 선택적으로 치환된 아미노기, 더욱 바람직하게는, (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 브롬 원자), (2) C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 또는 (4) 아미노기, 훨씬 바람직하게는, (1) C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (2) 아미노기, 특히 바람직하게는, C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸)을 포함한다. 복수의 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 동

일하거나 상이할 수 있다.

[0270]

X^{10} 에 있어서의 "선택적으로 치환된 아미노기"의 치환기의 예는, 전술한 "치환기", 바람직하게는 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐), (4) 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기(예를 들어, 피라졸릴), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 또는 (6) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐), 더욱 바람직하게는, (1) (i) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자), (ii) 히드록시기, (iii) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), (iv) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐), 및 (v) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2)히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실) (3) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐) (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기(예를 들어, 피라졸릴), (5) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 또는 (6) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐), 훨씬 바람직하게는, (1) 히드록시기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐), 또는 (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기(예를 들어, 피라졸릴), 특히 바람직하게는, (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 또는 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)을 포함한다. 복수의 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0271]

X^{10} 은, 바람직하게는, 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐), (4) 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기(예를 들어, 피라졸릴), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기, 더욱 바람직하게는, 수소 원자이거나 (1) (i) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자), (ii) 히드록시기, (iii) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), (iv) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐), 및 (v) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실) (3) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드

로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐) (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴), (5) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 또는 (6) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기, 훨씬 바람직하게는, (1) 히드록시기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐), 및 (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기, 특히 바람직하게는, (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 또는 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이다.

[0272] 서로 결합된 X^9 및 X^{10} 로 형성된 "선택적으로 치환된 고리"에서의 "고리"의 예는, 전술한 "탄화수소 고리" 및 "헤테로고리", 바람직하게는, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로피롤 고리, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리), 더욱 바람직하게는, 5- 또는 6-원 단환 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 8-원 단환 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로피롤 고리, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리), 훨씬 바람직하게는, 피라졸 고리, 피리딘 고리, 디히드로피롤 고리, 테트라히드로피리딘 고리(특히, 1,2,3,4-테트라히드로피리딘 고리) 또는 디히드로옥사진 고리(특히, 3,4-디히드로-2H-1,4-옥사진 고리), 특히 바람직하게는, 피라졸 고리를 포함한다.

[0273] 서로 결합한 X^9 및 X^{10} 로 형성된 "선택적으로 치환된 고리"에서의 "고리"는 적합한 위치(들)에서, 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 치환된다. 이러한 치환기의 예는 전술한 "치환기", 바람직하게는 옥소기를 포함한다. 복수의 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다.

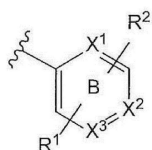
[0274] 본 발명의 일 구현예에서, 바람직하게는, 고리 E는 선택적으로 추가 치환된 질소-함유 6-원 방향족 고리이고, X^8 은 탄소 원자 또는 질소 원자이고, X^9 은 탄소 원자 또는 질소 원자이고, X^{10} 은 수소 원자 또는 선택적으로 치환된 아미노기이다. 즉, X^9 및 X^{10} 이 서로 결합하여 선택적으로 치환된 고리를 형성하는 구현예는 제외된다.

[0275] 본 발명의 다른 구현예에서, 바람직하게는, 고리 E는 선택적으로 추가 치환된 질소-함유 6-원 방향족 고리이고, X^8 은 탄소 원자이고, X^9 은 질소 원자이고, X^{10} 은 수소 원자 또는 선택적으로 치환된 아미노기이다. 즉, X^9 및 X^{10} 이 서로 결합하여 선택적으로 치환된 고리를 형성하는 구현예는 제외된다. 이러한 화합물은 GCN2 억제 활성이 우수하고, 특히 약동학 및 독성학 측면에서 바람직하다.

[0276] 화합물 (I)의 바람직한 예는 다음의 화합물을 포함한다.

[0277] [화합물 A]

[0278] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



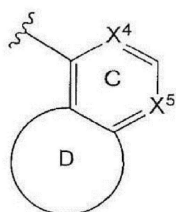
[0279]

[0280] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0281] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0282] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (5) 카복시기, (6) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (7) 카바모일기, 또는 (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0283] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0284] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0286] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0287] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0288] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0289] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0290] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

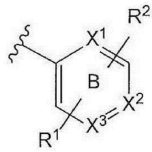
[0291] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 선택적으로 치환된 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0292] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (5) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0293] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여 각각 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0294] [화합물 B]

[0295] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



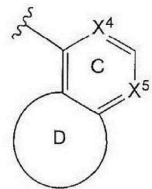
[0296]

[0297] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0298] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0299] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (5) 카복시기, (6) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (7) 카바모일기, 또는 (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0300] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0301]

[0302] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0303] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0304] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0305] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0306] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0307] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0308] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

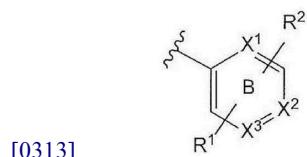
[0309] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 히드록시기, 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로

프로필, 시클로펜틸) 및 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐), (4) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (5) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0310] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여 각각 옥소기로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0311] [화합물 C]

[0312] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:

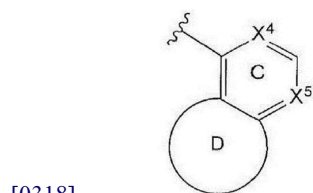


[0314] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0315] R^1 은 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0316] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0317] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0319] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0320] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0321] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0322] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0323] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0324] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

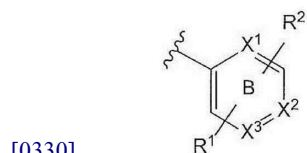
[0325] 고리 E는 (1) C_{1-6} 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0326] X^{10} 은 (1) 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0327] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0328] [화합물 D]

[0329] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:

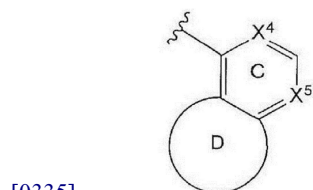


[0331] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합 (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0332] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0333] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0334] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0336] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0337] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0338] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0339] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0340] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0341] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

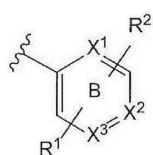
[0342] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0343] X^{10} 은 (1) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0344] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0345] [화합물 A-1]

[0346] 고리 A는 다음의 화학식:



[0347]

[0348] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0349] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0350] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (5) 카복시기, (6) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (7) 카바모일기, 또는 (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0351] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0352] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0353] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0354] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0355] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 선택적으로 치환된 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

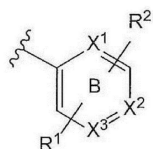
[0356] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸

라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (5) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0357] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여, 각각 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0358] [화합물 B-1]

[0359] 고리 A는 다음의 화학식:



[0360]

[0361] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0362] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0363] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (5) 카복시기, (6) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (7) 카바모일기, 또는 (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0364] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0365] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0366] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0367] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0368] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0369] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 히드록시기, 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸) 및 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 히드록시

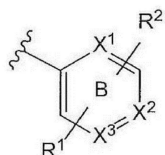
기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘), (4) C₁₋₆ 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (5) C₃₋₁₀ 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0370] X⁹ 및 X¹⁰는 서로 결합하여 각각 옥소기로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0371] [화합물 C-1]

[0372] 고리 A는 다음의 화학식:

[0373]



[0374] (여기에서 X¹, X² 및 X³의 조합, (X¹, X², X³)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0375] R¹은 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0376] R²는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0377] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0378] X⁶는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0379] X⁷은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0380] X⁸ 및 X⁹의 조합 (X⁸, X⁹)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

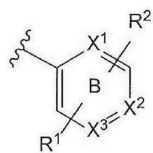
[0381] 고리 E는 (1) C₁₋₆ 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0382] X¹⁰은 (1) 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0383] X⁹ 및 X¹⁰는 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0384] [화합물 D-1]

[0385] 고리 A는 다음의 화학식:



[0386]

[0387] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0388] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0389] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0390] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0391] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0392] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0393] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

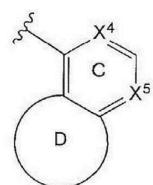
[0394] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0395] X^{10} 은 (1) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0396] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함인 화합물 (I).

[0397] [화합물 A-2]

[0398] 고리 A는 다음의 화학식:



[0399]

[0400] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0401] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0402] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0403] X^6 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

[0404] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

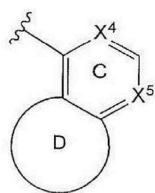
[0405] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0406] X^{10} 은 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0407] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0408] [화합물 B-2]

[0409] 고리 A는 다음의 화학식:



[0410]

[0411] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0412] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0413] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0414] X^6 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

[0415] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

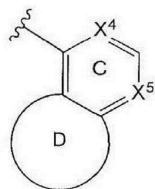
[0416] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0417] X^{10} 은 아미노기이거나;

[0418] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0419] [화합물 C-2]

[0420] 고리 A는 다음의 화학식:



[0421]

[0422] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0423] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0424] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0425] X^6 은 불소 원자이고;

[0426] X^7 은 불소 원자이고;

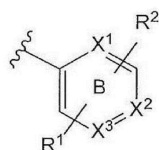
[0427] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0428] X^{10} 은 아미노기이거나;

[0429] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0430] [화합물 A-3]

[0431] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



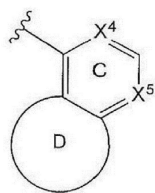
[0432]

[0433] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0434] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로 메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0435] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 시아노기, (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (5) 카복시기, (6) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐), (7) 카바모일기, 또는 (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0436] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0437]

[0438] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0439] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0440] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0441] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0442] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0443] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는

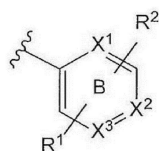
(질소 원자, 질소 원자)이고;

[0444] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 선택적으로 치환된 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0445] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (5) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0446] [화합물 B-3]

[0447] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



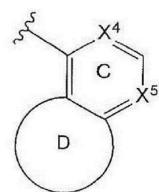
[0448]

[0449] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0450] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로 메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0451] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (5) 카복시기, (6) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐), (7) 카바모일기, 또는 (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0452] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨, 또는 (2) 다음의 화학식:



[0453]

[0454] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0455] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0456] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0457] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0458] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

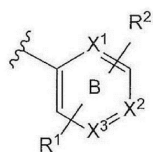
[0459] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0460] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0461] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 히드록시기, 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸) 및 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐), (4) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (5) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0462] [화합물 C-3]

[0463] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



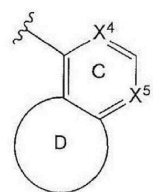
[0464]

[0465] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0466] R^1 은 (1) 염소 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0467] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0468] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0469]

[0470] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0471] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0472] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0473] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0474] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

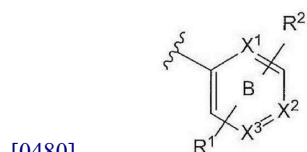
[0475] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0476] 고리 E는 (1) C_{1-6} 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0477] X^{10} 은 (1) 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0478] [화합물 D-3]

[0479] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:

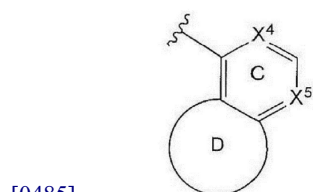


[0481] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0482] R^1 은 (1) 염소 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0483] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0484] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0486] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0487] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0488] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0489] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0490] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

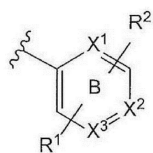
[0491] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0492] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0493] X^{10} 은 (1) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0494] [화합물 A-4]

[0495] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



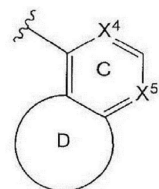
[0496]

[0497] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0498] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0499] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (5) 카복시기, (6) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), 또는 (7) 카바모일기이고;

[0500] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0501]

[0502] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0503] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0504] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0505] X^6 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

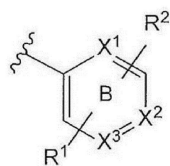
[0506] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

[0507] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0508] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여, 각각 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0509] [화합물 B-4]

[0510] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



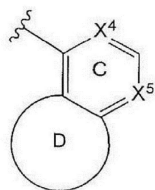
[0511]

[0512] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0513] R^1 은 (1)할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0514] R^2 는 (1)할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (5) 카복시기, (6) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시 카보닐, 에톡시카보닐), 또는 (7) 카바모일기이고;

[0515] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0516]

[0517] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0518] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0519] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0520] X^6 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

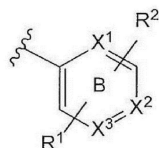
[0521] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

[0522] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0523] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여 각각 옥소기로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0524] [화합물 C-4]

[0525] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



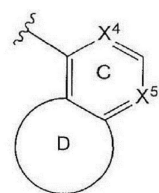
[0526]

[0527] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0528] R^1 은 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 또는 (3) 메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0529] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0530] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0531]

[0532] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0533] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0534] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0535] X^6 은 불소 원자이고;

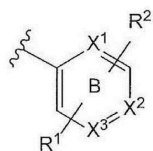
[0536] X^7 은 불소 원자이고;

[0537] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0538] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0539] [화합물 D-4]

[0540] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



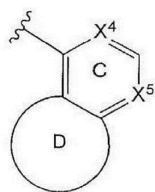
[0541]

[0542] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0543] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 또는 (3) 메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0544] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0545] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0546]

[0547] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0548] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0549] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0550] X^6 은 불소 원자이고;

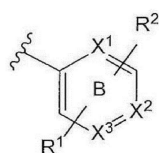
[0551] X^7 은 불소 원자이고;

[0552] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0553] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0554] [화합물 A-5]

[0555] 고리 A는 다음의 화학식:



[0556]

[0557] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0558] R^1 은 (1)할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로 메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0559] R^2 는 (1)할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 시아노기, (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (5) 카복시기, (6) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐), (7) 카바모일기, 또는 (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0560] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0561] X^6 는 수소 원자, 또는 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0562] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

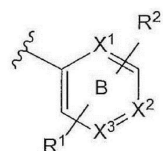
[0563] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0564] 고리 E는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 선택적으로 치환된 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0565] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (5) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0566] [화합물 B-5]

[0567] 고리 A는 다음의 화학식:



[0568]

[0569] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0570] R^1 은 (1)할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0571] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (4) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (5) 카복시기, (6) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐), (7) 카바모일기, 또는 (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0572] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치

환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0573] X^6 는 수소 원자, 또는 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0574] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

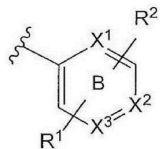
[0575] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0576] 고리 E는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0577] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 히드록시기, 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸) 및 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헥테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐), (4) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (5) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기(인)인 화합물 (I).

[0578] [화합물 C-5]

[0579] 고리 A는 다음의 화학식:



[0580]

[0581] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0582] R^1 은 (1) 염소 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0583] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 시아노기, (3) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (4) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0584] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0585] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0586] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

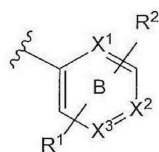
[0587] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0588] 고리 E는 (1) C_{1-6} 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0589] X^{10} 은 (1) 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0590] [화합물 D-5]

[0591] 고리 A는 다음의 화학식:



[0592]

[0593] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0594] R^1 은 (1) 염소 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0595] R^2 은 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0596] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0597] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0598] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

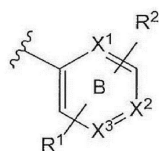
[0599] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0600] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0601] X^{10} 은 (1) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0602] [화합물 A-I]

[0603] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



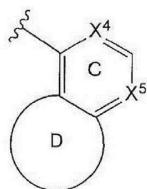
[0604]

[0605] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0606] R¹은 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0607] R²는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0608] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (3) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0610] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0611] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0612] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 피라졸 고리, 푸란 고리, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0613] 고리 D는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, 및 (3) C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0614] X^6 는 수소 원자, 또는 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0615] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0616] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0617] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 선택적으로 치환된 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

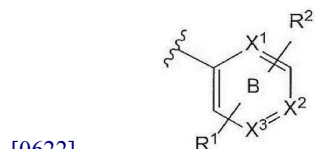
[0618] X¹⁰은 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닌, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드رو피라닐, 피롤리딘yl), (4) 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤

테로고리기(예를 들어, 피라졸릴), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0619] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여, 각각 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로피롤 고리, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0620] [화합물 B-I]

[0621] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:

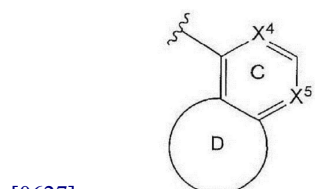


[0623] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0624] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0625] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자), 히드록시기 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0626] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0628] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0629] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0630] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 피라졸 고리, 푸란 고리, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0631] 고리 D는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, 및 (3) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0632] X^6 는 수소 원자, 또는 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0633] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0634] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

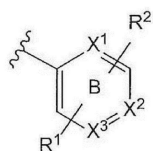
[0635] 고리 E는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0636] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) (i) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자), (ii) 히드록시기, (iii) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), (iv) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐), 및 (v) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실) (3) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘) (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기(예를 들어, 피라졸릴), (5) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0637] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여, 각각 옥소기로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로피롤 고리, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0638] [화합물 C-I]

[0639] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



[0640]

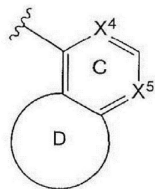
[0641] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0642] R^1 은 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0643] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어,

어, 메톡시). 또는 (5) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노)이고;

[0644] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0645] (여기에서 X⁴ 및 X⁵의 조합 (X⁴, X⁵)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0647] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0648] 고리 D는 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 푸란 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0649] 고리 D는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자) 및 (2) 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0650] X⁶는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0651] X⁷은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0652] X⁸ 및 X⁹의 조합 (X⁸, X⁹)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

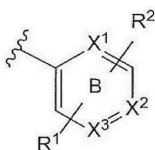
[0653] 고리 E는 (1) C₁₋₆ 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0654] X¹⁰은 (1) 히드록시기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐), 및 (4) 1 내지 3개의 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0655] X⁹ 및 X¹⁰은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0656] [화합물 D-I]

[0657] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:

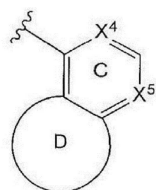


[0658] (여기에서 X¹, X² 및 X³의 조합 (X¹, X², X³)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0660] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0661] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0662] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨, 또는 (2) 다음의 화학식:



[0663] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0665] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0666] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0667] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0668] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0669] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

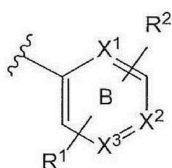
[0670] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0671] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0672] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함인 화합물 (I).

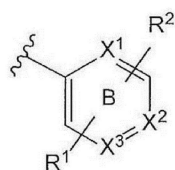
[0673] [화합물 A-1-I]

[0674] 고리 A는 다음의 화학식:



[0675] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합 (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

- [0677] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;
- [0678] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;
- [0679] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;
- [0680] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;
- [0681] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;
- [0682] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;
- [0683] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 선택적으로 치환된 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;
- [0684] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘), (4) 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;
- [0685] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여, 각각 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로피콜 고리, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).
- [0686] [화합물 B-1-I]
- [0687] 고리 A는 다음의 화학식:



- [0688]
- [0689] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;
- [0690] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어,

어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0691] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자), 히드록시기 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0692] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0693] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0694] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0695] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

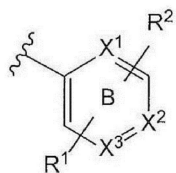
[0696] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0697] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) (i) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자), (ii) 히드록시기, (iii) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), (iv) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐), 및 (v) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실) (3) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘) (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴), (5) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0698] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여, 각각 옥소기로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로피롤 고리, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0699] [화합물 C-1-I]

[0700] 고리 A는 다음의 화학식:



[0701]

[0702]

(여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0703]

R^1 은 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0704]

R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시). 또는 (5) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노)이고;

[0705]

고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0706]

X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0707]

X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0708]

X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0709]

고리 E는 (1) C_{1-6} 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0710]

X^{10} 은 (1) 히드록시기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐), 또는 (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기(예를 들어, 피라졸릴)이고;

[0711]

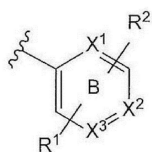
X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함인 화합물 (I).

[0712]

[화합물 D-1-I]

[0713]

고리 A는 다음의 화학식:



[0714]

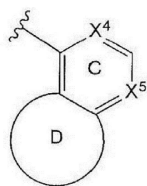
[0715]

(여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

- [0716] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;
- [0717] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;
- [0718] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;
- [0719] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;
- [0720] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;
- [0721] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;
- [0722] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;
- [0723] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;
- [0724] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0725] [화합물 A-2-I]

[0726] 고리 A는 다음의 화학식:



[0727]

[0728] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0729] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0730] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 피라졸 고리, 푸란 고리, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0731] 고리 D는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, 및 (3) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0732] X^6 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

[0733] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

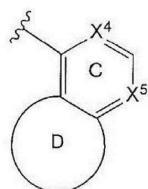
[0734] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0735] X^{10} 은 선택적으로 치환된 아미노기이고;

[0736] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0737] [화합물 B-2-I]

[0738] 고리 A는 다음의 화학식:



[0739]

[0740] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0741] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0742] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 피라졸 고리, 푸란 고리, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0743] 고리 D는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, 및 (3) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0744] X^6 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

[0745] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

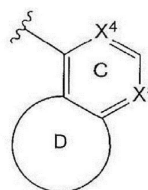
[0746] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0747] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필) 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로헥실)로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이거나;

[0748] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0749] [화합물 C-2-I]

[0750] 고리 A는 다음의 화학식:



[0751]

[0752] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0753] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0754] 고리 D는 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 푸란 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0755] 고리 D는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자) 및 (2) 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0756] X^6 은 불소 원자이고;

[0757] X^7 은 불소 원자이고;

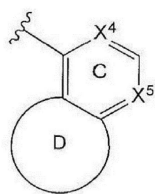
[0758] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0759] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필) 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로헥실)로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기이고;

[0760] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0761] [화합물 D-2-I]

[0762] 고리 A는 다음의 화학식:



[0763]

[0764] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0765] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0766] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0767] X^6 은 불소 원자이고;

[0768] X^7 은 불소 원자이고;

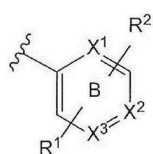
[0769] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0770] X^{10} 은 아미노기이고;

[0771] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0772] [화합물 A-3-I]

[0773] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



[0774]

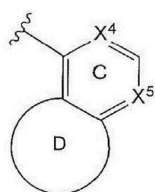
[0775] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합 (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소

원자, 질소 원자)이고;

[0776] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로 메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0777] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (8) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0778] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필) 및 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0779] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0781] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0782] 고리 D는 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 피라졸 고리, 푸란 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0783] 고리 D는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, 및 (3) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0784] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0785] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

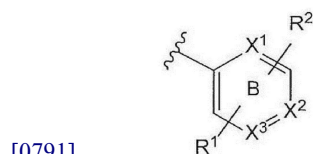
[0786] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0787] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 선택적으로 치환된 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0788] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘), (4) 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0789] [화합물 B-3-I]

[0790] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:

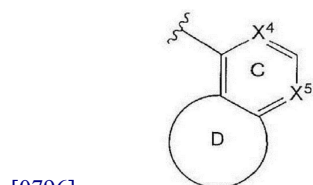


[0792] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0793] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로 메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0794] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자), 히드록시기 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0795] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시 카보닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0797] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0798] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0799] 고리 D는 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 피라졸 고리, 푸란 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0800] 고리 D는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, 및 (3) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0801] X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0802] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

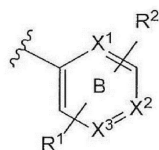
[0803] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0804] 고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0805] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) (i) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자), (ii) 히드록시기, (iii) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), (iv) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐), 및 (v) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실) (3) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘) (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴), (5) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0806] [화합물 C-3-I]

[0807] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



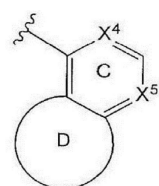
[0808]

[0809] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0810] R^1 은 (1) 염소 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0811] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 또는 (5) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노)이고;

[0812] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0813]

[0814] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0815] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원

자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0816] 고리 D는 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 이미다졸 고리, 푸란 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0817] 고리 D는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기, 및 (3) C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0818] X⁶는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0819] X⁷은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

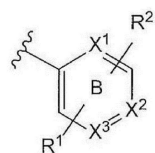
[0820] X⁸ 및 X⁹의 조합 (X⁸, X⁹)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0821] 고리 E는 (1) C₁₋₆ 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0822] X¹⁰은 (1) 히드록시기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐), 또는 (4) 1 내지 3개의 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴)임인 화합물 (I).

[0823] [화합물 D-3-I]

[0824] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



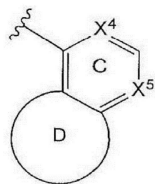
[0825]

[0826] (여기에서 X¹, X² 및 X³의 조합, (X¹, X², X³)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0827] R¹은 (1) 염소 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기 이고;

[0828] R²는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0829] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0830]

[0831] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0832] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0833] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0834] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0835] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

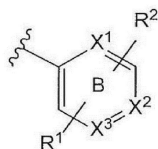
[0836] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0837] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0838] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0839] [화합물 A-4-I]

[0840] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



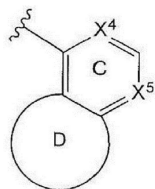
[0841]

[0842] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합 (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0843] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0844] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (5) 카복시기, (6) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), 또는 (7) 카바모일기이고;

[0845] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0846]

[0847] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0848] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0849] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0850] X^6 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

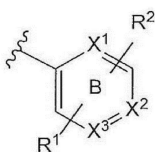
[0851] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

[0852] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0853] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여, 각각 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로피롤 고리, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0854] [화합물 B-4-I]

[0855] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



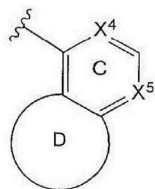
[0856]

[0857] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합 (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0858] R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸)로 치환된 히드록시기이고;

[0859] R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (5) 카복시기, (6) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시 카보닐, 에톡시카보닐), 또는 (7) 카바모일기이고;

[0860] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0861]

[0862] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0863] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0864] 고리 D는 벤젠 고리, 5- 내지 7-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피리딘 고리), 또는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0865] X^6 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

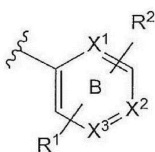
[0866] X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)이고;

[0867] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0868] X^9 및 X^{10} 는 서로 결합하여, 각각 옥소기로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리, 피리딘 고리) 또는 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로피롤 고리, 테트라히드로피리딘 고리, 디히드로옥사진 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0869] [화합물 C-4-I]

[0870] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



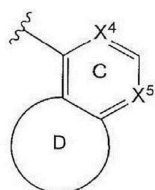
[0871]

[0872] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합 (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0873] R^1 은 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 또는 (3) 메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0874] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0875] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0876]

[0877] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0878] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원

자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0879] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0880] X^6 은 불소 원자이고;

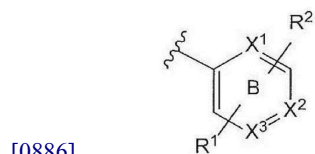
[0881] X^7 은 불소 원자이고;

[0882] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0883] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0884] [화합물 D-4-I]

[0885] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:

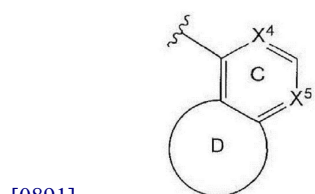


[0887] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0888] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 또는 (3) 메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0889] R^2 는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0890] 고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환됨), 또는 (2) 다음의 화학식:



[0892] (여기에서 X^4 및 X^5 의 조합 (X^4 , X^5)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0893] 고리 C는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자)로 선택적으로 추가 치환되고;

[0894] 고리 D는 5- 내지 7-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 디히드로푸란 고리)이고;

[0895] X^6 은 불소 원자이고;

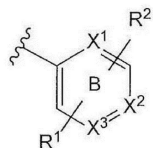
[0896] X^7 은 불소 원자이고;

[0897] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자)이고;

[0898] X^9 및 X^{10} 은 서로 결합하여 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸 고리)를 형성함)인 화합물 (I).

[0899] [화합물 A-5-I]

[0900] 고리 A는 다음의 화학식:



[0901]

[0902] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0903] R^1 은 (1)할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로겐화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0904] R^2 는 (1)할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0905] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0906] X^6 는 수소 원자, 또는 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0907] X^7 은 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

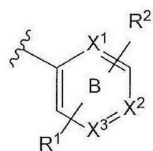
[0908] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0909] 고리 E는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 선택적으로 치환된 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0910] X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실), (3) 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘), (4) 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기(예를 들어, 피라졸릴), (5) 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0911] [화합물 B-5-I]

[0912] 고리 A는 다음의 화학식:



[0913]

[0914]

(여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0915]

R^1 은 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 또는 (3) 선택적으로 할로젠화된 메틸(예를 들어, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸)로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0916]

R^2 는 (1)할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 히드록시기, (3) 시아노기, (4) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자), 히드록시기 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 이소프로필), (5) 1 내지 3개의 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시), (6) 카복시기, (7) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐), (8) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노), (9) 카바모일기, 또는 (10) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일기(예를 들어, 메틸카바모일)이고;

[0917]

고리 B는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 히드록시기 및 C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 메톡시카보닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), (4) 카복시기, (5) C_{1-6} 알콕시-카보닐기(예를 들어, 에톡시카보닐), 및 (6) 카바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0918]

X^6 는 수소 원자, 또는 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0919]

X^7 은 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자)이고;

[0920]

X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 탄소 원자), (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0921]

고리 E는 (1) 할로젠 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시), 및 (4) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

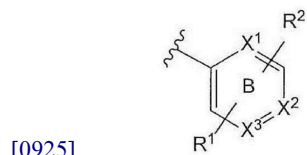
[0922]

X^{10} 은 수소 원자이거나 (1) (i) 할로젠 원자(예를 들어, 불소 원자), (ii) 히드록시기, (iii) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸), (iv) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐), 및 (v) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 1,1-디메틸프로필, 이소펜틸), (2) 히드록시기 및 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실) (3) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리딘) (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리기(예를 들어, 피라졸릴), (5) C_{1-6} 알킬-카보닐기(예를 들어, 메틸카보닐), 및 (6) C_{3-10} 시클로알킬-카보닐기(예를 들어, 시클로프로필카보닐)

로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0923] [화합물 C-5-I]

[0924] 고리 A는 다음의 화학식:



[0926] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0927] R^1 은 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸로 선택적으로 치환된 히드록시기이고;

[0928] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 시아노기, (3) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), (4) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시). 또는 (5) 모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬아미노기(예를 들어, 메틸아미노)이고;

[0929] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 및 (3) C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0930] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0931] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

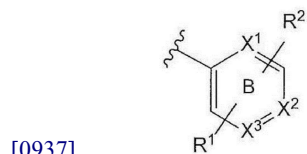
[0932] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0933] 고리 E는 (1) C_{1-6} 알킬기 및 (2) 아미노기로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0934] X^{10} 은 (1) 히드록시기 및 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐), 및 (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로 선택적으로 치환된 5- 내지 14-원 방향족 헤테로고리(예를 들어, 피라졸릴)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기임)인 화합물 (I).

[0935] [화합물 D-5-I]

[0936] 고리 A는 다음의 화학식:



[0938] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소

원자, 질소 원자)이고;

[0939] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0940] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0941] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0942] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

[0943] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;

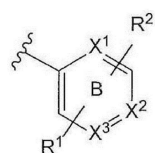
[0944] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고;

[0945] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0946] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기(임)인 화합물 (I).

[0947] [화합물 D-6-I]

[0948] 고리 A는 (1) 다음의 화학식:



[0949]

[0950] (여기에서 X^1 , X^2 및 X^3 의 조합, (X^1 , X^2 , X^3)는 (탄소 원자, 탄소 원자, 탄소 원자) 또는 (탄소 원자, 탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0951] R^1 은 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트리플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트리플루오로메틸로 치환된 히드록시기이고;

[0952] R^2 는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자), (2) 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자) 및 히드록시기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸), 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자(예를 들어, 불소 원자)로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시기(예를 들어, 메톡시)이고;

[0953] 고리 B는 (1) 할로겐 원자(예를 들어, 염소 원자), 및 (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 메틸)로부터 선택되는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0954] X^6 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자이고;

- [0955] X^7 은 불소 원자 또는 염소 원자이고;
- [0956] X^8 및 X^9 의 조합 (X^8 , X^9)는 (탄소 원자, 질소 원자)이고;
- [0957] 고리 E는 1 내지 3개(바람직하게는, 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개)의 C_{1-6} 알킬기로 선택적으로 추가 치환되고;
- [0958] X^{10} 은 (1) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬기(예를 들어, 이소프로필), (2) 1 내지 3개의 히드록시기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 시클로알킬기(예를 들어, 시클로프로필, 시클로헥실), 및 (3) 3- 내지 14-원 비방향족 헤테로고리기(예를 들어, 테트라히드로푸라닐)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 아미노기(임)인 화합물 (I).
- [0959] 화합물 (I)의 구체적인 예는 아래에 언급된 실시예 1 내지 196의 화합물을 포함하며, 특히, N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(실시예 7),
- [0960] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(실시예 174), 또는
- [0961] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드(실시예 180)이 바람직하다.
- [0962] 화학식 (I)로 표현되는 화합물의 염으로서, 약리학적으로 허용되는 염이 바람직하다. 이러한 염의 예는 무기염기와 염, 유기염기와 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 및 염기성 또는 산성 아미노산과의 염을 포함한다.
- [0963] 무기염기와 염의 바람직한 예는 나트륨염 및 칼륨염 등의 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토 금속염; 알루미늄염; 및 암모늄염을 포함한다.
- [0964] 유기염기와 염의 바람직한 예는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민[트리스(히드록시메틸)메틸아민], tert-부틸아민, 시클로헥실아민, 벤질아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민과의 염을 포함한다.
- [0965] 무기산과의 염의 바람직한 예는 염화수소, 브롬화수소, 질산, 황산, 인산과의 염을 포함한다.
- [0966] 유기산과의 염의 바람직한 예는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 말론산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산과의 염을 포함한다.
- [0967] 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예는 아르기닌, 리신, 오르니틴과의 염을 포함한다.
- [0968] 산성 아미노산과의 염의 바람직한 예는 아스파르트산, 글루탐산과의 염을 포함한다.
- [0969] 화합물 (I)이 염인 경우, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 말론산 또는 트리플루오로아세트산과의 염이 바람직하다.
- [0970] 본 발명의 화합물의 제조 방법을 다음에 설명한다.
- [0971] 다음 제조 방법의 각 단계에서 사용되는 출발 물질 및 시약, 및 수득된 화합물은 각각 염을 형성할 수 있다. 염의 예는 앞서 기술한 본 발명의 화합물의 염 등과 유사한 것을 포함한다.
- [0972] 각 단계에서 수득된 화합물이 유리 화합물인 경우, 이는 그 자체로 공지된 방법에 의해 목적하는 염으로 전환될 수 있다. 역으로, 각 단계에서 수득된 화합물이 염인 경우, 이는 그 자체로 공지된 방법에 의해 유리형 또는 목적하는 다른 종류의 염으로 전환될 수 있다.
- [0973] 각 단계에서 수득된 화합물은 또한, 그의 반응 혼합물로서 또는 그 조 생성물을 수득한 후, 다음 반응에 사용할 수 있다. 대안적으로, 각 단계에서 수득된 화합물은 통상의 방법에 따라 농축, 결정, 재결정, 증류, 용매 추출, 분별, 크로마토그래피 등의 분리 수단에 의해 반응 혼합물로부터 분리 및/또는 정제할 수 있다.
- [0974] 각 단계의 출발 물질 및 시약 화합물이 시판되는 경우, 시판되는 생성물을 그대로 사용할 수 있다.
- [0975] 각 단계의 반응에서, 비록 반응 시간은 사용하는 시약 및 용매에 따라 다르지만, 특별히 규정하지 않는 한 일반

적으로 1분 내지 48시간, 바람직하게는 10분 내지 8시간이다.

- [0976] 각 단계의 반응에서, 비록 반응 온도는 사용하는 시약 및 용매에 따라 다르지만, 특별히 규정하지 않는 한 일반적으로 -78°C 내지 300°C , 바람직하게는 -78°C 내지 150°C 이다.
- [0977] 각 단계의 반응에서, 비록 반응 압력은 사용하는 시약 및 용매에 따라 다르지만, 특별히 규정하지 않는 한 일반적으로 1 기압 내지 20 기압, 바람직하게는 1 기압 내지 3 기압이다.
- [0978] 각 단계의 반응에서, 예를 들면, Biotage사 제조 Initiator 등의 마이크로파 합성기가 때때로 사용된다. 비록 반응 온도는 사용하는 시약 및 용매에 따라 다르지만, 특별히 규정하지 않는 한 일반적으로 실온 내지 300°C , 바람직하게는 50°C 내지 250°C 이다. 비록 반응 시간은 사용하는 시약 및 용매에 따라 다르지만, 특별히 규정하지 않는 한 일반적으로 1분 내지 48시간, 바람직하게는 1분 내지 8시간이다.
- [0979] 각 단계의 반응에서, 특별히 규정되지 않는 한 시약은 기질에 대해 0.5 당량 내지 20 당량, 바람직하게는 0.8 당량 내지 5 당량으로 사용된다. 시약이 촉매로서 사용되는 경우, 시약은 기질에 대해 0.001 당량 내지 1 당량, 바람직하게는 0.01 당량 내지 0.2 당량으로 사용된다. 시약이 또한 반응 용매 인 경우, 시약은 용매 양으로 사용된다.
- [0980]
- [0981] 각 단계의 반응에서, 특별히 규정되지 않는 한 용매없이, 또는 적합한 용매에 용해 또는 현탁시킴으로써 수행된다. 용매의 구체적인 예는 실시예 및 다음에 기술되는 것들을 포함한다.
- [0982] 알콜류: 메탄올, 에탄올, tert-부틸알콜, 2-메톡시에탄올 등;
- [0983] 에테르류: 디에틸에테르, 디페닐에테르, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 등;
- [0984] 방향족 탄화수소류: 클로로벤젠, 톨루엔, 크실렌 등;
- [0985] 포화 탄화수소류: 시클로헥산, 헥산 등;
- [0986] 아미드류: N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 등;
- [0987] 할로겐화된 탄화수소류: 디클로로메탄, 사염화탄소 등;
- [0988] 니트릴류: 아세토니트릴 등;
- [0989] 설폭사이드류: 디메틸설폭사이드 등;
- [0990] 방향족 유기 염기류: 피리딘 등;
- [0991] 산 무수물: 아세트산 무수물 등;
- [0992] 유기산류: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등;
- [0993] 무기산류: 염산, 황산 등;
- [0994] 에스테르류: 에틸아세테이트 등;
- [0995] 케톤류: 아세톤, 메틸에틸케톤 등; 및
- [0996] 물.
- [0997] 전술한 용매의 2종 이상이 적절한 비율로 혼합되어 사용될 수 있다.
- [0998] 각 단계의 반응에서 염기가 사용되는 경우, 예를 들어, 다음에 나타내거나 실시예에 기술된 염기가 사용된다.
- [0999] 무기염기류: 수산화나트륨, 수산화마그네슘, 탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨 등;
- [1000] 유기염기류: 트리에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N,N-디메틸아닐린, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센, 이미다졸, 피페리딘 등;
- [1001] 금속 알콕사이드류: 나트륨 에톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드 등;
- [1002] 알칼리 금속 수소화물류: 수소화나트륨 등;
- [1003] 금속 아미드류: 나트륨 아미드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라지드 등; 및

- [1004] 유기 리튬류: n-부틸리튬 등.
- [1005] 각 단계의 반응에서 산 또는 산성 촉매가 사용되는 경우, 예를 들어, 다음에 나타내거나 실시예에 기술된 산 및 산성 촉매가 사용된다.
- [1006] 무기산류: 염산, 황산, 질산, 브롬화수소산, 인산 등;
- [1007] 유기산류: 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, p-톨루엔술폰산, 10-캄포술폰산 등; 및
- [1008] 루이스 산류: 삼불화붕소디에틸에테르 착체, 요오드화 아연, 무수염화알루미늄, 무수염화아연, 무수염화철 등.
- [1009] 특별히 규정되지 않는 한, 각 단계의 반응은 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어, *Jikken Kagaku Kouza* 5th edition, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); *Shinjikken Kagaku Kouza* (Courses in Experimental Chemistry), vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); *Fine Organic Chemistry* rev. 2nd edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, NANKODO); rev. *Organic Name Reactions, Their Mechanism and Essence* (Hideo Togo, Kodansha); *ORGANIC SYNTHESIS Collective Volume I - VII* (John Wiley & Sons Inc); *Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures* (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14* (Elsevier Japan KK); *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* (translation supervisor Kiyoshi Tomioka, KAGAKUDOJIN); *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc.), 1989 등에서 기술된 방법, 또는 실시예에서 기술된 방법에 따라 수행된다.
- [1010] 각 단계에서, 작용기 보호 반응 또는 탈보호 반응은 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어, "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter GM Wuts), Wiley -Interscience, 2007; "Protecting Groups 3rd Ed." (P. J. Kocienski) Thieme, 2004 등에서 기술된 방법, 또는 실시예에서 기술된 방법에 따라 수행된다.
- [1011] 알콜 등의 히드록실기 및 페놀성 히드록실기의 보호 작용기의 예는, 메톡시메틸에테르, 벤질에테르, tert-부틸 디메틸실릴에테르, 테트라히드로피라닐에테르 등과 같은 에테르 보호기; 아세테이트에스테르 등과 같은 카복실레이트 에스테르 보호기; 메탄술폰산 에스테르 등과 같은 술폰산 에스테르 보호기; tert-부틸카보네이트 등과 같은 탄산 에스테르 보호기 등을 포함한다.
- [1012] 알데히드의 카보닐기의 보호기의 예는, 디메틸아세탈 등과 같은 아세탈 보호기; 1,3-디옥산 등과 같은 고리형 아세탈 보호기 등을 포함한다.
- [1013] 케톤의 카보닐기의 보호기의 예는, 디메틸 케탈 등과 같은 케탈 보호기; 1,3-디옥산 등과 같은 고리형 케탈 보호기; O-메틸옥심 등과 같은 옥심 보호기; N,N-디메틸히드라존 등과 같은 히드라존 보호기 등을 포함한다.
- [1014] 카복시 보호기의 예는, 메틸에스테르 등과 같은 에스테르 보호기; N,N-디메틸아미드 등과 같은 아미드 보호기 등을 포함한다.
- [1015] 티올 보호기의 예는, 벤질티오에테르 등과 같은 에테르 보호기; 티오아세테이트에스테르, 티오카보네이트, 티오카바메이트 등과 같은 에스테르 보호기 등을 포함한다.
- [1016] 아미노기 및 이미다졸, 피롤, 인돌 등과 같은 방향족 헤테로고리의 보호기의 예는, 벤질카바메이트 등과 같은 카바메이트 보호기; 아세트아미드 등과 같은 아미드 보호기; N-트리페닐메틸아민, 4-메톡시벤질아민 등과 같은 알킬아민 보호기; 메탄술폰아미드 등과 같은 술폰아미드 보호기 등을 포함한다.
- [1017] 보호기는 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어, 산, 염기, 자외선, 히드라진, 페닐히드라진, 나트륨 N-메틸디티오 카바메이트, 테트라부틸암모늄 불화물, 팔라듐아세테이트, 트리알킬실릴할라이드(예를 들어, 트리메틸실릴 요오드화물, 트리메틸실릴 브롬화물), 환원법 등을 사용하는 방법에 의해 제거될 수 있다.
- [1018] 각 단계에서 환원 반응이 수행되는 경우, 사용되는 환원제의 예는, 리튬 알루미늄 수소화물, 나트륨 트리아세트 옥시보론 수소화물, 나트륨 시아노보론 수소화물, 디이소부틸알루미늄 수소화물(DIBAL-H), 나트륨 붕소 수소화물, 테트라메틸암모늄 트리아세트옥시보론 수소화물 등과 같은 금속 수소화물; 보란테트라히드로푸란 착체 등과 같은 보란류; 라니(Raney) 니켈; 라니 코발트; 수소; 포름산; 트리에틸실란 등을 포함한다. 탄소-탄소 이중결합 또는 삼중결합이 환원되는 경우, 팔라듐-탄소, 린드라(Lindlar) 촉매 등과 같은 촉매를 사용하는 방법이 사용된

다. 보란과 염화칼슘 등과 같은 염을 모두 사용하는 방법 또한 적용 가능하다.

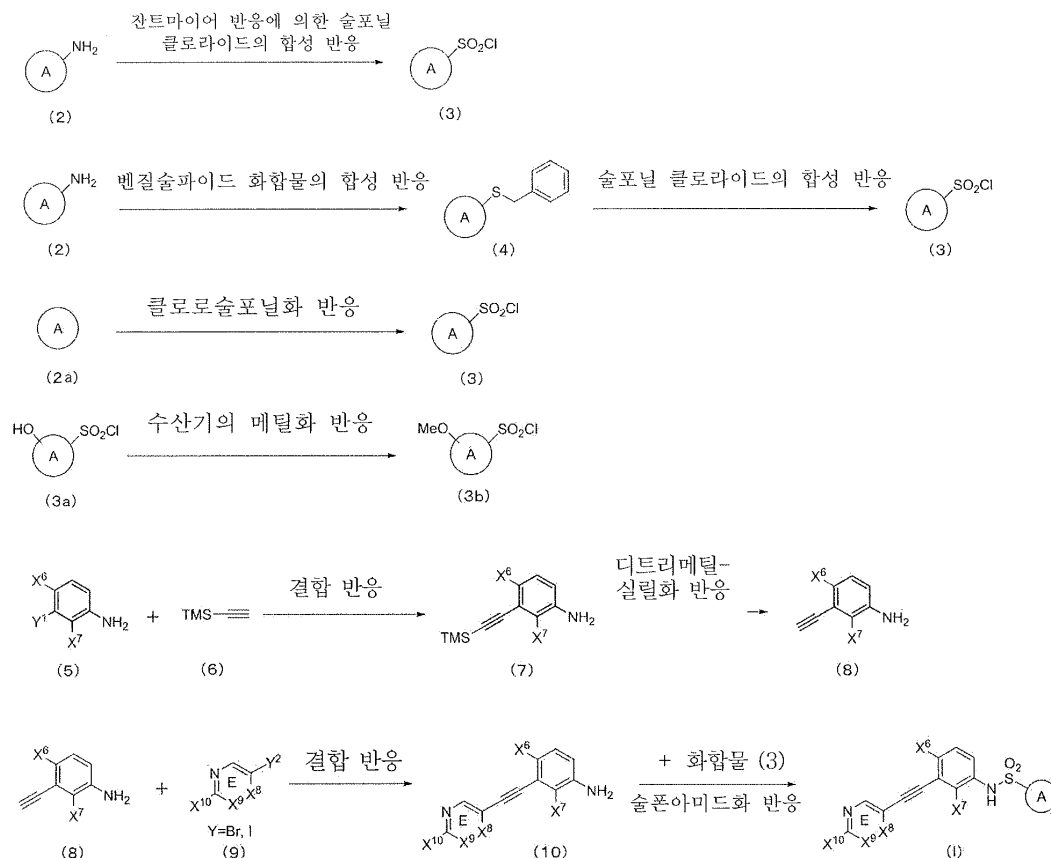
- [1019] 각 단계에서 산화 반응이 수행되는 경우, 사용되는 산화제의 예는, m-클로로퍼벤조산(mCPBA), 과산화수소, tert-부틸히드로퍼옥사이드 등과 같은 과산; 테트라부틸암모늄 퍼클로레이트 등과 같은 퍼클로레이트; 염소산 나트륨 등과 같은 염소산; 아염소산 나트륨 등과 같은 아염소산; 과요오드산 나트륨 등과 같은 과요오드산; 요오드실벤젠 등과 같은 고가(high valent) 요오드 시약; 이산화망간, 과망간산 칼륨 등과 같은 망간 함유 시약; 납 테트라아세테이트 등과 같은 납; 피리디늄 클로로크로메이트(PCC), 피리디늄 디크로메이트(PDC), 존스 시약 등과 같은 크롬 함유 시약; N-브로모숙신이미드(NBS) 등과 같은 할로젠 화합물; 산소; 오존; 삼산화황 피리딘 착체; 오스뮴 사산화물; 이산화셀레늄; 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ) 등을 포함한다.
- [1020] 각 단계에서 라디칼 고리화 반응이 수행되는 경우, 사용되는 라디칼 개시제의 예는, 아조비스이소부티로니트릴(AIBN) 등과 같은 아조 화합물; 4,4'-아조비스-4-시아노펜탄산(ACPA) 등과 같은 수용성 라디칼 개시제; 공기 또는 산소 존재하의 트리메틸보론; 벤조일 과산화물 등을 포함한다. 또한, 사용되는 라디칼 반응제의 예는, 트리부틸스탄난, 트리메틸실릴실란, 1,1,2,2-테트라페닐디실란, 디페닐실란, 요오드화 사마리움 등을 포함한다.
- [1021] 각 단계에서 비티히(Wittig) 반응이 수행되는 경우, 사용되는 비티히 시약의 예는 알킬리텐포스포란 등을 포함한다. 알킬리텐포스포란은 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어, 포스포늄염을 강염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [1022] 각 단계에서 호너-에몬스(Horner-Emmons) 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는 메틸 디메틸포스포노아세테이트, 에틸 디에틸포스포노아세테이트 등과 같은 포스포노아세트산 에스테르; 및 알칼리 금속 수소화물, 유기 리튬 등과 같은 염기를 포함한다.
- [1023] 각 단계에서 프리델-크라프트(Friedel-Crafts) 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는 루이스 산 및 산염화물의 조합, 또는 루이스 산 및 알킬화제(예를 들어, 알킬할라이드, 알콜, 올레핀 등)의 조합을 포함한다. 대안적으로, 루이스 산 대신 유기산 및 무기산을 사용할 수도 있고, 산염화물 대신 무수 아세트산 등과 같은 산 무수물을 사용할 수도 있다.
- [1024] 각 단계에서 방향족 친핵(nucleophilic) 치환 반응이 수행되는 경우, 시약으로서 친핵제(예를 들어, 아민, 이미다졸 등) 및 염기(예를 들어, 유기 염기 등)가 사용된다.
- [1025] 각 단계에서 카보 음이온과의 친핵 부가 반응, 카보 음이온과의 친핵 1,4-부가 반응(미카엘(Michael) 부가 반응), 또는 카보 음이온과의 친핵 치환 반응이 수행되는 경우, 카보 음이온을 발생시키는데 사용되는 염기의 예는 유기 리튬, 금속 알콕사이드, 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다.
- [1026] 각 단계에서 그리냐드(Grignard) 반응이 수행되는 경우, 그리냐드 시약의 예는 페닐마그네슘 브롬화물 등의 아릴마그네슘 할라이드; 및 메틸마그네슘 브로마이드 등의 알킬마그네슘 할라이드를 포함한다. 그리냐드 시약은 그 자체로 공지된 방법, 예를 들어, 알킬할라이드 또는 아릴할라이드를 에테르 또는 테트라히드로푸란 중 금속 마그네슘과 용매로써 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [1027] 각 단계에서 크뇌베나겔(Knoevenagel) 축합 반응이 수행되는 경우, 2개의 전자흡인기(예를 들어, 말론산, 디에틸 말론산, 말로노니트릴 등)와 염기(예를 들어, 유기 염기, 금속 알콕사이드, 무기 염기) 사이에 유지되는 활성 메틸렌 화합물이 시약으로 사용된다.
- [1028] 각 단계에서 빌스마이어-하아크(Vilsmeier-Haack) 반응이 수행되는 경우, 염화포스포릴 및 아마이드 유도체(예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 등)가 시약으로 사용된다.
- [1029] 각 단계에서 알코올, 알킬할라이드 또는 술포네이트 에스테르의 아지드화 반응이 수행되는 경우, 사용되는 아지드화제의 예는 디페닐포스포릴아지드(DPPA), 트리메틸실릴아지드 및 아지드 화 나트륨 등을 포함한다. 예를 들어, 알코올이 아지드화하는 경우, 디페닐포스포릴아지드 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데세-7-엔(DBU)을 사용하는 방법, 트리메틸실릴아지드 및 루이스 산 등을 사용하는 방법을 사용할 수 있다.
- [1030] 각 단계에서 환원성 아미노화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 환원제의 예는 트리아세트옥시 수소화 붕소나트륨, 수소화 시아노붕소나트륨, 수소, 포름산 등을 포함한다. 기질이 아민 화합물인 경우, 파라-포름알데히드 이외에 사용되는 카보닐 화합물의 예는 아세트알데히드 등과 같은 알데히드류, 시클로헥사논 등과 같은 케톤류를 포함한다. 기질이 카보닐 화합물인 경우, 암모니아, 메틸아민 등과 같은 1급 아민류; 디메틸아민 등과 같은 2급 아민 등과 같은 아민류를 포함한다.

- [1031] 각 단계에서 미츠노부(Mitsunobu) 반응이 수행되는 경우, 아조디카복실레이트 에스테르(예를 들어, 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD), 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD) 등) 및 트리페닐포스핀이 시약으로 사용된다.
- [1032] 각 단계에서 에스테르화 반응, 아마이드화 반응 또는 ureation 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 산 염화물, 산 브롬화물 등과 같은 할로젠화 아실 형태; 및 산 무수물, 활성 에스테르 형태, 황산 에스테르 형태 등과 같은 활성 카복실 산을 포함한다. 카복실산 활성화제의 예는, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염(WSCD) 등과 같은 카보디이미드 축합제; 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드-n-하이드레이트(DMT-MM) 등과 같은 트리아진 축합제; 1,1-카보닐디이미다졸(CDI) 등과 같은 카보네이트 에스테르 축합제; 디페닐포스포릴아지드(DPPA); 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄 염(BOP 시약); 2-클로로-1-메틸-피리디늄 이오다이드(무카이야마(Mukaiyama) 시약); 티오닐 클로라이드; 에틸클로로포름레이트 등과 같은 저급 알킬 할로포름레이트; 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N, N, N', N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU); 황산; 이들의 조합 등을 포함한다. 카보디이미드 축합제를 사용하는 경우, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT), N-히드록시숙신이미드(HOSu), 디메틸아미노피리딘(DMAP) 등의 첨가제를 반응에 추가적으로 첨가할 수 있다.
- [1033] 각 단계에서 결합 반응이 수행되는 경우, 사용되는 금속 촉매의 예는, 팔라듐(II) 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 디클로로비스(트리에틸포스핀)팔라듐(II), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 클로라이드, 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) 등과 같은 팔라듐 화합물; 테트라키스(트리페닐포스핀)니켈(0) 등과 같은 니켈 화합물; 트리스(트리페닐포스핀)로듐(III) 클로라이드 등과 같은 로듐 화합물; 코발트 화합물; 산화구리, 요오드화구리(I) 등과 같은 구리 화합물; 백금 화합물 등을 포함한다. 반응에 염기가 추가적으로 첨가될 수 있으며, 이러한 염기의 예는 무기염기, 유기염 등을 포함한다.
- [1034] 각 단계에서 티오카보닐화 반응이 수행되는 경우, 티오카보닐화제로는 디인산 펜타술팜아이드가 대표적으로 사용된다. 디인산 펜타술팜아이드 외에, 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디술팜아이드(라베손(Lawesson) 시약) 등과 같은 1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디술팜아이드 구조를 갖는 시약이 또한 사용될 수 있다.
- [1035] 각 단계에서 뵐-지글러(Wohl-Ziegler) 반응이 수행되는 경우, 사용되는 할로젠화제의 예는, N-요오도숙신이미드, N-브로모숙신이미드(NBS), N-클로로숙신이미드(NCS), 브롬, 술폰릴클로라이드 등을 포함한다. 또한, 열, 빛, 과산화 벤조일, 아조비스이소부티로니트릴 등과 같은 라디칼 개시제를 반응에 첨가함으로써 반응을 촉진시킬 수 있다.
- [1036] 각 단계에서 히드록시기의 할로젠화 반응이 수행되는 경우, 사용되는 할로젠화제의 예는, 할로젠화 수소산 및 무기산의 산 할라이드; 구체적으로 염소화를 위한 염산, 염화 티오닐, 옥시 염화인 등, 및 브롬화를 위한 48% 브롬화수소산 등을 포함한다. 또한, 사염화탄소 또는 사브롬화탄소 등을 트리페닐포스핀과 반응시킴으로써 알콜로부터 알킬할라이드 형태를 얻는 방법이 사용될 수 있다. 대안적으로, 알콜의 술폰산 에스테르로의 변환을 포함하는 2-단계 반응을 통해 알킬 할라이드 형태를 합성하고, 이를 브롬화 리튬, 염화 리튬 또는 요오드화 나트륨과 반응시키는 방법이 또한 사용될 수 있다.
- [1037] 각 단계에서 아르부조프(Arbuzov) 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 에틸브로모아세테이트 등과 같은 알킬 할라이드; 트리에틸포스파이트, 트리(이소프로필)포스파이트 등과 같은 포스파이트를 포함한다.
- [1038] 각 단계에서 술포네이트 에스테르화 반응이 수행되는 경우, 사용되는 술포닐화제의 예는, 메탄술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드, 메탄술폰산 무수물, p-톨루엔술폰산 무수물 등을 포함한다.
- [1039] 각 단계에서 가수분해 반응이 수행되는 경우, 산 또는 염기가 시약으로 사용된다. 또한, tert-부틸에스테르의 산 가수분해 반응이 수행되는 경우, 포름산, 트리에틸실란 등을 첨가하여 부산물인 tert-부틸 양이온을 환원적으로 끌어 모으는 경우가 있다.
- [1040] 각 단계에서 탈수 반응이 수행되는 경우, 사용되는 탈수제의 예는, 황산, 오산화인산, 옥시 염화인, N, N'-디시클로헥실카보디이미드, 알루미늄, 폴리인산 등을 포함한다.
- [1041] 각 단계에서 디메틸실릴화 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, TBAF 등과 같은 불화물, 염산 등과 같

은 산 및 수산화칼륨 등과 같은 염기를 포함한다.

- [1042] 각 단계에서 술폰아미딘화 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 술폰일 클로라이드 등과 같은 술폰일 할라이드를 포함한다.
- [1043] 각 단계에서 잔트마이어(Sandmeyer) 반응에 의해 아닐린으로부터 술폰일 클로라이드 합성 반응이 수행되는 경우, 디아조화 단계에 사용되는 시약의 예는, 아질산나트륨 등과 같은 아질산염을 포함한다. 또한, 염산 등과 같은 산이 사용된다. 디아조니오기를 술폰일 클로라이드기로 전환하는 단계에서 사용되는 시약으로는, 이산화황 함유 용액, 염화구리(I) 등을 들 수 있다. 이산화황 함유 용액은 티오닐 클로라이드 및 물 등을 사용하는 반응에 의해 수득된다. 반응은 0° C 이하에서 수행되는 것이 바람직하다.
- [1044] 각 단계에서 아닐린 또는 아미노기를 갖는 헤테로고리 화합물로부터 벤질술폰아이드 화합물의 합성 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 아질산아밀 등과 같은 아질산알킬, 1,2-디벤질디술폰아이드 등을 포함한다.
- [1045] 각 단계에서 할로젠 및 헤테로고리 화합물을 갖는 방향족 고리로부터 벤질술폰아이드 화합물로의 친핵 치환 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 벤질머captan 등과 같은 티올류, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 등과 같은 전이금속 촉매, 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐, 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 등과 같은 리간드, DIPEA 등과 같은 염기를 포함한다.
- [1046] 각 단계에서 잔트마이어(Sandmeyer) 반응에 의해 아미노기를 갖는 헤테로고리 화합물로부터 할로젠을 갖는 헤테로고리 화합물의 합성 반응이 수행되는 경우, 디아조화 단계에 사용되는 시약의 예는 아질산아밀 등과 같은 아질산알킬, 염화구리(II) 등을 포함한다.
- [1047] 각 단계에서 벤질술폰아이드 화합물로부터 술폰일 클로라이드 화합물의 합성 반응이 수행되는 경우, 사용되는 용매 및 시약의 예는, 아세트산, 물 등과 같은 용매, N-클로로숙신이미드 등과 같은 할로젠 등을 포함한다.
- [1048] 각 단계에서 방향족 화합물의 클로로술폰화 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 클로로술폰산을 포함한다.
- [1049] 각 단계에서 술폰일 클로라이드 수산기의 메틸화반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 트리플루오로보란 히드로플루오라이드, (디아조메틸)트리메틸실란 등을 포함한다.
- [1050] 각 단계에서 쿠르티우스(Curtius) 전이 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 디이소프로필에틸아민(DIPEA) 등과 같은 염기, 디페닐포스포릴아지드, tert-부탄올 등을 포함한다.
- [1051] 각 단계에서 술폰산으로부터 술폰일 클로라이드로의 합성 반응이 수행되는 경우, 사용되는 시약의 예는, 염화티오닐, DMF의 촉매량 등을 포함한다.
- [1052] 다음에서, 화합물 (I)의 제조 방법이 반응식을 포함하여 보다 구체적으로 설명된다.
- [1053] 달리 명시하지 않는 한, 다음 반응식의 각 기호는 앞서 정의된 바와 같다.
- [1054] [제조 방법 A-1]

[1055] 화합물 (I)는 다음의 방법으로 제조될 수 있다.



[1056]

[1057] 여기에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 다른 기호는 전술한 바와 같다.

[1058]

술폰아미딘화 반응에 사용되는 화합물 (3) (구체적으로, 술폰일 클로라이드인 화합물)은 잔트마이어 반응에 의해 화합물 (2)에 술폰일 클로라이드의 합성 반응을 가함으로써 제조될 수 있다. 또한, 화합물 (3)은 화합물 (2)에 벤질sulfonyl 화합물의 합성 반응을 가하고, 수득된 화합물 (4)에 술폰일 클로라이드의 합성 반응을 가함으로써 제조될 수 있다. 이에 더하여, 화합물 (3)은 화합물 (2a)에 클로로sulfonyl화 반응을 가함으로써 또한 제조될 수 있다.

[1059]

이와 같이하여 수득된 화합물 (3)의 치환기를 그 자체로 공지된 수단(즉, 치환기의 도입 및 작용기의 전환)을 이용하여 전환함으로써, 화합물 (3)에 함유된 다른 화합물 또는 그의 염이 또한 제조될 수 있다.

[1060]

예를 들어, 화합물 (3)에 함유된 화합물 (3b)는 화합물 (3)에 함유된 화합물 (3a)에 수산기의 메틸화 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1061]

화합물 (7)은 화합물 (5)와 화합물 (6)에 결합 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1062]

화합물 (8)은 화합물 (7)에 디트리메틸실릴화 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1063]

화합물 (10)은 화합물 (8)과 화합물 (9)에 결합 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1064]

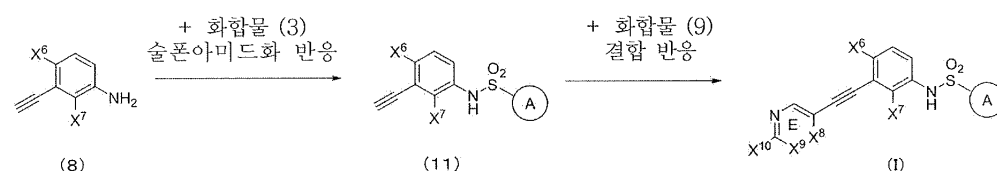
화합물 (I)는 화합물 (10)에 술폰아미드화 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1065]

[제조 방법 A-2]

[1066]

화합물 (I)는 또한 화합물 (8)로부터 다음의 방법으로 제조될 수 있다.



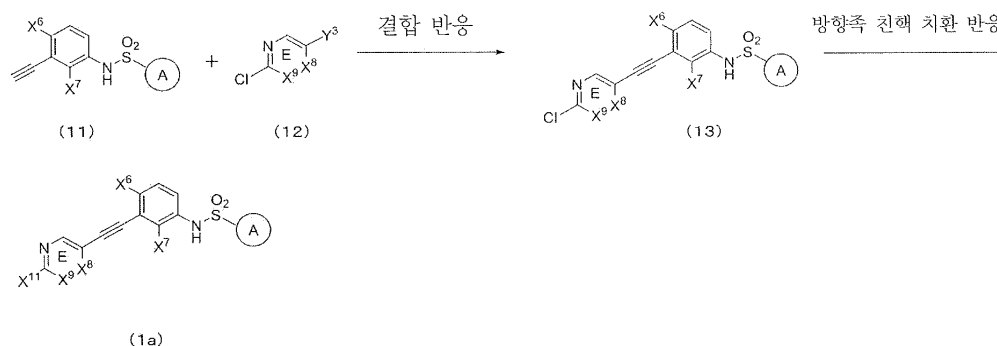
[1067]

[1068] 화합물 (11)은 화합물 (8)에 술폰아미드화 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1069] 화합물 (I)는 화합물 (11)과 화합물 (9)에 결합 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1070] [제조 방법 A-3]

[1071] 화합물 (I)에 함유된 화합물 (1a)는 또한 다음의 방법으로 제조될 수 있다.



[1072]

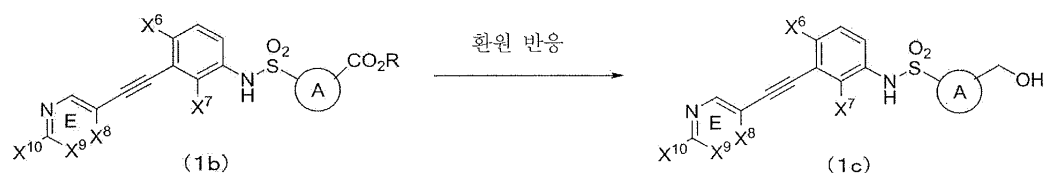
[1073] 여기에서, X^{11} 은 선택적으로 치환된 아미노기이고, Y^3 는 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, 다른 기호는 전술한 바와 같다.

[1074] 화합물 (13)은 화합물 (11)과 화합물 (12)에 결합 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1075] 화합물 (1a)는 화합물 (13)에 방향족 친핵 치환 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1076] [제조 방법 A-4]

[1077] 화합물 (I)에 함유된 화합물 (1c)는 화합물 (I)에 함유된 화합물 (1b)로부터 다음의 방법으로 제조될 수 있다. 화합물 (1b)는 전술한 제조 방법 A-1 내지 A-3에 의해 제조될 수 있다.



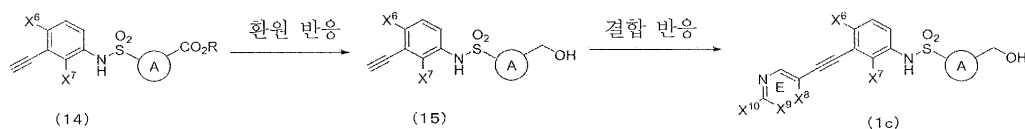
[1078]

[1079] 여기에서, R은 알킬기이고, 다른 기호는 전술한 바와 같다.

[1080] 화합물 (1c)는 화합물 (1b)에 환원 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1081] [제조 방법 A-5]

[1082] 화합물 (1c)는 화합물 (11)에 함유된 화합물 (14)로부터 또한 다음의 방법으로 제조될 수 있다.

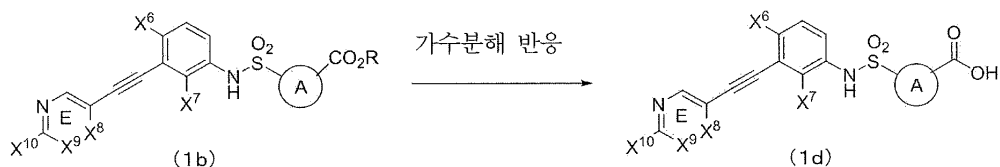


[1083]

[1084] 화합물 (15)는 화합물 (14)에 환원 반응을 가함으로써 제조될 수 있다. 화합물 (1c)은 화합물 (15)에 결합 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1085] [제조 방법 A-6]

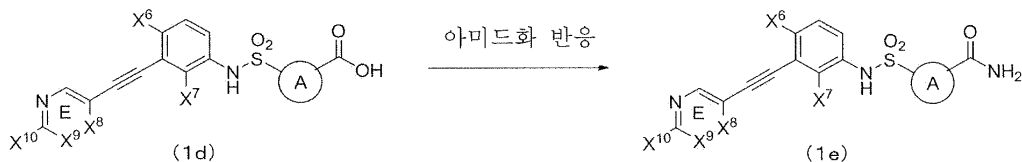
[1086] 화합물 (I)에 함유된 화합물 (1d)는 화합물 (I)에 함유된 화합물 (1b)로부터 다음의 방법으로 제조될 수 있다.



화합물 (1d)는 화합물 (1b)에 가수분해 반응을 가함으로써 합성될 수 있다.

[제조 방법 A-7]

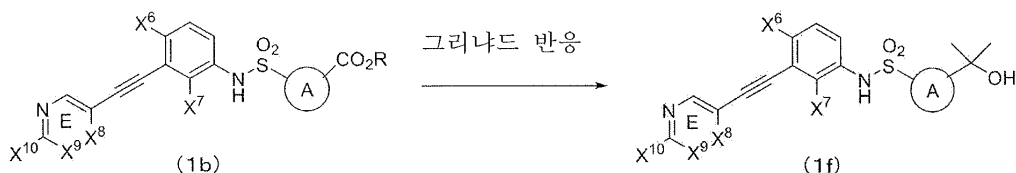
화합물 (I)에 함유된 화합물 (1e)는 화합물 (I)에 함유된 화합물 (1d)로부터 다음의 방법으로 제조될 수 있다.



화합물 (1e)는 화합물 (1d)에 아미드화 반응을 가함으로써 합성될 수 있다.

[제조 방법 A-8]

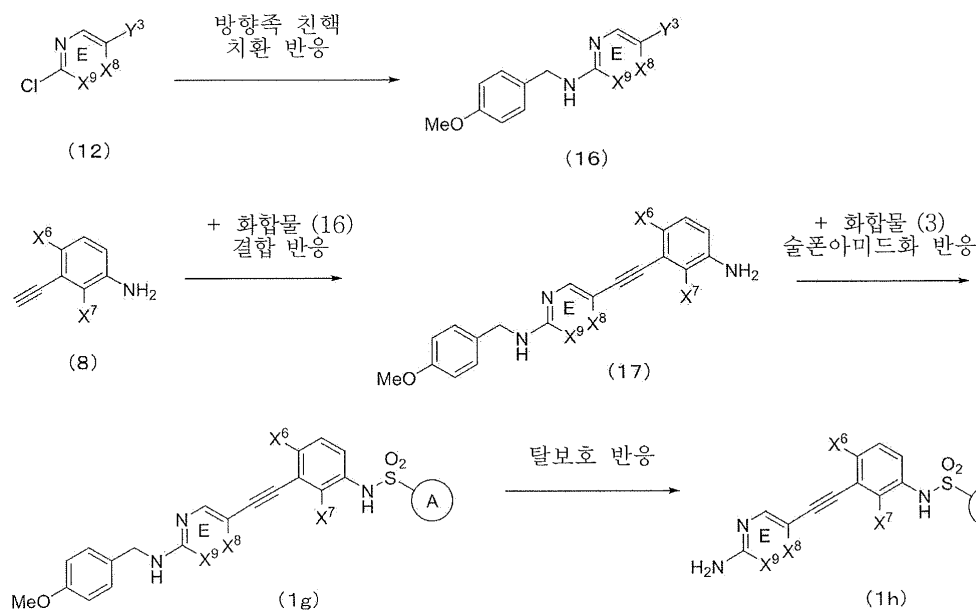
화합물 (I)에 함유된 화합물 (1f)는 화합물 (I)에 함유된 화합물 (1b)로부터 다음의 방법으로 제조될 수 있다.



화합물 (1f)는 화합물 (1b)에 그리냐드 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[제조 방법 A-9]

화합물 (I)에 함유된 화합물 (1g) 및 화합물 (1h)는 다음의 방법으로 제조될 수 있다.



화합물 (16)은 화합물 (12)에 4-메톡시벤질아민을 이용한 방향족 친핵 치환 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

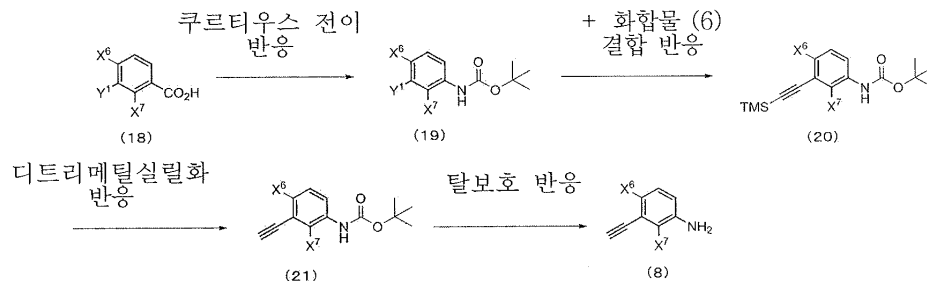
화합물 (17)은 화합물 (8)과 화합물 (16)에 결합 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1102] 화합물 (1g)는 화합물 (17)과 화합물 (3)에 술포아미드화 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1103] 화합물 (1h)는 화합물 (1g)에 트리플루오로아세트산 등과 같은 산을 이용한 4-메톡시벤질기의 탈보호반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1104] [제조 방법 A-10]

[1105] 화합물 (8)은 또한 다음의 방법으로 제조될 수 있다.



[1106]

[1107] 화합물 (19)는 화합물 (18)에 쿠르티우스 전이 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1108] 화합물 (20)은 화합물 (19)와 화합물 (6)에 결합 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1109] 화합물 (21)은 화합물 (20)에 디트리메틸실릴화 반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1110] 화합물 (8)은 화합물 (21)에 염산/디옥산 등과 같은 산을 이용한 tert-부톡시카보닐기의 탈보호반응을 가함으로써 제조될 수 있다.

[1111] 화합물 (2), 화합물 (2a), 화합물 (5), 화합물 (6), 화합물 (9), 화합물 (12), 및 화합물 (18)은 시판품으로서 입수 가능하거나 그 자체로 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

[1112] 이와 같이하여 수득된 화합물 (I)의 치환기를 그 자체로 공지된 수단(즉, 치환기의 도입 및 작용기의 전환)을 이용하여 전환함으로써, 화합물 (I)에 함유된 다른 화합물 또는 그의 염이 또한 제조될 수 있다.

[1113] 치환기의 도입 및 작용기의 전환 방법으로, 공지된 일반적인 방법이 사용된다. 예를 들어, 할로겐 원자(예를 들어, 불소, 염소, 브롬, 요오드) 및 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬술포닐-옥시기[예를 들어, 메탄술포닐옥시, 에탄술포닐옥시, 트리클로로메탄술포닐옥시, 트리플루오로메탄술포닐옥시(트리플레이트)]의 메틸기, 시클로프로필기, 비닐기, 시아노기, 포르밀기, 카보닐기, 카복실기, 수산기, 아미노기, 보틸기 등으로의 전환, 세이퍼스-길버트(Seyferth-Gilbert) 동족체 반응에 의한 포르밀기의 에틸닐기로의 전환, 가수분해에 의한 에스테르의 카복시기로의 전환, 아마이드화에 카복시기의 카바미드기로의 전환, 환원에 의한 카복시기의 히드록시 메틸기로의 전환, 환원 및 알킬화에 의한 카보닐기의 알코올 형태로의 전환, 카보닐기의 환원 아미노화, 카보닐기의 옥심화, 아미노기의 아실화, 아미노기의 ureation, 아미노기의 술포네이트화, 아미노기의 알킬화, 아민에 의한 활성 할로겐의 치환 또는 아민화, 히드록시기의 알킬화, 히드록시기의 치환 또는 아민화가 언급될 수 있다.

[1114] 치환기의 도입 및 작용기의 전환을 수행함에 있어서, 의도된 반응 이외의 반응이 일어나는 반응 위치가 존재하는 경우, 필요에 따라 그 자체로 공지된 수단에 의해 반응 위치에 사전에 보호기를 도입하고, 의도된 반응을 수행한 이후, 보호기는 또한 본질적으로 공지된 수단에 의해 제거되어 본 발명의 범위 내의 화합물을 생성한다.

[1115] 예를 들면, 출발 화합물 및 중간체가 치환기로서 아미노기, 카복실기, 또는 히드록시기를 갖는 경우, 이들 기는 펩티드 화학 등에서 일반적으로 사용되는 보호기로 보호될 수 있다. 이 경우, 목적 화합물은 반응 후 필요에 따라 보호기를 제거함으로써 수득될 수 있다.

[1116] 진술한 제조 방법에 의해 수득된 화합물 (I)은 용매 추출, 용액의 pH 변화, 상 전이, 결정화, 재결정화, 크로마토그래피 등과 같은 공지된 수단에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

[1117] 화합물 (I)이 광학 이성질체, 입체 이성질체, 위치 이성질체, 또는 회전자(rotamer)를 갖는 경우, 이들은 또한 화합물 (I)에 포함되며, 그 자체로 공지된 합성 방법 및 분리 방법에 따라 단일 생성물로서 수득될 수 있다. 예를 들어, 화합물 (I)이 광학 이성질체를 갖는 경우, 화합물로부터 분리된 광학 이성질체 또한 화합물 (I)에 포함된다.

- [1118] 광학 이성질체는 그 자체로 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [1119] 화합물 (I)은 결정일 수 있다.
- [1120] 화합물 (I)의 결정(이하, 본 발명의 결정으로 약칭함)은 그 자체로 공지된 결정화 방법을 적용함으로써, 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [1121] 본 발명의 결정은 물리화학적 성질(예를 들어, 융점, 용해도, 안정성) 및 생물학적 성질(예를 들어, 약물동태(흡수성, 분포, 대사, 배설), 효능)이 우수하여, 의약으로서 유용할 것으로 기대된다.
- [1122] 또한, 화합물 (I)은 약학적으로 허용 가능한 공결정(cocrystal) 또는 공결정염 일 수 있다. 여기에서, 공결정 또는 공결정염은 실온에서 고체이며 각각의 물성(예를 들어, 구조, 융점, 용융 열, 흡습성 및 안정성)이 다른, 2종 이상의 특정 물질로 이루어진 결정질 물질을 의미한다. 공결정 및 공결정염은 그 자체로 공지된 결정화 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [1123] 화합물 (I)은 화합물 (I)에 포함되는 각각의 수화물 또는 비-수화물, 용매화물 또는 비-용매화물일 수 있다.
- [1124] 동위 원소(예를 들어, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I) 등으로 표시된 화합물 또한 화합물 (I)에 포함된다. 동위 원소로 표시되거나 치환된 화합물 (I)은, 예를 들어, 양전자 방출 단층 촬영(PET)에 사용되는 트레이서(PET 트레이서)로써 사용될 수 있고, 의학 진단 등의 분야에서 유용할 수 있다.
- [1125] 화합물 (I)은 프로드러그(prodrug)일 수 있다.
- [1126] 화합물 (I)의 프로드러그는 생체 내(*in vivo*) 생리학적 조건 하에서 효소, 위산 등과 반응하여 화합물 (I)로 전환되는 화합물을 나타내며, 따라서 효소적 산화, 환원, 가수분해 등을 거쳐 화합물 (I)로 전환하는 화합물 및 위산 등에 의한 가수분해를 거쳐 화합물 (I)로 변환하는 화합물이다.
- [1127] 화합물 (I)의 프로드러그(prodrug)의 예는,
- [1128] (1) 화합물 (I)의 아미노에 아실화, 알킬화 또는 인산화를 가하여 수득된 화합물(예를 들어, 화합물 (I)의 아미노에 에이코사노일화, 알라닐화, 펜틸아미노카보닐화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메톡시카보닐화, 테트라히드로푸릴화, 피롤리딘메틸화, 피발로일옥시메틸화, tert-부틸화, 에톡시카보닐화, tert-부톡시카보닐화, 아세틸화, 시클로프로필카보닐화 등을 가하여 수득된 화합물);
- [1129] (2) 화합물 (I)의 히드록시기에 아실화, 알킬화, 인산화, 또는 보리화를 가하여 수득된 화합물(예를 들어, 화합물 (I)의 히드록시기에 아세틸화, 팔미토일화, 프로파노일화, 피발로일화, 숙시닐화, 푸마릴화, 알라닐화, 또는 디메틸아미노메틸카보닐화 등을 가하여 수득된 화합물);
- [1130] (3) 화합물 (I)의 카복시에 에스테르화 또는 아마이드화를 가하여 수득된 화합물(예를 들어, 화합물 (I)의 카복시에 에틸에스테르화, 페닐에스테르화, 카복시메틸에스테르화, 디메틸아미노메틸에스테르화, 피발로일옥시메틸에스테르화, 에톡시카보닐옥시에틸에스테르화, 프탈리딜에스테르화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸에스테르화, 시클로헥실옥시카보닐에틸에스테르화, 또는 메틸아מיד화 등을 가하여 수득된 화합물)을 포함한다. 이들 화합물은 그 자체로 공지된 방법에 따라 화합물 (I)로부터 제조될 수 있다.
- [1131] 화합물 (I)의 프로드러그는 또한 생리학적 조건하에서 화합물 (I)로 변환되는 것일 수 있다(예를 들어, IYAKUHIN no KAIHATSU, Development of Pharmaceuticals, Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, HIROKAWA SHOTEN 출판, 1990 참조).
- [1132] 본 명세서에서, 프로드러그는 염의 형태일 수 있다. 염의 예는 전술한 화학식 (I)로 표현되는 화합물의 염으로서 예시된 것들을 포함한다.
- [1133] 화합물 (I) 또는 그의 프로드러그(이하, 간단히 본 발명의 화합물로 약칭함)는 GCN2 억제 활성을 가지며, 암 예방제 또는 치료제, 암 성장 억제제, 또는 암 전이 억제제로서 유용할 수 있다.
- [1134] 본 발명의 화합물은 GCN2에 대한 선택적인 억제 활성을 가지며, 효능 발현, 약물동력학(예를 들어, 흡수성, 분포, 대사, 배설), 용해도(예를 들어, 수용해도), 다른 의약품과의 상호 작용(예를 들어, 약물 대사 효소 억제 작용), 안전성(예를 들어, 급성 독성, 만성 독성, 유전 독성, 생식 독성, 심장 독성, 발암성, 중추신경계 독성), 및 안정성(예를 들어, 화학적 안정성, 효소에 대한 안정성)에 있어서 또한 우수하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 의약으로서 유용할 수 있다.

- [1135] 따라서, 본 발명의 화합물은 포유류(예를 들어, 쥐, 생쥐, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 소, 양, 원숭이, 인간)에 대한 과량의 (비정상적인) GCN2 작용을 억제하는데 사용될 수 있다.
- [1136] 본 발명의 화합물은 GCN2의 영향을 받을 수 있는 질병(본 명세서에서는 "GCN2 관련 질환"으로 약칭함), 예를 들어, 암[예를 들어, 대장암(예를 들어, 대장암, 직장암, 항문암, 가족성 대장암, 유전성 비용종증 대장암, 위장관 기질종양), 폐암(예를 들어, 비소세포성 폐암, 소세포성 폐암, 악성 종양), 종양, 췌장암(예를 들어, 췌장 도관암, 췌장 내분비성암), 인두암, 후두암, 식도암, 위암(예를 들어, 유두선암, 점액선암, 선편평상피암), 십이지장암, 소장암, 유방암(예를 들어, 침윤성 도관암종, 원위 도관암종, 염증성 유방암), 난소암(예를 들어, 난소상피 암세포종, 외음질 세균성 세포암, 난소 세균성 세포종양, 난소 저악성 종양), 고환종양, 전립선암(예를 들어, 호르몬 의존성 전립선암, 비호르몬 의존성 전립선암, 거세 저항성 전립선암), 간암(예를 들어, 간세포암, 원발성 간암, 간외 담관암), 갑상선암(예를 들어, 수질 갑상선암), 신장암(예를 들어, 신장 세포암(예를 들어, 투명세포 신장 세포암종), 신장 골반 및 요관 이행 세포암종), 자궁암(예를 들어, 자궁 경부암, 자궁암, 자궁육종), 임신성 용모 선종, 뇌종양(예를 들어, 수모세포종, 신경교종, 송과선 성상세포종, 모양세포성 성상세포종, 확산 성상세포종, 미분화 성상세포종, 뇌하수체 선종), 망막 모세포종, 피부암(예를 들어, 기저세포암, 악성 흑색종(흑색종)). 육종(예를 들어, 횡문근 육종, 평활근 육종, 연조직 육종, 방추세포 육종, 골육종), 악성 뼈종양, 방광암, 혈액암(예를 들어, 다발성 골수종, 백혈병(예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병(만성 백혈병의 급사를 포함함)), 악성 림프종, 호지킨(Hodgkin)병, 만성 골수증식성 질환, 알 수 없는 일차혈액암]의 예방제 또는 치료제, 암 성장 억제제, 암 전이 억제제, 세포자멸 촉진제, 및 전암 병변(예를 들어, 골수 골수이형성 증후군)의 예방제 또는 치료제로서 유용할 것으로 기대된다.
- [1137] 특히, 본 발명의 화합물은 골육종, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 췌장암, 대장암, 흑색종, 및 악성 림프종용 의약으로 사용될 수 있다.
- [1138] 본 발명의 화합물은 그대로 또는 약리학적으로 허용되는 담체를 첨가하여, 경구 또는 비경구로 포유류(바람직하게는, 인간)에게 의약으로 투여될 수 있다.
- [1139] 다음에서, 본 발명의 화합물(때때로 "본 발명의 의약"으로 약칭함)을 함유하는 의약에 대하여 상세히 설명한다. 본 발명의 의약의 투여 형태의 예는, 정제(예를 들어, 당의정, 필름 코팅 정제, 설하정, 협측 정제, 구강내 신속-통합 정제), 환제, 과립제, 분말제, 캡슐(예를 들어, 소프트 캡슐, 마이크로캡슐), 시럽, 유제, 현탁액, 필름(예를 들어, 구강내 분해성 필름, 구강 점막 패치 필름) 등을 포함한다. 또한, 본 발명의 의약의 투여 형태의 예는, 주사제, 점적주입제, 경피제(예를 들어, 이온 삼투압 경피제), 좌제, 연고제, 비강제, 흡입제, 점안제 등과 같은 비경구제를 포함한다. 또한, 본 발명의 의약은 또한 즉방형 제제, 서방형 제제(예를 들어, 서방형 마이크로 캡슐) 등과 같은 제어방출제일 수 있다.
- [1140] 본 발명의 의약은 제제의 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 공지된 제조 방법(예를 들어, 일본 약전에 기재된 방법)에 의해 제조될 수 있다. 또한, 본 발명의 의약은 필요에 따라, 제약 분야에서 일반적으로 사용되는, 부형제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 착색제, 방부제, 방향제, 교정제, 안정제, 증점제 등과 같은 적당량의 첨가제를 적절히 함유할 수 있다.
- [1141] 전술한 약리학적으로 허용되는 담체로서, 이들 첨가제를 언급할 수 있다.
- [1142] 예를 들어, 정제는 부형제, 결합제, 붕해제, 윤활제 등을 사용하여 제조될 수 있으며, 알약 및 과립은 부형제, 결합제 및 붕해제를 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 분말 및 캡슐은 부형제 등을 사용하여 제조될 수 있고, 시럽은 감미제 등을 사용하여 제조될 수 있고, 유제 및 현탁액은 현탁제, 계면활성제, 유화제 등을 사용하여 제조될 수 있다.
- [1143] 부형제의 예는, 락토오스, 수크로스, 글루코스, 전분, 사카로스, 미정질 셀룰로오스, 감초(Glycyrrhiza uralensis), 만니톨, 탄산수소나트륨, 인산칼슘, 황산칼슘을 포함한다.
- [1144] 결합제의 예는, 전분 용액 5 내지 10 중량%, 아라비아 고무용액 또는 젤라틴 용액 10 내지 20 중량%, 트라가칸트 용액 1 내지 5 중량%, 카복시메틸셀룰로스 용액, 알긴산나트륨 용액, 글리세롤을 포함한다.
- [1145] 붕해제의 예는 전분, 탄산칼슘을 포함한다.
- [1146] 윤활제의 예는, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 정제 탈크를 포함한다.
- [1147] 감미제의 예는, 글루코오스, 프룩토스, 전화당, 솔비톨, 자일리톨, 글리세롤, 단순한 시럽을 포함한다.

- [1148] 계면활성제의 예는, 라우릴 황산나트륨, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노지방산 에스테르, 폴리옥틸 스테아레이트 40을 포함한다.
- [1149] 현탁제의 예는, 아라비아 고무, 알긴산나트륨, 카복시메틸셀룰로오스나트륨, 메틸셀룰로오스, 벤토나이트를 포함한다.
- [1150] 유화제의 예는, 아라비아 고무, 트라가칸트, 젤라틴, 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [1151] 예를 들어, 본 발명의 의약이 정제인 경우, 그 자체로 공지된 방법에 따라, 예를 들어, 부형제(예를 들어, 락토오스, 수크로스, 전분), 붕해제(예를 들어, 전분, 탄산마그네슘), 결합제(전분, 아라비아 고무, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로스), 또는 윤활제(예를 들어, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 폴리에틸렌글리콜 6000)를 본 발명의 화합물에 첨가하고, 그 혼합물을 압축성형한 후, 필요에 따라 맛 마스킹, 장용성 코팅, 또는 지속성을 위하여 그 자체로 공지된 방법으로 코팅하여 제조될 수 있다. 코팅에 사용되는 코팅제의 예는, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리옥시에틸렌글리콜, 트윈(Tween) 80, 플루로닉 F68, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 유드라지트(Eudragit, 독일 Rohm 제조, 메타크릴산-아크릴산 공중합체) 및 염료(예를 들어, 적색 산화철, 이산화티타늄)를 포함한다.
- [1152] 전술한 주사는 정맥 주사뿐만 아니라 피하 주사, 피내 주사, 근육 주사, 복강내 주사, 드립 주사 등을 포함된다.
- [1153] 이러한 주사는 그 자체로 공지된 방법, 즉 본 발명의 화합물을 무균수용액 또는 유성용액에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조할 수 있다. 수용액의 예는, 염분, 글루코스, 및 다른 보조제 등을 함유하는 등장액(예를 들어, D-소르비톨, D-만니톨, 염화나트륨)을 포함한다. 수용액은 적합한 용해제, 예를 들어, 알콜(예를 들어, 에탄올), 폴리알콜(예를 들어, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜), 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50)를 함유할 수 있다. 유성용액의 예는 참기름, 콩기름 등을 포함한다. 유성용액은 적합한 용해제를 함유할 수 있다. 용해제의 예는, 벤질벤조에이트, 벤질알콜 등을 포함한다. 주사제는 완충제(예를 들어, 인산염 완충제, 아세트산나트륨 완충제), 진정제(예를 들어, 염화벤잘코늄, 염산프로카인), 안정제(예를 들어, 인간 혈청 알부민, 폴리에틸렌글리콜), 방부제(예를 들어, 벤질알코올, 페놀) 등을 함유할 수 있다. 준비된 주사제는 일반적으로 앰플 내에 채워질 수 있다.
- [1154] 본 발명의 의약에 있어서의 본 발명의 화합물의 함유량은 제제 형태에 따라 다르다. 전체 제제에 대하여, 통상 약 0.01 내지 약 100 중량%, 바람직하게는 약 2 내지 약 85 중량%, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 70 중량%이다.
- [1155] 본 발명의 의약에 있어서의 첨가제의 함유량은 제제 형태에 따라 다르다. 일반적으로, 전체 제제에 대하여 약 1 내지 약 99.9 중량%, 바람직하게는 약 10 내지 약 90 중량%이다.
- [1156] 본 발명의 화합물은 안정적이고 저독성이며, 안전하게 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 1일 투여량은 환자의 상태 및 체중, 화합물의 종류, 투여 경로 등에 따라 다르다. 예를 들면, 암 치료를 목적으로 환자에게 경구 투여하는 경우, 성인(체중 약 60 kg)에 대한 1일 투여량은 본 발명의 화합물의 약 1 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 3 내지 약 300 mg, 더욱 바람직하게는 약 10 내지 약 200 mg이고, 이는 1회 또는 2 또는 3회로 나누어 투여할 수 있다.
- [1157] 본 발명의 화합물을 비경구 투여하는 경우, 일반적으로 액체 형태(예를 들어, 주사제)로 투여한다. 본 발명의 화합물의 투여량은 투여 대상, 표적 기관, 증상, 투여 방법 등에 따라 다르다. 예를 들어, 일반적으로 체중 1kg 당 약 0.01 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.01 내지 약 20 mg의 발명의 화합물이 정맥 주사로 투여된다.
- [1158] 본 발명의 화합물은 다른 약물과 병용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 호르몬 치료제, 화학요법제, 면역요법제, 또는 세포성장인자 및 그의 수용체의 작용억제제 등과 같은 약제와 병용할 수 있다. 다음에서, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 약제를 "병용 약제"로 약칭한다.
- [1159] "호르몬 치료제"로서, 예를 들어, 포스포에스트론, 디에틸stil베스트론, 클로로트리아니젠, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤아세테이트, 클로르마니논아세테이트, 시프로테론아세테이트, 다나졸, 알릴레스트레놀, 게스트리논, 메파트리신, 알록시펜, 오멜옥시펜, 레보멜옥시펜, 항-에스트로겐(예를 들어, 타목시펜시트레이트, 토레미펜시트레이트), 알약 제제, 메피티오스탄, 테스트로락톤, 아미노글루티드이미드, LH-RH 작용제(예를

들어, 고세렐린아세테이트, 부세렐린, 류프로렐린아세테이트), 드롤옥시펜, 에피티오스타놀, 에티닐에스트라디올술포네이트, 아로마타제 억제제(예를 들어, 염산 파드로졸, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 보로졸, 포름에스탄), 항-안드로겐(예를 들어, 플루타미드, 비카타미드, 닐루타미드, 엔자루타미드), 5 α -리덕타제 억제제(예를 들어, 피나스테리드, 에프리스테리드, 두타스테리드), 부신피질 호르몬 약제(예를 들어, 텍사메타손, 프레도니솔론, 베타메타손, 트리암시놀론), 안드로겐 합성 억제제(예를 들어, 아비라테론), 레티노이드 및 레티노이드 대사를 지연시키는 약제(예를 들어, 리아로졸), 갑상선 호르몬, 및 이들의 DDS(Drug Delivery System) 제제가 사용될 수 있다.

[1160] "화학요법제"로서, 예를 들어, 알킬화제, 대사길항제, 항종양항생제, 및 식물유래 항종양제가 사용될 수 있다.

[1161] "알킬화제"로서, 예를 들어, 질소 머스터드, 염산 질소 머스터드-N-옥사이드, 클로람부틸, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 티오테파, 카보쿠온, 임프로술판토실레이트, 부술판, 염산 니무스틴, 미토브로니톨, 멜팔란, 다카바진, 라니무스틴, 에스트라무스틴 인산나트륨, 트리에틸렌멜라닌, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 피포브로만, 에토글루시드, 카보플라틴, 시스플라틴, 미보플라틴, 네다플라핀, 옥살리플라핀, 알트레타민, 암마부스틴, 염산 디브로스피디움, 포테무스틴, 프레드니무스틴, 푸미테파, 리보무스틴, 테모졸로미드, 트레오술판, 트로포스파미드, 지노스타틴 스티말라머, 아도젤레신, 시스테무스틴, 비젤레신, 및 이들의 DDS 제제가 사용될 수 있다.

[1162] "대사길항제"로서, 예를 들어, 메르캅토프린, 6-메르캅토프린리보시드, 티오이노신, 메토크세이트, 페메트렉시드, 에노시타빈, 시타라빈, 시타라빈옥스포스페이트, 염산 안시타빈, 5-FU 약제(예를 들어, 플루오로우라실, 테가푸르, UFT, 독시플루리딘, 카모푸르, 갈로시타빈, 에미테푸르, 카페시타빈), 아미노프테린, 넬라라빈, 류코보린칼슘, 타블로이드, 부토신, 폴리네이트칼슘, 레보포리네이트칼슘, 클라드리빈, 에미테푸르, 플루다라빈, 챔시타빈, 히드록시카바미드, 펜토스타틴, 피리트렉심, 이독스우리딘, 미토구아존, 티아조푸린, 암바무스틴, 벤다무스틴, 및 이들의 DDS 제제가 사용될 수 있다.

[1163] "항종양 항생제"로서, 예를 들어, 악티노마이신 D, 악티노마이신 C, 마이토마이신 C, 크로모마이신 A3, 염산 블레오마이신, 황산 블레오마이신, 황산 페플로마이신, 염산 다우노루비신, 염산 독소루비신, 염산 아크라루비신, 염산 피라루비신, 염산 에피루비신, 네오카지노스타틴, 미트라마이신, 사르코마이신, 카지노필린, 미토탄, 염산 조루비신, 염산 미톡산트론, 염산 이다루비신, 및 이들의 DDS 제제(예를 들어, 독소루비신 캡슐화된 PEG 리보솜)가 사용될 수 있다.

[1164] "식물 유래 항종양제"로는, 예를 들어, 에토포시드, 인산 에토포시드, 황산 빈블라스틴, 황산 빈크리스틴, 황산 빈데신, 테니포시드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 비노렐빈, 및 DDS 제제가 사용될 수 있다.

[1165] "면역요법제"로는, 예를 들어, 피시바닐, 크레스틴, 시조필란, 렌티난, 우베니멕스, 인터페론, 인터류킨, 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 대식세포집락자극인자, 과립구집락자극인자, 에리스로포이에틴, 림포톡신, BCG 백신, 코리네박테리움 파르툼, 레바미솔, levamisole, 다당류 K, 프로코다졸, 항-CTLA4 항체(예를 들어, 이필리무맵, 트레멜리무맵), 항-PD-1 항체(예를 들어, 니볼루맵, 펄브롤리즈맵), 항-PD-L1 항체가 사용될 수 있다.

[1166] "세포성장인자 및 그의 수용체의 작용 억제제"에서의 "세포성장인자"는 통상 분자량 20,000 이하의 펩티드이며, 저농도에서 수용체와 결합함으로써 활성을 나타낼 수 있는 임의의 세포증식을 촉진하는 물질이며, 구체적으로는, (1) EGF(상피성장인자) 또는 EGF와 실질적으로 동일한 활성을 갖는 물질[예를 들어, TGF α], (2) 인슐린 또는 인슐린과 실질적으로 동일한 활성을 갖는 물질[예를 들어, 인슐린, IGF(인슐린 유사 성장인자)-1, IGF-2], (3) FGF(섬유아세포성장인자) 또는 FGF와 실질적으로 동일한 활성을 갖는 물질[예를 들어, 산성 FGF, 염기성 FGF, KGF(케라티노사이트 성장인자), FGF-10], 및 (4) 이외의 세포성장인자[예를 들어, CSF(집락자극인자), EPO(에리스로포이에틴), IL-2(인터류킨-2), NGF(신경성장인자), PDGF(혈소판 유래 성장인자), TGF β (전환 성장인자 β), HGF(간세포성장인자), VEGF(혈관내피성장인자), 헤레굴린, 안지오프이에틴] 등이 사용될 수 있다.

[1167] "세포성장인자 수용체"는 전술한 세포성장인자에 결합할 수 있는 임의의 수용체이며, 구체적으로는, EGF 수용체, 헤레굴린 수용체(예를 들어, HER3), 인슐린 수용체, IGF 수용체-1, IGF 수용체-2, FGF 수용체-1 또는 FGF 수용체-2, VEGF 수용체, 안지오프이에틴 수용체(예를 들어, Tie2), PDGF 수용체 등이 사용될 수 있다.

[1168] "세포성장인자 및 그의 수용체의 작용 억제제"로서, EGF 억제제, TGF α 억제제, 헤레굴린 억제제, 인슐린 억제제, IGF 억제제, FGF 억제제, KGF 억제제, CSF 억제제, EPO 억제제, IL-2 억제제, NGF 억제제, PDGF 억제제,

TGF α 억제제, HGF 억제제, VEGF 억제제, 안지오프로테아제 억제제, EGF 수용체 억제제, HER2 억제제, HER4 억제제, 인슐린 수용체 억제제, IGF-1 수용체 억제제, IGF-2 수용체 억제제, FGF 수용체-1 억제제, FGF 수용체-2 억제제, FGF 수용체-3 억제제, FGF 수용체-4 억제제, VEGF 수용체 억제제, Tie-2 억제제, PDGF 수용체 억제제, Abl 억제제, Raf 억제제, FLT3 억제제, c-Kit 억제제, Src 억제제, PKC 억제제, Smo 억제제, ALK 억제제, ROR1 억제제, Trk 억제제, Ret 억제제, mTOR 억제제, Aurora 억제제, PLK 억제제, MEK(MEK1/2) 억제제, MET 억제제, CDK 억제제, Akt 억제제, ERK 억제제, PI3K 억제제 등이 사용될 수 있다. 보다 구체적으로, 항-VEGF 항체(예를 들어, 베마시주맙, 라무쿠루맙), 항-HER2 항체(예를 들어, 트라스투주맙, 페르투주맙), 항-EGFR 항체(예를 들어, 세툽시맙, 파니투무맙, 마투주맙, 니모투주맙), 항-HGF 항체, 이마티닙, 엘로티닙, 게피티닙, 소라페닙, 수니티닙, 다사티닙, 라파티닙, 바탈라닙, 이부르티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 크리조티닙, 알렉티닙, 비스모데깁, 악시티닙, 모테사닙, 닐로티닙, 6-[4-(4-에틸피페라진-1-일메틸)페닐]-N-[1(R)-페닐에틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(AEE-788), 반데타닙, 템시플리무스, 에버롤리무스, 엔자스타우린, 토자세르티프, 인산 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-플루오로페닐)카바모일메틸]-1H-피라졸-3-일아미노]퀴나졸린-7-일옥시]프로필]-N-에틸아미노]에틸에스테르(AZD-1152), 4-[9-클로로-7-(2,6-디플루오로페닐)-5H-피리미도[5,4-d][2]벤즈아제핀-2-일아미노]벤조산, N-[2-메톡시-5-[(E)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)비닐술포닐메틸]페닐]글리신 나트륨염(ON-1910Na), 볼라셀티프, 셀루메티닙, 트라메티닙, N-[2(R),3-디히드록시프로폭시]-3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-요오도페닐아미노)벤즈아미드(PD-0325901), 보수티닙, 레고라페닙, 아파티닙, 이데칼리심, 세르티닙, 다브라페닙 등이 사용될 수 있다.

[1169] 전술한 약제 이외에, 아스파라기나제(대장균 유래 아스파라기나제, 에르위니아 유래 아스파라기나제 등의 유도체와는 무관하게, PEG화 등의 변경을 가하거나 적혈구 세포 등을 사용하여 캡슐화 할 수 있음), 아르기나제(예를 들어, 인체 유래 아르기나제), 아르기닌 디이미나제(예를 들어, 마이코플라즈마 유래), 시스테나제, 메티오나제, 글루타미나제 억제제(예를 들어, CB839), 아미노산 수송체 억제제(예를 들어, LAT1 억제제) 아세글라톤, 프로카바진 염산, 프로토포르피린-코발트 착염, 수은 헤마토포르피린-나트륨, 토포이소페라제 I 억제제(예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 인도테칸, 인디미테칸), 토포이소페라제 II 억제제(예를 들어, 소부조옥산), 분화 유도 인자(예를 들어, 레티노이드, 비타민 D), 다른 혈관신생 억제제(예를 들어, 푸마길린, 상어 추출물, COX-2 억제제), α -차단제(예를 들어, 탐솔로신 염산), 비스포스포산(예를 들어, 파미드로네이트, 졸레드로네이트), 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 5 아자시타딘, 데시타빈, 프로테아좀 억제제(예를 들어, 보르테조미, 카피조미, 익스조미), NEDD8 억제제(예를 들어, 페보네디스타트), UAE 억제제, PARP 억제제(예를 들어, 올라파립, 니라파립, 베리파립), 항-CD20 항체와 같은 항종양 항체(예를 들어, 리툽시맙, 오비누투주맙), 항-CCR4 항체(예를 들어, 모가몰리주맙) 등, 항체 약물 복합체(예를 들어, 트라스투주맙 엠탄신, 브렌투시맙 베도틴) 등이 병용 약제로서 또한 사용될 수 있다.

[1170] 병용 약제로서, 아스파라기나제, 아르기닌 디이미나제, LAT1 억제제가 바람직하고, 특히 아스파라기나제가 바람직하다.

[1171] 본 발명의 화합물과 병용 약제를 혼합함으로써, 예를 들어,

[1172] (1) 본 발명의 화합물 또는 병용 약제의 단일 투여와 비교하여 투여량, 투여 빈도 또는 이 둘 모두를 감소시킬 수 있고, (2) 환자의 상태(경증, 중증 등)에 따라 본 발명의 화합물과 혼합되는 약제를 선택할 수 있고, (3) 치료 기간이 더 길어질 수 있고, (4) 치료 효과의 지속성이 설계 될 수 있고, (5) 시너지 효과가 주어질 수 있고, (6) 병용 약제의 부작용 등과 같은 바람직하지 못한 작용을 감소시킬 수 있는 등의 이점이 있다.

[1173] 특히, 본 발명의 화합물과 아스파라기나제(예를 들어, L-아스파라기나제)를 조합하여, 아스파라기나제에 저항성을 가지고 있거나 내성인 종양에 사용함으로써 높은 항종양 효과를 얻을 수 있다.

[1174] 다음에서, 본 발명의 화합물과 병용 약제를 조합하여 사용하는 것을 "본 발명의 조합제"로 지칭한다.

[1175] 본 발명의 복합제의 사용에 있어서, 본 발명의 화합물과 병용 약제의 투여 기간은 제한되지 않고, 본 발명의 화합물과 병용 약제를 동시에 투여할 수 있고, 엇갈리는 방식으로 투여할 수도 있다. 시간 간격으로 투여될 경우, 투여 간격은 투여될 유효 성분, 투여 형태 및 투여 방법에 따라 다르며, 예를 들어 병용 약제가 우선 투여되는 경우, 본 발명의 화합물은 병용 약제 투여 이후 1분 내지 3일, 바람직하게는 10분 내지 1일, 더욱 바람직하게는 15분 내지 1시간의 시간 범위 내에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 우선 투여되는 경우, 병용 약제는 본 발명의 화합물의 투여 이후 1분 내지 1일, 바람직하게는 10분 내지 6시간, 더욱 바람직하게는 15분 내지 1시간의 시간 범위 내에 투여될 수 있다. 병용 약제의 투여량은 임상 투여량에 따라 결정될 수 있고, 투여 대상, 투

여 경로, 질환, 혼합 등에 따라 적절하게 선택될 수 있다.

- [1176] 본 발명의 화합물 및 병용 약제의 조합된 투여 형태로, 다음의 방법이 언급될 수 있다. (1) 본 발명의 화합물 및 병용 약제를 동시에 처방하여, 투여되는 단일 제제를 제공한다. (2) 본 발명의 화합물 및 병용 약제를 별도로 처방하여, 동일한 투여 경로로 동시에 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (3) 본 발명의 화합물 및 병용 약제를 별도로 처방하여, 동일한 투여 경로로 엇갈린 시간에 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (4) 본 발명의 화합물 및 병용 약제를 별도로 처방하여, 상이한 투여 경로로 동시에 투여되는 2종의 제제를 제공한다. (5) 본 발명의 화합물 및 병용 약제를 별도로 처방하여, 상이한 투여 경로로 엇갈린 시간에 투여(예를 들어, 본 발명의 화합물 ⊗ 병용 약제, 이러한 순서 또는 역순으로 투여됨)되는 2종의 제제를 제공한다.
- [1177] 병용 약제의 투여량은 임상 상황에서 사용된 투여량에 기초하여 적절히 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물과 병용 약제의 혼합 비율은 투여 대상, 투여 경로, 표적 질환, 증상, 조합 등에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 투여 대상이 인간인 경우, 본 발명의 화합물의 1 중량부에 대해 0.01 내지 100 중량부의 병용 약제가 사용될 수 있다.
- [1178] 또한, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조합제는 비약물 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조합제는, 예를 들어, (1) 수술, (2) 안지오텐신 II 등을 사용한 고혈압 화학요법, (3) 유전자요법, (4) 고열요법, (5) 냉동요법, (6) 레이저 절제요법, (7) 방사선요법, (8) 식이요법(예를 들어, 아미노산 제한 식이요법) 등과 같은 비약물 요법과 조합하여 사용될 수 있다.
- [1179] 예를 들어, 전술한 수술 등의 전후 또는 이들의 2종 또는 3종 조합 치료 전후의 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조합제를 사용함으로써, 저항발현 억제, 질병없는 생존 기간의 연장, 암 전이 또는 재발 억제, 생명 연장 등 발현 저해 무병 생존의 연장, 암 전이 또는 재발 억제, 생존 연장 등과 같은 효과를 얻을 수 있다.
- [1180] 또한, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조합제를 이용한 치료는 보조 요법[(i) 각종 감염성 질환의 합병증에 대한 항생제(예를 들어, 판스포린 등과 같은 β-락탐계, 클라리트로마이신 등과 같은 매크로라이드계)의 투여, (ii) 정맥내영양치료제, 아미노산 제제, 영양 부족 개선을 위한 복합 비타민제의 투여, (iii) 진통 완화를 위한 모르핀 투여, (iv) 메스꺼움, 구토, 식욕 부진, 설사, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 헤모글로빈 농도 감소, 탈모, 간 질환, 신장 질환, DIC, 발열 등과 같은 부작용을 개선하기 위한 약제의 투여, 및 (v) 암 등의 다제 내성을 억제하기 위한 의약의 투여]과 병용될 수 있다.
- [1181] [실시예]
- [1182] 다음에서 실시예, 제조예 및 실험예를 들어 본 발명을 더욱 상세히 설명하지만, 제한적으로 해석되어서는 안 되며, 본 발명은 본 발명의 범위 내에서 변경될 수 있다.
- [1183] 다음의 실시예에서, "실온"은 대체로 약 10° C 내지 약 35° C를 의미한다. 달리 명시되지 않는 한, 혼합 용매에 대해 표시된 비율은 부피비이다. %는 달리 명시되지 않는 한, 질량%를 의미한다.
- [1184] 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에서 NH가 지시될 때, 아미노프로필실란-결합 실리카겔이 사용되었고, HPLC(고속 액체 크로마토그래피)에서 C18이 지시될 때, 옥타데실-결합 실리카겔이 사용되었다. 달리 명시되지 않는 한, 용리 용매의 비율은 부피비이다.
- [1185] 실시예에서, 다음과 같은 약어가 사용된다.
- [1186] MS: 질량 스펙트럼
- [1187] $[M+H]^+$, $[M-H]^-$: 분자 이온 피크
- [1188] M: 몰 농도
- [1189] N: 중성
- [1190] $CDCl_3$: 중수소 클로로포름
- [1191] $DMSO-d_6$: 중수소 디메틸설폭사이드
- [1192] ^1H NMR: 양성자 핵자기공명
- [1193] LC/MS: 액체 크로마토그래프 질량분석기

- [1194] ESI: 전자 스프레이 이온화
- [1195] APCI: 대기압 화학 이온화
- [1196] THF: 테트라히드로푸란
- [1197] DCM: 디클로로메탄
- [1198] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘
- [1199] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [1200] DMSO: 디메틸설폭사이드
- [1201] IPE: 디이소프로필에테르
- [1202] DIPEA: N,N'-디이소프로필에틸아민
- [1203] NBS: N-브로모숙신이미드
- [1204] NIS: N-요오도숙신이미드
- [1205] TBAF: 불화테트라부틸암모늄
- [1206] TFA: 트리플루오로아세트산
- [1207] TLC: 박층 크로마토그래피
- [1208] ^1H NMR은 푸리에-변환 NMR에 의해 측정되었다. 분석에는, ACD/SpecManager(상표명) 등이 사용되었다. 히드록시기, 아미노기 등의 양성자에 대한 매우 약한 피크는 기재되지 않았다.
- [1209] MS는 LC/MS에 의해 측정되었다. 이온화방법으로서, ESI 방법 또는 APCI 방법을 사용하였다. 데이터는 발견된 것을 나타낸다. 일반적으로, 분자 이온 피크가 관찰된다. tert-부톡시카보닐기를 갖는 화합물의 경우, tert-부톡시카보닐기 또는 tert-부틸기를 제거한 후의 피크가 토막 이온으로서 관찰될 수 있다. 수산기를 갖는 화합물의 경우, H_2O 를 제거한 후의 피크가 토막 이온으로서 관찰될 수 있다. 염의 경우, 분자 이온 피크 또는 유리 형태의 토막 이온 피크가 일반적으로 관찰된다.
- [1210] 실시예 1
- [1211] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠설포나미드
- [1212] a) 1,3-디플루오로-2-요오도-6-니트로벤젠
- [1213] 1,3-디플루오로-2-요오도벤젠(125 g)을 0°C 에서 황산(500 mL)에 조금씩 첨가하였다. 질산칼륨(79g)을 0°C 에서 조금씩 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 30분간, 및 15°C 에서 3.5시간 동안 교반하였다. 동일한 양을 사용한 동일한 반응을 총 4회 수행하였다. 반응 혼합물을 합하고 0°C 의 얼음물(1 L)에 첨가하였다. 포화 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 DCM(3 L)으로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수(5 L)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(410 g)을 얻었다.
- [1214] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37-7.41 (1H, m), 8.28-8.32 (1H, m).
- [1215] b) 2,4-디플루오로-3-요오도아닐린
- [1216] 진한 염산(321 mL)을 15°C 의 에탄올(1 L) 중 1,3-디플루오로-2-요오도-6-니트로벤젠(300 g) 용액에 첨가하였다. 염화주석 2수화물(948 g)을 15°C 에서 조금씩 첨가하고, 혼합물을 100°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 의 얼음물(1 L)에 첨가하고, 포화 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸아세테이트(600 mL)로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(165 g)을 얻었다.
- [1217] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.17 (2H, s), 6.76-6.81 (2H, m).

- [1218] c) 2,4-디플루오로-3-((트리메틸실릴)에티닐)아닐린
- [1219] 에티닐(트리메틸)실란(39 g), 트리에틸아민(110 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(6.9 g) 및 염화구리(I)(3.7 g)을 15° C의 DMF(150 mL)/THF(350 mL) 중 2,4-디플루오로-3-요오도아닐린(50 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50° C에서 5시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 동일한 양을 사용한 동일한 반응을 총 4회 수행하였다. 반응 혼합물을 15° C에서 합하고, 물(1 L)에 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트(500 mL)로 3회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 조정제물(170 g)로 얻었다. 이것은 다음 반응에 사용되었다.
- [1220] d) 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린
- [1221] TBAF(130 g)을 15° C의 THF(500 mL) 중 2,4-디플루오로-3-((트리메틸실릴)에티닐)아닐린(56 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15° C에서 30분 동안 교반하였다. 동일한 양을 사용한 동일한 반응을 총 3회 수행하였다. 반응 혼합물을 합하고 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)에테르)로 정제하여 표제 화합물(47 g)을 얻었다.
- [1222] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.64 (1H, s), 5.17 (2H, s), 6.78-6.89 (2H, m).
- [1223] e) 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린
- [1224] 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(1.00 g), 5-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(1.29 g), 트리에틸아민(2.74 mL), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.088g), 요오드화구리(I)(0.044 g) 및 DMSO(15 mL)의 혼합물을 120° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 동일한 양을 사용한 동일한 반응을 총 2회 수행하였다. 반응 혼합물을 합하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액(50 mL) 및 에틸아세테이트(50 mL)를 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고, 불용성 물질을 에틸아세테이트/THF(3/1)로 세척하였다. 유기층을 여액으로부터 수집하고, 수성층을 에틸아세테이트/THF(5/1, 30 mL)로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, 에틸아세테이트/IPE/헥산을 가하고, 침전물을 여과 수집하여 표제 화합물(2.15 g)을 얻었다.
- [1225] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.22 (2H, s), 6.77-7.00 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.97 (1H, brs).
- [1226] f) 에틸 3-아미노-2,5-디클로로벤조에이트
- [1227] 황산(5.17 mL)을 실온에서 에탄올(100 mL) 중 3-아미노-2,5-디클로로벤조산(10 g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하고 80° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 8N 수산화나트륨 수용액으로 중화시키고, 약 절반의 양으로 농축시켰다. 물(50 mL)을 첨가하고 침전물을 여과 수집하고 물로 세척하여 표제 화합물(9.75 g)을 얻었다.
- [1228] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.97 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz).
- [1229] g) 에틸 2,5-디클로로-3-(클로로술포닐)벤조에이트
- [1230] 염화티오닐(18.7 mL)을 0° C에서 물(108 mL)에 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하면서 16시간 동안 교반하였다. 염화구리(I)(0.211 g)를 첨가하고 혼합물을 0° C로 냉각시켜 용액 A를 얻었다. 물(6.54 mL) 중 아질산나트륨(1.62 g) 용액을 0° C에서 에틸 3-아미노-2,5-디클로로벤조에이트(5.00 g) 및 진한 염산(21.4 mL) 혼합물에 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0° C에서 10분 동안 교반하여 혼합물 B를 얻었다. 혼합물 B의 상청액을 0° C에서 용액 A에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하고, 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물(6.01 g)을 얻었다.
- [1231] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.6 Hz).
- [1232] h) 에틸 3-(N-(3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2,5-디클로로벤조에

이트

- [1233] 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(161 mg)을 0° C에서 피리딘(2 mL) 중 에틸 2,5-디클로로-3-(클로로술포닐)벤조에이트(530 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, 에탄올/물을 가하고, 침전물을 여과 수집하여 표제 화합물(87 mg)을 얻었다.
- [1234] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.14-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, td, J = 8.9, 5.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.93 (1H, s), 13.98 (1H, s).
- [1235] i) 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술포나미드
- [1236] 리튬 알루미늄 수소화물 (15.9 mg)을 0° C에서 THF (2 mL) 중 에틸 3-(N-(3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포나미드)-2,5-디클로로벤조에이트(77 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 포화 염화암모늄 수용액으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, HPLC(C18, 이동상:물/아세트ونی트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 추가 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(34 mg)을 얻었다.
- [1237] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.63 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.74 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.02-7.24 (1H, m), 7.24-7.47 (1H, m), 7.80 (2H, s), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.78 (1H, brs), 13.98 (1H, brs).
- [1238] 실시예 2
- [1239] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술포나미드
- [1240] a) 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메틸피리딘
- [1241] 이소아질산아밀(5.32 mL)를 80° C에서 아세트ونی트릴(37.8 mL) 중 5-클로로-2-메틸피리딘-3-아민(2.56 g) 및 1,2-디벤질디술파이드(5.32 g) 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 80° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(744 mg)을 얻었다.
- [1242] MS: [M+H]⁺ 250.0.
- [1243] b) 5-클로로-2-메틸피리딘-3-술포닐클로라이드
- [1244] NCS (2.38 g)를 실온에서 아세트산(8.53 mL) 중 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메틸피리딘(744 mg) 및 물(2.69 mL) 혼합 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(40 mL)로 희석하고 에틸아세테이트(60 mL)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물(396 mg)로 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 반응에 사용되었다.
- [1245] c) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술포나미드
- [1246] 5-클로로-2-메틸피리딘-3-술포닐클로라이드 (147 mg), 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(176 mg) 및 피리딘(2.62 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 2.70배의 양 및 2.37배의 양에서 동일한 반응이 수행되었다. 반응 혼합물을 합하고, 메탄올(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물(1 g)로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 DMF/톨루엔에 용해시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(50 mL), 아세트산(10 mL) 및 물(50 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의

실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산/물(50 mL/10 mL/20 mL)로 4회 및 에틸아세테이트/아세트산(50 mL/10 mL)으로 2회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 유기층을 여액으로부터 수집하고 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 50° C에서 DMSO(3 mL) 중에서 가열하여 용해시켰다. 용액 중의 미량의 고체를 여과로 제거하고, 에탄올(4 mL)을 첨가하였다. 수득된 용액을 50° C로 가열하고, 물(8 mL)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 침전물을 여과 수집하고, 에탄올/물(1 mL / 10 mL)로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물(653 mg)을 얻었다.

[1247] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.78 (3H, s), 7.18-7.28 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.75-10.94 (1H, m), 13.98 (1H, brs).

[1248] 실시예 3

[1249] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸피리딘-3-술폰아미드

[1250] a) 5-요오도-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민

[1251] 4-메톡시벤질아민(1.40 mL)을 실온에서 에탄올(20 mL) 중 2-클로로-5-요오도피리미딘(2.0 g) 및 트리에틸아민(1.75 mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 120° C에서 마이크로파 조사하에 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 침전물 여과 수집하여 표제 화합물(2.20 g)을 얻었다.

[1252] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.9.

[1253] b) 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민

[1254] 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.039 g)을 실온에서 DMSO(18 mL) 중 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(0.45 g), 5-요오도-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(1.0 g), 트리에틸아민(1.2 mL) 및 요오드화구리(I)(0.022g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 120° C에서 마이크로파 조사하에 1시간 동안 교반하였다. 동일한 양을 사용한 동일한 반응을 총 2회 수행하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 물로 희석하고, 에틸아세테이트/THF로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메탄올로 세척하여 표제 화합물(1.58 g)을 얻었다.

[1255] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1.

[1256] c) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸피리딘-3-술폰아미드

[1257] 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(0.15 g), 5-클로로-2-메틸피리딘-3-술폰닐클로라이드(0.16 g) 및 피리딘(1.58 g)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올(1.62 mL) 및 2M 수산화나트륨 수용액(2 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물에 TFA(2.28 g)를 첨가하고, 혼합물을 50° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(20 mL), 아세트산(5 mL) 및 물(20 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(5 mL/1 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 유기층을 여액으로부터 수집하고, 물 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물에 에틸아세테이트/헥산을 가하고, 침전물을 여과 수집하여 표제 화합물 (88 mg)을 얻었다.

[1258] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.76 (3H, s), 7.17-7.24 (1H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.81 (1H, s).

[1259] 실시예 4

- [1260] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드
- [1261] a) 에틸2,5-디클로로-3-(N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)벤조에이트
- [1262] 에틸2,5-디클로로-3-(클로로술폰일)벤조에이트(6.00 g)을 0° C에서 피리딘(31.8 ml) 중 3-에틸닐-2,4-디플루오로아닐린(2.41 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(3.97 g)을 얻었다.
- [1263] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.87 (1H, s), 7.15-7.23 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.87 (1H, s).
- [1264] b) 2,5-디클로로-N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드
- [1265] THF(24 mL) 중 에틸2,5-디클로로-3-(N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)벤조에이트(1.09 g)의 용액을 0° C에서 THF(15.2 mL) 중 리튬 알루미늄 수소화물(190 mg) 현탁액에 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0° C에서 10분 동안 교반하고, 물(5 mL)을 적가하였다. 혼합물을 0° C에서 10분 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 수용액(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터지상의 불용성 물질을 에틸아세테이트 및 포화 염화암모늄 수용액으로 세척하였다. 여액으로부터 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(858 mg)을 얻었다.
- [1266] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1.
- [1267] c) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드
- [1268] 2,5-디클로로-N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드(900 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(761 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(113 mg), 탄산세슘(2.99 g) 및 DMSO(14.5 mL)의 혼합물을 120° C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 동일한 반응이 1.3배의 양에서 2회 더 수행되었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 합하고, 물/포화 염화암모늄 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, 에틸아세테이트/헥산을 가하고, 침전물을 여과 수집하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 여액을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 표제 화합물의 조정제물 및 수득된 잔류물을 합하고, HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 추가로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 60° C에서 에탄올/물(90 mL / 9 mL)에 용해시키고, 혼합물을 여과하고, 미량의 불용성 물질을 에탄올(10 mL)로 세척하였다. 여액을 60° C로 가열하고, 물(191 mL)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 2시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과 수집하고, 에탄올/물(1/1, 5 mL)로 3회 세척하고 감압하에 50° C에서 건조시켜 표제 화합물(1.25 g)을 얻었다.
- [1269] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.63 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.75 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.12-7.36 (4H, m), 7.76-7.86 (2H, m), 8.43 (2H, s), 10.73 (1H, s).
- [1270] 실시예 5
- [1271] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1272] a) 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시피리딘
- [1273] 아질산페닐(17.6 mL)를 80° C에서 아세트니트릴(126 mL) 중 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-아민(9.52 g) 및 1,2-디벤질디술파이드(17.7 g) 용액에 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 80° C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(9.22 g)을 얻었다.

- [1274] MS: $[M+H]^+$ 266.0.
- [1275] b) 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술포닐클로라이드
- [1276] NCS(16.3 g)를 실온에서 아세트산(34.9 mL) 중 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시피리딘(5.40 g) 및 물(11.0 mL) 혼합 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(4.40 g)을 얻었다.
- [1277] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.86 (3H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz).
- [1278] c) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술포나미드
- [1279] 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술포닐클로라이드(90 mg)을 실온에서 피리딘(0.81 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로아닐린(54 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메탄올(1 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 실리카겔(NH, 6 g)을 가하고 부생물의 용리가 완료될 때까지 메탄올/에틸아세테이트(2/8, v/v)를 흘렸다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(50 mL), 아세트산(10 mL) 및 물(50 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액으로부터 유기층을 수집하고, 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(45 mg)을 얻었다.
- [1280] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.94 (3H, s), 7.15-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.48-8.55 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.50 (1H, s), 13.98 (1H, s).
- [1281] 실시예 6
- [1282] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-디클로로-2-(트리플루오로메틸)벤젠술포나미드
- [1283] a) 5-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술포닐클로라이드
- [1284] 염화티오닐(2 mL)을 빙냉수(12 mL)에 적가하고, 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이 용액에 염화구리(I)(28 mg)를 첨가하여 용액 A를 얻었다. 빙냉한 진한 염산(3 mL)에 5-클로로-2-(트리플루오로메틸)아닐린(500 mg)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물에 0°C에서 물(0.8 mL) 중 아질산나트륨(210 mg) 용액을 적가하고, 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 0°C에서 용액 A에 적가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(663 mg)을 얻었다.
- [1285] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56-7.64 (1H, m), 7.68-7.76 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz).
- [1286] b) 5-클로로-N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤젠술포나미드
- [1287] 5-클로로-2-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술포닐클로라이드(660 mg)을 0°C에서 피리딘(5 mL) 중 3-에틸닐-2,4-디플루오로아닐린(247 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(378 mg)을 얻었다.
- [1288] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.85 (1H, s), 7.15-7.27 (1H, m), 7.35 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.95-8.09 (3H, m), 10.69 (1H, brs).
- [1289] c) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-디클로로-2-(트리플루오로메틸)벤젠술포나미드
- [1290] 2-아미노-5-요오도피리미딘(172 mg), 5-클로로-N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)벤젠술포나미드(212 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(30 mg), 탄산세슘(656 mg) 및 DMSO(4 mL)의 혼합물을 120°C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피

피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 추가 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(142 mg)을 얻었다.

[1291] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05-7.36 (4H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 7.95-8.02 (1H, m), 8.03(1H, d, J = 2.1 Hz), 8.43 (2H, s), 10.72 (1H, brs).

[1292] 실시예 7

[1293] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드아세테이트

[1294] a) 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1295] 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(2.78 g), 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰닐클로라이드(4.40 g) 및 피리딘(43.1 g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(5.02 g)을 얻었다.

[1296] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359.0.

[1297] b) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드아세테이트

[1298] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(1.24 g), 5-요오도피리미딘-2-아민(1.15 g), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(170 mg), 탄산세슘(4.51 g) 및 DMSO(16.5 mL)의 혼합물을 120° C에서 3시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물/포화 식염수로 희석하고, 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 유리 형태의 조정제물로 얻었다. 유리 형태의 조정제물로 수득된 표제 화합물을 DMF/톨루엔에 용해시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물의 유리 형태를 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(100 mL), 아세트산(18 mL) 및 물(100 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(30 mL/6 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 유기층을 여액으로부터 수집하고, 유기층을 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/THF/포화 탄산수소나트륨 수용액에 용해시키고, 수득된 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물을 유리 형태의 조정제물로 얻었다. 4.05배의 양 및 4.12배의 양에서 동일한 반응이 수행되었다. 유리 형태의 조정제물로 수득된 표제 화합물을 수집하고, 아세트산(24.8 mL)을 첨가하고 혼합물을 50° C로 가열하였다. 혼합물을 50° C에서 DMSO(66 mL)에 첨가하고 용해시켰다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 미량의 불용성 물질을 아세트산(24.8 mL)으로 세척하였다. 여액을 50° C로 가열하고 물(50 mL)을 적가하였다. 혼합물을 30분에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과 수집하고, 에탄올/물(1/10, 33 mL)로 3회 세척하고 50° C에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(5.53 g)을 얻었다.

[1299] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.14-7.37 (4H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.46 (1H, s), 11.94 (1H, s).

[1300] 실시예 7a

[1301] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1302] 실시예 7의 화합물(500 mg)을 에틸아세테이트와 THF의 1:1 혼합 용매(약 50 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액(30 mL)에 용해시켰다. 유기층을 수집하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 DMSO(2 mL)에 용해시키고 혼합물을 50° C로 가열하였다. 수득된 용액에 물(5 mL)을 적가하고, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과 수집하고, 80° C에서 감압하에 건조시켜 고체를 얻었다. 수득된 고체를 아세톤(20 mL)에 가열 용해하고, 수득된 용액에 물(20 mL)을 적가하

여 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과 수집하고, 물로 세척하고, 80° C에서 감압하에 건조시켜 표제 화합물(338 mg)을 얻었다.

[1303] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.83-4.04 (3H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.43 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.46 (1H, s).

[1304] 실시예 8

[1305] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드

[1306] 5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-7-술폰닐클로라이드(47 mg)을 0° C에서 피리딘(2 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(50 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 메탄올로 고화시키고 여과 수집하여 표제 화합물(3 mg)을 얻었다. 여액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트오니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(36 mg)을 얻었다.

[1307] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.27 (2H, t, J = 9.0 Hz), 4.65 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16-7.37 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.35 (1H, s), 13.99 (1H, s).

[1308] 실시예 9

[1309] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드

[1310] 5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-7-술폰닐클로라이드(70 mg)을 0° C에서 피리딘(1 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(50 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 농축시켰다. 잔류물을 실온에서 TFA(2 mL)에 용해시키고, 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트오니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(39 mg)을 얻었다.

[1311] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.26 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.64 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 8.44 (2H, s), 10.30 (1H, s).

[1312] 실시예 10

[1313] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염

[1314] 피리딘(0.6 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(22 mg) 용액을 -15° C에서 THF(0.2 mL) 중 2,5-디클로로벤젠술폰닐클로라이드(22 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -15° C 내지 0° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 교반하였다. 유기층을 수집하고, 수층으로부터 에틸아세테이트로 추가로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트오니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(11.4 mg)을 얻었다.

[1315] 실시예 11

[1316] 2,5-디클로로-N-(3-((2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염

- [1317] a) 2,5-디클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드
- [1318] 2,5-디클로로벤젠술폰닐클로라이드(1.6 g)을 0° C에서 피리딘(15 ml) 중 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(1.0) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 10분 동안 동안 교반하고 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하였다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 IPE/헥산으로 세척하여, 표제 화합물(1.67 g)을 얻었다.
- [1319] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.85 (1H, s), 7.12-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 9.0, 5.9 Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 10.73 (1H, s).
- [1320]
- [1321] b) 2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드
- [1322] 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.56 g)을 실온에서 THF(50 mL) 중 2,5-디클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(3.0 g), 2-클로로-5-요오도피리미딘(2.6 g), DIPEA(3.0 mL) 및 요오드화구리(I)(79 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 물로 희석하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(761 mg)을 얻었다.
- [1323] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.71-7.81 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 9.03 (2H, s), 10.83 (1H, s).
- [1324] c) 2,5-디클로로-N-(3-((2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1325] 2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(28 mg), 아미노시클로프로판(6.7 mg), DIPEA(0.031 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(14.7 mg)을 얻었다.
- [1326] 실시예 12
- [1327] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-디클로로-2-(트리플루오로메톡시)벤젠술폰아미드
- [1328] a) 5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-술폰닐클로라이드
- [1329] 염화티오닐(2.2 mL)을 0° C에서 물(2.2 mL)에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 염화구리(I)(23 mg)를 첨가하고 혼합물을 0° C로 냉각시켜 용액 A를 얻었다. 물(2.2 mL) 중 아질산나트륨(179 mg) 용액을 0° C에서 5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)아닐린(500 mg) 및 진한 염산(2.2 mL)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하여 혼합물 B를 얻었다. 혼합물 B를 0° C에서 용액 A에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 15분 동안 교반하고, 물로 희석하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의 조정제물(233 mg)을 얻었다.
- [1330] 발견된 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275.0
- [1331] b) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-디클로로-2-(트리플루오로메톡시)벤젠술폰아미드
- [1332] 5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-술폰닐클로라이드(233 mg)을 0° C에서 피리딘(5 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(120 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물에 TFA(2 mL)를 0° C에서 첨가하고, 혼합물을 50° C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 중의 TFA의 일부를 감압하에서 증발시키고, 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 0° C에서 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크

로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 표제 화합물의 조정제물을 DMSO/물로 고화시켜 표제 화합물(34 mg)을 얻었다.

[1333] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.37 (4H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.82-7.94 (2H, m), 8.43 (2H, s), 10.71 (1H, s).

[1334] 실시예 13

[1335] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드 TFA 염

[1336] 2,5-디클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(29 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(35 mg), 탄산 세슘(104 mg), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(5.6 mg), 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과 제거하고, 여액을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60°C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(10.5 mg)을 얻었다.

[1337] 실시예 14

[1338] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드

[1339] 2,5-디클로로벤젠-1-술폰닐클로라이드(4.47 g)을 피리딘(60 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(4.47 g) 용액에 0°C에서 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물에 메탄올을 첨가하고, 침전된 고체를 여과 수집 하였다. 수득된 고체를 에탄올에 용해시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산 및 메탄올/에틸아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 여액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산 및 메탄올/에틸아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 진술한 작업에 의해 수득된 표제 화합물의 조정제물을 합하고, 50°C에서 에탄올(300 mL) 및 물(200 mL)로부터 결정화하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 에탄올(300 mL)에 용해하고, 4N 수산화리튬 수용액(20 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 실온에서 6N 염산을 반응 혼합물에 첨가하여 pH6으로 조정하고 물(200 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하고, 침전된 고체를 여과 수집하여 표제 화합물(4.34 g)을 얻었다.

[1340] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J = 1.9, 1.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.80 (1H, s), 13.99 (1H, brs).

[1341] 실시예 15

[1342] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-메틸벤젠술폰아미드

[1343] 5-클로로-2-메틸벤젠-1-술폰닐클로라이드(55 mg)을 0°C에서 피리딘(2 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(65 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온에서 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시키고, 잔류물을 에틸아세테이트/헥산/디이소프로필에테르로 고화시키고 여과 수집하여 표제 화합물(30 mg)을 얻었다.

[1344] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.58 (3H, s), 7.18-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60-7.66 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.58 (1H, s), 13.97 (1H, brs).

[1345] 실시예 16

[1346] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염

- [1347] 2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(28 mg), 3-아미노테트라히드로푸란(10 mg), DIPEA(0.031 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(21.2 mg)을 얻었다.
- [1348] 실시예 17
- [1349] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드
- [1350] 2,5-디클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(0.65 g), 5-요오도피리미딘-2-아민(0.60 g), 탄산세슘(2.34 g), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(0.088 g), 및 DMSO(20 mL)의 혼합물을 120° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 동일한 양을 사용한 동일한 반응을 총 2회 수행하였다. 반응 혼합물을 합하고, 불용성 물질을 여과하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하였다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 60° C에서 에탄올/물로 재결정화하여 표제 화합물(0.52 g)을 얻었다.
- [1351] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.10-7.23 (1H, m), 7.24-7.41 (3H, m), 7.76 (2H, s), 7.83-7.94 (1H, m), 8.43 (2H, s), 10.76 (1H, s).
- [1352] 실시예 18
- [1353] 3-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-5-메틸벤젠술폰아미드
- [1354] 3-브로모-5-메틸벤젠-1-술폰일클로라이드(83 mg)을 실온에서 피리딘(2 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(83 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0° C에서 메탄올을 첨가하고 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 에틸아세테이트로 고화시키고 여과 수집하여 표제 화합물(36 mg)을 얻었다.
- [1355] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.37 (3H, s), 7.13-7.37 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.44 (1H, s), 13.98 (1H, s).
- [1356] 실시예 19
- [1357] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸벤젠술폰아미드
- [1358] a) 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸벤젠술폰아미드
- [1359] 5-클로로-2-메틸벤젠술폰아미드클로라이드(920 mg)을 0° C에서 피리딘(12 mL) 중 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(596 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 IPE/헥산으로 세척하여 표제 화합물(340 mg)을 얻었다. 모액으로부터 생성된 침전물을 여과 수집하여 추가로 표제 화합물(178 mg)을 얻었다.
- [1360] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.55 (3H, s), 4.84 (1H, s), 7.12-7.23 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.43-7.52 (1H, m), 7.62-7.71 (2H, m), 10.08-10.82 (1H, m).
- [1361] b) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸벤젠술폰아미드
- [1362] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸벤젠술폰아미드(100 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(78 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(14 mg), 탄산세슘(381 mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 120° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 물로 희석하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(40 mg)을 얻었다.

- [1363] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.57 (3H, s), 7.15-7.23 (1H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.43 (2H, s), 10.55 (1H, s).
- [1364] 실시예 20
- [1365] 2,3,5-트리클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드
- [1366] a) 2,3,5-트리클로로벤젠-1-술폰닐클로라이드
- [1367] 염화티오닐(1 mL)을 0° C에서 물(5 mL)에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 염화구리(I)(9.9 mg)를 첨가하고 혼합물을 0° C로 냉각시켜 용액 A를 얻었다. 물(1 mL) 중 아질산나트륨(76 mg) 용액을 0° C에서 2,3,5-트리클로로아닐린(196 mg) 및 진한 염산(2 mL)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하여 혼합물 B를 얻었다. 혼합물 B의 상청액을 0° C에서 용액 A에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 1시간 동안 교반하고, 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물(141 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계의 반응에 사용되었다.
- [1368] b) 2,3,5-트리클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드
- [1369] 2,3,5-트리클로로벤젠-1-술폰닐클로라이드(140 mg)을 실온에서 피리딘(1.62 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(108 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올(1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(102 mg)을 얻었다.
- [1370] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.21-8.26 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.96 (1H, brs), 13.98 (1H, s).
- [1371] 실시예 21
- [1372] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(디플루오로메톡시)벤젠술폰아미드
- [1373] 5-클로로-2-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-술폰닐클로라이드(52.9 mg)을 0° C에서 피리딘(2 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(70 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에탄올로 세척하여 표제 화합물(22 mg)을 얻었다.
- [1374] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.00-7.53 (6H, m), 7.72-7.86 (2H, m), 8.43 (2H, s), 10.51 (1H, s).
- [1375] 실시예 22
- [1376] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1377] 2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(28 mg), D-알라닌올(9 mg), DIPEA(0.031 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(21.4 mg)을 얻었다.
- [1378] 실시예 23
- [1379] 2,3,5,6-테트라클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드
- [1380] a) 2,3,5,6-테트라클로로벤젠-1-술폰닐클로라이드
- [1381] 염화티오닐(1 mL)을 0° C에서 물(5 mL)에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하면서 밤새 교반하였다. 염화구리(I)(9.9 mg)를 첨가하고 혼합물을 0° C로 냉각시켜 용액 A를 얻었다. 물(1 mL) 중 아질산나트륨(76 mg) 용액

을 0° C에서 2,3,5,6-테트라클로로아닐린(231 mg) 및 진한 염산(2 mL)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 0° C에서 10분 동안 교반하여 혼합물 B를 얻었다. 혼합물 B의 상청액을 0° C에서 용액 A에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 1시간 동안 교반하고, 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하여 표제 화합물의 조정제물(196 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계의 반응에 사용되었다.

- [1382] b) 2,3,5,6-테트라클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드
- [1383] 2,3,5,6-테트라클로로벤젠-1-술폰닐클로라이드(46.5 mg)을 실온에서 피리딘(0.30 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(20 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2,3,5,6-테트라클로로벤젠-1-술폰닐클로라이드(46.5 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메탄올(1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 동일한 양을 사용한 동일한 반응을 총 2회 수행하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(21.1 mg)을 얻었다.
- [1384] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16-7.41 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.43 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 11.10 (1H, brs), 13.97 (1H, s), 13.98 (1H, s).
- [1385] 실시예 24
- [1386] 5-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1387] 피리딘(0.6 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(22 mg) 용액을 -15° C에서 THF(0.2 mL) 중 5-브로모-2-플루오로벤젠-1-술폰닐클로라이드(24 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -15° C 내지 0° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 교반하였다. 유기층을 수집하고, 수층으로부터 에틸아세테이트로 추가로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(11.2 mg)을 얻었다.
- [1388] 실시예 25
- [1389] 3,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드
- [1390] 3,5-디클로로벤젠-1-술폰닐클로라이드(72 mg)을 0° C에서 피리딘(2 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(80 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하고 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물(73 mg)을 얻었다.
- [1391] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01-7.42 (2H, m), 7.71 (2H, d, J = 1.8 Hz), 8.03 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.64 (1H, s), 13.98 (1H, brs).
- [1392] 실시예 26
- [1393] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1394] 피리딘(0.6 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(22 mg) 용액을 -15° C에서 THF(0.2 mL) 중 5-클로로-2-플루오로벤젠-1-술폰닐클로라이드(20 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -15° C 내지 0° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 교반하였다. 유기층을 수집하고, 수층으로부터 에틸아세테이트로 추가로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(11.4 mg)을 얻었다.
- [1395] 실시예 27
- [1396] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3,5-디클로로벤젠술폰아미드
- [1397] 3,5-디클로로벤젠술폰닐클로라이드(68 mg)을 0° C에서 피리딘(1 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티

닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(50 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 실온에서 잔류물에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 부어 넣고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수집된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(39 mg)을 얻었다.

[1398] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06-7.16 (1H, m), 7.17-7.34 (3H, m), 7.66 (2H, d, J = 1.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.43 (2H, s), 10.60 (1H, brs).

[1399] 실시예 28

[1400] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((3-히드록시프로필)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염

[1401] 2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(28 mg), 3-아미노-1-프로판올(9 mg), DIPEA(0.031 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(20.7 mg)을 얻었다.

[1402] 실시예 29

[1403] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-시아노벤젠술폰아미드

[1404] a) 5-클로로-2-시아노벤젠-1-술폰닐클로라이드

[1405] 염화티오닐(10 mL)을 빙냉수(60 mL)에 1.5시간에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하였다. 이 용액에 염화구리(I)(0.13 g)를 첨가하여 용액 A를 얻었다. 빙냉한 진한 염산(12 mL)에 2-아미노-4-클로로벤조니트릴(2.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 0° C에서 10분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물에 0° C에서 물(4.4 mL) 중 아질산나트륨(1.10 g) 용액을 적가하고, 혼합물을 0° C에서 10분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 0° C에서 용액 A에 적가하고, 혼합물을 0° C에서 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 조정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.24 g)을 얻었다.

[1406] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz).

[1407] b) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-시아노벤젠술폰아미드

[1408] 5-클로로-2-시아노벤젠-1-술폰닐클로라이드(65 mg)을 0° C에서 피리딘(1 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(50 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 5-클로로-2-시아노벤젠-1-술폰닐클로라이드(35 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 실온에서 잔류물에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(10 mg)을 얻었다.

[1409] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.12-7.39 (4H, m), 7.93-8.05 (2H, m), 8.15(1H, d, J = 8.2 Hz), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, brs).

[1410] 실시예 30

- [1411] 2,5-디클로로-N-(3-((2-(에틸아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1412] 2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(28 mg), 에틸아민(5 mg), DIPEA(0.031 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(19.6 mg)을 얻었다.
- [1413] 실시예 31
- [1414] N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸벤젠술폰아미드
- [1415] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸벤젠술폰아미드(100 mg), 5-브로모-3-메틸피라진-2-아민(55 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(14 mg), 탄산세슘(381 mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 120° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 추가 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE/헥산으로 세척하여 표제 화합물(32 mg)을 얻었다.
- [1416] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (3H, s), 2.57 (3H, s), 6.87 (2H, s), 7.13-7.33 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 8.04 (1H, s), 10.56 (1H, s).
- [1417] 실시예 32
- [1418] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1419] 2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(28 mg), 트랜스-4-아미노시클로헥산을(14 mg), DIPEA(0.031 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(5.5 mg)을 얻었다.
- [1420] 실시예 33
- [1421] 3,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-메톡시벤젠술폰아미드
- [1422] a) 3,5-디클로로-2-메톡시벤젠-1-술포닐클로라이드
- [1423] 0.6 M(디아조메틸)트리메틸실란/헥산 용액(2 mL)을 0° C에서 3,5-디클로로-2-히드록시벤젠-1-술포닐클로라이드(300 mg), 42% 트리플루오로보란히드로플루오라이드 수용액(0.183 mL) 및 디에틸에테르(2 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 1시간 동안 교반하고, 0.6 M(디아조메틸)트리메틸실란/헥산 용액(1mL)을 추가로 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 1.5시간 동안 교반하고, 0.6 M(디아조메틸)트리메틸실란/헥산 용액(1mL)을 추가로 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 2시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 조정제물(390 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.
- [1424] b) 3,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-메톡시벤젠술폰아미드
- [1425] 3,5-디클로로-2-메톡시벤젠-1-술포닐클로라이드(317 mg)을 0° C에서 피리딘(5 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(355 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 추가 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE/헥산으로 세척하여 표제 화합물(17 mg)을 얻었다.

- [1426] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.89 (3H, s), 7.13-7.26 (1H, m), 7.26-7.42 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.52 (1H, s), 13.98 (1H, s).
- [1427] 실시예 34
- [1428] 2,5-디클로로-N-(3-((2,4-디아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드
- [1429] a) 5-요오도피리미딘-2,4-디아민
- [1430] NIS(2.30 g)를 0° C에서 피리미딘-2,4-디아민(1.12 g), 아세트산(20 mL) 및 메탄올(20 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 포화 티오황산나트륨 수용액으로 급냉시키고, 8 N 수산화나트륨 수용액으로 중화시켰다. 침전물을 여과 수집하고 물로 세척하여 표제 화합물(1.85 g)을 얻었다.
- [1431] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.07 (2H, s), 6.35 (2H, brs), 7.92 (1H, s).
- [1432] b) 2,5-디클로로-N-(3-((2,4-디아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드
- [1433] 2,5-디클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(100 mg), 5-요오도피리미딘-2,4-디아민(98 mg), 트리에틸아민(1 mL), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(14 mg), 요오드화 구리(I)(3.7 mg) 및 DMF(1 mL)의 혼합물을 100° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산 및 메탄올/에틸아세테이트)로 정제하였다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여, 표제 화합물(64 mg)을 얻었다.
- [1434] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.38-6.62 (4H, m), 7.05-7.32 (2H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 1.8, 1.1 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 10.83 (1H, brs).
- [1435] 실시예 35
- [1436] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드
- [1437] a) 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술폰닐클로라이드
- [1438] 염화티오닐 (4.48 mL)을 0° C에서 물 (25.8 mL)에 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하면서 16시간 동안 교반하였다. 염화구리(I)(51 mg)를 첨가하고 혼합물을 0° C로 냉각시켜 용액 A를 얻었다. 물 (1.57 mL) 중 아질산나트륨 (388 mg) 용액을 0° C에서 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)아닐린(1 g) 및 진한 염산(5.11 mL) 혼합물에 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하여 혼합물 B를 얻었다. 혼합물 B의 상층액을 0° C에서 용액 A에 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 30분 동안 교반하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(944 mg)을 얻었다.
- [1439] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61-7.73 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz).
- [1440] b) 2-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드
- [1441] 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술폰닐클로라이드(167 mg)을 실온에서 피리딘(1.01 mL) 중 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(77 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 메탄올(2.02 mL), THF(3.6 g) 및 2 M 수산화나트륨 수용액 (1.25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(229 mg)을 얻었다.
- [1442] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.0.

- [1443] c) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드
- [1444] 2-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드(198 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(166 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(24.6 mg), DMSO(3.16 mL) 및 탄산세슘(652 mg)의 혼합물을 120° C에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 불용물을 여과하여 제거하였다. 여액을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트를 가하였다. 침전물을 여과 수집하고 에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물(60 mg)을 얻었다.
- [1445] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.13-7.23 (1H, m), 7.25-7.36 (3H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.06-8.11 (2H, m), 8.42 (2H, s), 10.86 (1H, s).
- [1446] 실시예 36
- [1447] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2-히드록시에틸)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1448] 2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드(28 mg), 에탄올아민(7 mg), DIPEA(0.031 mL) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(20.5 mg)을 얻었다.
- [1449] 실시예 37
- [1450] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1451] 2,5-디클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)메틸벤젠술폰아미드(29 mg), 5-요오도-N-메틸피리미딘-2-아민(38 mg), 탄산세슘(104 mg), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(5.6 mg) 및 DMSO(0.5 mL)의 혼합물을 120° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과 제거하고, 여액을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(11.5 mg)을 얻었다.
- [1452] 실시예 38
- [1453] 2,3-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1454] 피리딘(0.6 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(22 mg) 용액을 -15° C에서 THF(0.2 mL) 중 2,3-디클로로벤젠술폰닐클로라이드(22 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -15° C 내지 0° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 교반하였다. 유기층을 수집하고, 수층으로부터 에틸아세테이트로 추가로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(11.7 mg)을 얻었다.
- [1455] 실시예 105
- [1456] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(이소프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드
- [1457] a) 5-요오도-N-이소프로필피리미딘-2-아민
- [1458] 프로판-2-아민(0.713 mL)을 실온에서 DMSO(10 mL) 중 2-클로로-5-요오도피리미딘(1.0 g), DIPEA(1.49 mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(815 mg)을 얻었다.
- [1459] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.12 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.94 (1H, dt, J = 7.9, 6.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39 (2H, s).

- [1460] b) 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드
- [1461] 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(289 mg), 5-클로로-2-메틸피리딘-3-술폰닐클로라이드(427 mg) 및 피리딘(4.48 g)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(420 mg)을 얻었다.
- [1462] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.72-2.77 (3H, m), 4.85 (1H, s), 7.19 (1H, td, J = 8.9, 1.6 Hz), 7.35 (1H, dt, J = 9.0, 5.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.79 (1H, s).
- [1463] c) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(이소프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드
- [1464] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(86 mg), 5-요오도-N-이소프로필피리미딘-2-아민(99 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(12 mg), 탄산세슘(326 mg) 및 DMSO(2.13 mL)의 혼합물을 120° C에서 1.5시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물/포화 식염수로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 DMF/톨루엔에 용해시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(10 mL), 아세트산(2 mL) 및 물(10 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(3 mL/0.6 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 유기층을 여액으로부터 수집하고, 유기층을 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(44.9 mg)을 얻었다.
- [1465] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.76 (3H, s), 3.94-4.15 (1H, m), 7.14-7.36 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (2H, brs), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.82 (1H, s).
- [1466] 실시예 106
- [1467] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(이소프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1468] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리미딘-3-술폰아미드(100 mg), 5-요오도-N-이소프로필피리미딘-2-아민(95 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(14 mg), 탄산세슘(363 mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 120° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 물로 희석시키고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에탄올로 세척하여 표제 화합물(40 mg)을 얻었다.
- [1469] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (6H, d, J = 6.5 Hz), 3.94 (3H, s), 4.00-4.15 (1H, m), 7.09-7.24 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.47 (2H, brs), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.45 (1H, s).
- [1470] 실시예 107
- [1471] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1472] a) 1-((5-요오도피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올
- [1473] 1-아미노-2-메틸프로판-2-올(0.39 mL)을 실온에서 DMSO(10 mL) 중 2-클로로-5-요오도피리미딘(1.0 g), DIPEA(1.49 mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로

정제하여 표제 화합물(1.13 g)을 얻었다.

- [1474] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.08 (6H, s), 3.25 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.48 (1H, s), 7.03 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.39 (2H, s).
- [1475] b) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1476] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(100 mg), 1-((5-요오도피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올(106 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(14 mg), 탄산세슘(363 mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 120° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 물로 희석시키고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에탄올/에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물(9.3 mg)을 얻었다.
- [1477] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (6H, s), 3.34 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.51 (1H, s), 7.11-7.24 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.52 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.40-8.63 (3H, m), 10.45 (1H, s).
- [1478] 실시예 108
- [1479] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1480] a) 2-((5-요오도피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-1-올
- [1481] DIPEA(1.49 mL)를 실온에서 DMSO(10 mL) 중 2-아미노-2-메틸프로판-1-올(0.80 mL) 및 2-클로로-5-요오도피리미딘(1.0 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(215 mg)을 얻었다.
- [1482] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (6H, s), 3.46 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.84 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.63 (1H, s), 8.40 (2H, s).
- [1483] b) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1484] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(100 mg), 2-((5-요오도피리미딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-1-올(106 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(14 mg), 탄산세슘(363 mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 120° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 물로 희석시키고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, HPLC(C18, 이동상: 물/아세트ونی트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 추가 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(15 mg)을 얻었다.
- [1485] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (6H, s), 3.51 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.87 (1H, brs), 7.12 (1H, s), 7.14-7.25 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 8.8, 6.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.45 (1H, s).
- [1486] 실시예 109
- [1487] N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

- [1488] a) 6-브로모-1,2,4-트리아진-3-아미노
- [1489] 물(15 mL)을 실온에서 아세트니트릴(10 mL) 중 3-아미노-1,2,4-트리아진(1.0 g)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물이 용액이 될 때까지 교반하였다. 수득된 용액에 0° C에서 NBS(2.0g)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 탄산나트륨 수용액에 부어 넣고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에탄올/IPE로 세척하여 표제 화합물(816 mg)을 얻었다.
- [1490] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (2H, brs), 8.40 (1H, s).
- [1491] b) N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1492] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(100 mg), 6-브로모-1,2,4-트리아진-3-아민(50 mg), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(10 mg), 요오드화구리(I)(5 mg), 트리에틸아민(0.12 mL) 및 아세트니트릴(2 mL)의 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 부어 넣고, 혼합물을 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(10 mL), 아세트산(2 mL) 및 물(10 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(4 mL/1 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 여액을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(53 mg)을 얻었다.
- [1493] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.24 (1H, td, J = 8.9, 1.4 Hz), 7.40 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.86 (2H, brs), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.45 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.52 (1H, s).
- [1494] 실시예 110
- [1495] N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1496] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(108 mg), 2-아미노-5-브로모-3-메틸피라진(54 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(11 mg), 탄산세슘(290 mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 120° C에서 2시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 추가 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(63 mg)을 얻었다.
- [1497] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (2H, s), 7.10-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 8.04 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.46 (1H, s).
- [1498] 실시예 111
- [1499] N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3,5-디메틸벤젠술폰아미드 TFA 염
- [1500] 피리딘(0.6 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(22 mg) 용액을 -15° C에서 THF(0.2 mL) 중 3,5-디메틸벤젠술폰닐클로라이드(18 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -15° C 내지 0° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 교반하였다. 유기층을 수집하고, 수층으로부터 에틸아세테이트로 추가로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(15.2 mg)

g)을 얻었다.

[1501] 실시예 112

[1502] N-(2,4-디플루오로-3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-2,5-디메틸벤젠술폰아미드 TFA 염

[1503] 피리딘(0.6 mL) 중 3-((1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로아닐린(22 mg) 용액을 -15° C에서 THF(0.2 mL) 중 2,5-디메틸벤젠술폰닐클로라이드(18 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -15° C 내지 0° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 2분 동안 교반하였다. 유기층을 수집하고, 수층으로부터 에틸아세테이트로 추가로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하고 60° C에서 공기 송풍으로 농축시켜 표제 화합물(12.3 mg)을 얻었다.

[1504] 실시예 123

[1505] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2-플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1506] a) 2-플루오로-3-[2-(트리메틸실릴)에티닐]아닐린

[1507] 요오드화구리(I)(3.0 g), 트리페닐포스핀(8.3 g) 및 디소프로필에틸아민(111 mL)를 실온에서 톨루엔(300 mL) 중 3-브로모-2-플루오로아닐린(60.0 g) 용액에 첨가하였다. 트리메틸실릴아세틸렌(65.5 mL) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(11.5 g)를 아르곤 분위기 하에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 80° C에서 5시간 동안 밀봉 튜브에서 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트(600 mL)로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 물 및 포화 식염수로 세척하고, 수득된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(55.0 g)을 얻었다.

[1508] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.22 (9H, s), 5.27 (2H, brs), 6.57-6.61 (1H, m), 6.76-8.86 (2H, m).

[1509] b) 3-에티닐-2-플루오로아닐린

[1510] 1% 수산화칼륨 용액(29.8 g)을 0 내지 5° C에서 메탄올(300 mL) 중 2-플루오로-3-[2-(트리메틸실릴)에티닐]아닐린(55.0 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하면서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하여 농축시키고 물(400 mL)로 희석시켰다. 유기 물질을 에틸아세테이트(400 mL)로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(300 mL)로 2회 및 포화 식염수(300 mL)로 1회 세척하였다. 수득된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(35.0 g)을 얻었다.

[1511] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.32 (1H, s), 5.29 (2H, brs), 6.61-6.64 (1H, m), 6.77-8.87 (2H, m).

[1512] c) 5-클로로-N-(3-에티닐-2-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1513] 3-에티닐-2-플루오로아닐린(135 mg), 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰닐클로라이드(290 mg) 및 피리딘(2.41 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(225 mg)을 얻었다.

[1514] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.91 (3H, s), 4.52 (1H, s), 7.11-7.19 (1H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.46 (1H, s).

[1515] d) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2-플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1516] 5-클로로-N-(3-에티닐-2-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(225 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(190 mg), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(22.2 mg), 요오드화구리(I)(12.6 mg), 트리에틸아민(0.92 mL) 및 DMSO(2.34 mL)의 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물/포화 식염수로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트를 가하였다. 침전물을 여과 수집하고 감압하

에 건조시켜 표제 화합물(121 mg)을 얻었다.

[1517] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.12-7.32 (4H, m), 7.39 (1H, t, J = 6.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (2H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.48 (1H, s).

[1518] 실시예 124

[1519] N-(3-((2-아미노피리딘-5-일)에틸)-4-클로로-2-플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1520] a) N-(4-클로로-2-플루오로페닐)아세트아미드

[1521] 4-클로로-2-플루오로아닐린(50.0 g), 무수아세트산(52.6 g) 및 아세트산(500 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 얼음물에 부었다. 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 에틸아세테이트에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(62.5 g)을 얻었다.

[1522] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 7.11-7.13 (2H, m), 7.35 (1H, brs), 8.27 (1H, t, J = 8.5 Hz).

[1523] b) N-(4-클로로-2-플루오로-3-요오도페닐)아세트아미드

[1524] 2.5 M n-부틸리튬/헥산 용액(85.2 mL)을 -70°C 에서 THF(100 mL) 중 N-(4-클로로-2-플루오로페닐)아세트아미드(20.0 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 2-요오도-1,1,1-트리플루오로에탄(21.0 mL)을 동일한 온도에서 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 3 N 염산으로 급냉시키고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 감압하에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 조정제물(20.0 g)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[1525] c) 4-클로로-2-플루오로-3-요오도아닐린

[1526] 진한 염산(25 mL)을 실온에서 메탄올(200 mL) 중 N-(4-클로로-2-플루오로-3-요오도페닐)아세트아미드(20.0 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 가열하고 2시간 동안 환류시켰다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 냉각수에 붓고, 혼합물을 3 N 수산화 나트륨 수용액으로 pH ~9 내지 10으로 조정하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/석유에테르)로 정제하여 표제 화합물(12.0 g)을 얻었다.

[1527] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (2H, brs), 6.70 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz).

[1528] d) 4-클로로-3-에틸-2-플루오로아닐린

[1529] 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(0.258 g), 요오드화구리(I)(0.140 g), 트리에틸아민(12.9 mL) 및 트리메틸실릴아세틸렌(3.9 mL)을 실온에서 DMF(7.6 mL) 중 4-클로로-2-플루오로-3-요오도아닐린(5.0 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 조사하에 120°C 에서 20분 동안 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 1 M TBAF/THF 용액(25 mL)을 실온에서 THF(75 mL) 중 수득된 표제 화합물의 조정제물 용액에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/석유에테르)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 동일한 반응을 총 6회 수행하고, 표제 화합물의 조정제물을 n-헵탄으로 세척하여 표제 화합물(10.0 g)을 얻었다.

[1530] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (1H, s), 3.76 (2H, brs), 6.70 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz).

[1531] e) 5-클로로-N-(4-클로로-3-에틸-2-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1532] THF(0.1 mL) 중 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰닐클로라이드(185 mg) 용액을 0°C 에서 피리딘(1 mL) 중 4-클로로-3-에틸-2-플루오로아닐린(100 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의

조정제물(164 mg)을 얻었다.

[1533] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.90 (3H, s), 4.93 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.29-7.44 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.59 (1H, s).

[1534] f) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-4-클로로-2-플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1535] 5-클로로-N-(4-클로로-3-에틸닐-2-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(88 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(67 mg), 디클로로비스(트리클로로헥실포스핀)팔라듐(II)(12 mg), 탄산세슘(233mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 130° C에서 30분 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로서 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(10 mL), 아세트산(2 mL) 및 물(10 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(4 mL/1 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 여액을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물(55 mg)을 얻었다.

[1536] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.92 (3H, s), 7.26-7.36 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.44 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.61 (1H, s).

[1537] 실시예 125

[1538] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2-클로로-4-플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1539] a) 1-클로로-3-플루오로-2-요오도벤젠

[1540] 2.5 M n-부틸리튬/헥산 용액(79.7 mL)을 -78° C에서 THF(100 mL) 중 1-클로로-3-플루오로벤젠(20.0 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. THF(100 mL) 중 요오드(46.6 g) 용액을 동일한 온도에서 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 물로 급냉시키고, 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 조정제물(20.0 g)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[1541] b) 2-클로로-4-플루오로-3-요오도-1-니트로벤젠

[1542] 진한 질산(5.1 mL)을 0° C에서 진한 황산(75 mL) 중 1-클로로-3-플루오로-2-요오도벤젠(15.0 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 빙냉수에 붓고, 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 조정제물(15.0 g)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[1543] c) 2-클로로-4-플루오로-3-요오도아닐린

[1544] 철(8.33 g)을 50° C에서 진한 염산/에탄올(120 mL, 1:7) 중 2-클로로-4-플루오로-3-요오도-1-니트로벤젠(15.0 g)의 교반된 용액에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 환류시켰다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 1 N 수산화나트륨 수용액으로 pH ~8 내지 9로 조정하고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/석유에테르)로 정제하여 표제 화합물(5.0 g)을 얻었다.

[1545] ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 4.07 (2H, brs), 6.73 (1H, dd, J = 9.0, 5.0 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 9.0, 7.0 Hz).

[1546] d) 2-클로로-3-에틸닐-4-플루오로아닐린

[1547] 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(0.258 g), 요오드화구리(I)(0.140 g), 트리에틸아민(12.8 mL) 및

트리메틸실릴아세틸렌(3.9 mL)을 실온에서 DMF(7.6 mL) 중 2-클로로-4-플루오로-3-요오도아닐린(5.0 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 조사하에 120° C에서 20분 동안 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 농축시켜 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 1 M TBAF/THF 용액(25 mL)을 실온에서 THF(75 mL) 중 수득된 표제 화합물의 조정제물 용액에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. TLC로 반응 종료를 확인한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.690 g)을 얻었다.

[1548] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (1H, s), 3.98 (2H, brs), 6.72 (1H, dd, J = 9.1, 5.1 Hz), 6.86 (1H, t, J = 8.8 Hz).

[1549] e) 5-클로로-N-(2-클로로-3-에티닐-4-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1550] THF(0.1 mL) 중 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰닐클로라이드(98 mg) 용액을 0° C에서 피리딘(1 mL) 중 2-클로로-3-에티닐-4-플루오로아닐린(50 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. THF(0.1 mL) 중 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰닐클로라이드(98 mg) 용액을 실온에서 피리딘(1 mL) 중 2-클로로-3-에티닐-4-플루오로아닐린(50 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 이들 잔류물을 합치고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의 조정제물(150 mg)을 얻었다.

[1551] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.86 (3H, s), 4.92 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.28-7.46 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.44 (1H, brs).

[1552] f) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2-클로로-4-플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1553] 5-클로로-N-(2-클로로-3-에티닐-4-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(146 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(140 mg), 디클로로비스(트리클로로헥실포스핀)팔라듐(II)(21 mg), 탄산세슘(546 mg) 및 DSMO (4 mL)의 혼합물을 130° C에서 30분 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(10 mL), 아세트산(2 mL) 및 물(10 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(4 mL/1 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 여액을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물(60 mg)을 얻었다.

[1554] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.90 (3H, s), 7.25-7.44 (4H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.44 (1H, brs).

[1555] 실시예 126

[1556] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2-클로로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1557] a) 2-클로로-3-요오도벤조산

[1558] 20% 수성 황산(130 mL) 중 3-아미노-2-클로로-벤조산(20.0 g) 용액을 0° C로 냉각시키고, 물(20 mL) 중 아질산 나트륨(10.4 g) 용액을 0° C에서 적가하였다. 혼합물을 0° C에서 1시간 동안 교반하고, 물(20 mL) 중 요오드화 칼륨(25.6 g) 용액을 0 내지 5° C를 유지하며 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 침전물을 여과 수집하였다. 수득된 고체를 물(60 mL)로 5회 세척하고 건조시켰다. 수득된 조정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(20.0 g)을 얻었다.

[1559] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.17 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.60 (1H, brs).

[1560] b) tert-부틸 N-(2-클로로-3-요오도페닐)카바메이트

- [1561] DIPEA(76.3 mL) 및 디페닐포스포릴아지드(66.3 mL)를 실온에서 tert-부탄올(1.2 L) 중 2-클로로-3-요오도벤조산(60.0 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 110° C로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물(400 mL)로 희석하고, 유기 물질을 에틸아세테이트(500 mL)로 2회 추출하였다. 수득된 유기층을 물(500 mL)로 2회, 및 포화 식염수로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(55.0 g)을 얻었다.
- [1562] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (9H, s), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.78 (1H, brs).
- [1563] c) tert-부틸 N-{2-클로로-3-[2-(트리메틸실릴)에티닐]페닐}카바메이트
- [1564] 요오드화구리(I)(3.0 g), 트리페닐포스핀(8.3 g) 및 디이소프로필에틸아민(113 g)을 실온에서 톨루엔(338 mL) 중 tert-부틸 N-(2-클로로-3-요오도페닐)카바메이트(112 g) 용액에 첨가하였다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(11.6 g)를 아르곤 분위기 하에서 혼합물에 첨가하였다. 트리메틸실릴아세틸렌(77.8 mL)을 첨가하고 혼합물을 80° C에서 20시간 동안 밀봉된 튜브에서 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트(1 L)로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 물 및 포화 식염수로 세척하고, 수득된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(72.4 g)을 얻었다.
- [1565] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.25 (9H, s), 1.46 (9H, s), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33-7.35 (1H, dd, J = 1.6, 7.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75 (1H, s).
- [1566] d) tert-부틸 N-(2-클로로-3-에티닐페닐)카바메이트
- [1567] 메탄올(750 mL) 중 수산화칼륨(39.5 g) 및 tert-부틸 N-{2-클로로-3-[2-(트리메틸실릴)에티닐]페닐}카바메이트(76.0 g) 용액을 빙냉하에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물(400 mL)로 희석시켰다. 유기 물질을 에틸아세테이트(500 mL)로 2회 추출하고, 합쳐진 유기층을 물(500 mL)로 3회 및 포화 식염수(400 mL)로 1회 세척하였다. 수득된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(55.0 g)을 얻었다.
- [1568] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.46 (9H, s), 4.57 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.76 (1H, brs).
- [1569] e) 2-클로로-3-에티닐아닐린 염산
- [1570] tert-부틸 N-(2-클로로-3-에티닐페닐)카바메이트(56.5 g) 및 4 N 염산/1,4-디옥산 용액(1 L)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물에 디에틸에테르(500 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 침전물을 여과 수집하고 아르곤 대기 하에서 건조시켜 표제 화합물(40.5 g)을 얻었다.
- [1571] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.41 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.7 Hz).
- [1572] f) 5-클로로-N-(2-클로로-3-에티닐페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1573] 2-클로로-3-에티닐아닐린 염산(188 mg), 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰닐클로라이드(242 mg) 및 피리딘(2.41 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의 조정제물(185 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.
- [1574] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.0.
- [1575] g) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2-클로로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드
- [1576] 5-클로로-N-(2-클로로-3-에티닐페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(185 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(149 mg), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(17.4 mg), 요오드화구리(I)(9.9 mg), 트리에

티아민(0.72 mL) 및 DMSO(1.83 mL)의 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물/포화 식염수로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(20 mL), 아세트산(4 mL) 및 물(20 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(6 mL/1.2 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 유기층을 여액으로부터 수집하고, 유기층을 물 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고, 에틸아세테이트/헥산을 가하고, 침전물을 여과 수집하여 표제 화합물 (31 mg)을 얻었다.

[1577] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.88 (3H, s), 7.24 (2H, brs), 7.31-7.38 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.42 (2H, s), 8.48-8.52 (1H, m), 10.37 (1H, s).

[1578] 실시예 127

[1579] 3-((3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트

[1580] a) 메틸 3-브로모-5-클로로-2-메톡시벤조에이트

[1581] 메틸 5-클로로-2-메톡시벤조에이트(30.0 g), NBS (32.0 g) 및 아세트산(160 mL)의 혼합물을 80° C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(27.5 g)을 얻었다.

[1582] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.76 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[1583] b) 메틸 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시벤조에이트

[1584] 메틸 3-브로모-5-클로로-2-메톡시벤조에이트(26.4 g), 벤질머captan(12.2 mL), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(4.32 g), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(5.47 g), DIPEA(41.2 mL) 및 톨루엔 (220 mL)의 혼합물을 100° C에서 4시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(29.1 g)을 얻었다.

[1585] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.23-7.38 (3H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1586] c) (3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시페닐)메탄올

[1587] 염화칼슘(14.2g)을 실온에서 에탄올(170mL)에 용해시켰다. 수소화 붕소나트륨(9.70 g)을 0° C에서 수득된 용액에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 20분간 교반하였다. THF(170 mL) 중 메틸 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시벤조에이트(23.0 g) 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 수조에서 내부 온도가 30° C를 초과하지 않도록 주의를 기울여 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 포화 염화암모늄 수용액으로 급냉시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 조정제물(20.3 g)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[1588] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.67 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.0 Hz), 5.29 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m).

[1589] d) 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트

- [1590] 무수 아세트산(7.8 mL)을 실온에서 THF(160 mL) 중 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시페닐)메탄올(20.3 g), DMAP(1.68 g) 및 트리에틸아민(19.2 mL) 용액에 적가하였다. 혼합물을 50° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(23.0 g)을 얻었다.
- [1591] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.19-7.44 (7H, m).
- [1592] e) 5-클로로-3-(클로로술포닐)-2-메톡시벤질아세테이트
- [1593] NCS(13.0 g)를 0° C에서 아세트산(45 mL)-물(15 mL) 중 3-(벤질티오)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트(8.18 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(5.18 g)을 얻었다.
- [1594] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.39 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.8 Hz).
- [1595] f) 5-클로로-3-(N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2-메톡시벤질아세테이트
- [1596] THF(10 mL) 중 5-클로로-3-(클로로술포닐)-2-메톡시벤질아세테이트(4.95 g) 용액을 70° C에서 피리딘(20 mL) 중 3-에틸닐-2,4-디플루오로아닐린(2.20 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실온에서 1 N 염산으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 IPE로 세척하여 표제 화합물(5.38 g)을 얻었다.
- [1597] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.84 (1H, s), 5.14 (2H, s), 7.11-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.34 (1H, s).
- [1598] g) 3-((3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트
- [1599] 5-클로로-3-(N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2-메톡시벤질아세테이트(300 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(51.5 mg), DIPEA(2 mL), 요오드화구리(I)(26.6 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(201 mg) 및 DMSO(3 mL)의 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(258 mg)을 얻었다.
- [1600] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.12-7.28 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.66 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.43 (2H, s), 10.34 (1H, s).
- [1601] 실시예 128
- [1602] 3-((3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트
- [1603] 5-클로로-3-(N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2-메톡시벤질아세테이트(300 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(51.5 mg), DIPEA(2 mL), 요오드화구리(I)(26.6 mg), 6-브로모-1,2,4-트리아진-3-아민(159 mg) 및 DMSO(3 mL)의 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제

화합물(227 mg)을 얻었다.

- [1604] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.18-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.71-8.03 (3H, m), 8.45 (1H, s), 10.41 (1H, s).
- [1605] 실시예 129
- [1606] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드
- [1607] 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 실온에서 메탄올(3 mL) 중 3-((3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰아미드)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트(230 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물(150 mg)을 얻었다.
- [1608] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.53 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.13-7.27 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.44 (2H, s), 10.27 (1H, s).
- [1609] 실시예 130
- [1610] N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드
- [1611] 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 실온에서 메탄올(3 mL) 중 3-((3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰아미드)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트(205 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물(93 mg)을 얻었다.
- [1612] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.53 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.18-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.66-8.09 (3H, m), 8.45 (1H, s), 10.34 (1H, s).
- [1613] 실시예 131
- [1614] N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드
- [1615] a) 3-(N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰아미드)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트
- [1616] 5-클로로-3-(N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)술폰아미드)-2-메톡시벤질아세테이트(200 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(34.3 mg), DIPEA(2 mL), 요오드화구리(I)(17.7 mg), 5-브로모-3-메틸피라진-2-아민(114 mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(216 mg)을 얻었다.
- [1617] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 537.0.
- [1618] b) N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드
- [1619] 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 실온에서 메탄올(3 mL) 중 3-(N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰아미드)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트(215 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된

유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트로 세척하여 표제 화합물(45.6 mg)을 얻었다.

[1620] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.53 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.87 (2H, brs), 7.11-7.35 (2H, m), 7.57 (1H, brs), 7.73 (1H, brs), 8.05 (1H, s), 10.28 (1H, s).

[1621] 실시예 136

[1622] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-술폰아미드

[1623] a) 3-(벤질티오)-5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘

[1624] 3-브로모-5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘(804 mg), 벤질머captan(0.40 mL), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(142 mg), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센(172 mg), DIPEA(1.10 mL) 및 톨루엔 (10 mL)의 혼합물을 100° C에서 2시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 헥산)로 추가 정제하여 표제 화합물(810mg)을 얻었다.

[1625] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.50 (2H, s), 7.21-7.46 (5H, m), 8.29 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[1626] b) 5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-술폰닐클로라이드

[1627] NCS(1.41 g)를 0° C에서 아세트산(10 mL)-물(2 mL) 중 3-(벤질티오)-5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘(802 mg) 용액에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(893 mg)을 얻었다.

[1628] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz), 8.76 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz).

[1629] c) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-술폰아미드

[1630] 5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-술폰닐클로라이드(128 mg)를 실온에서 피리딘(1 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에틸닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(80 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-술폰닐클로라이드(90 mg)를 추가로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석시키고 감압하에 농축시켰다. 실온에서 잔류물에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 부은 후, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 2 N 수산화나트륨 수용액(0.1 mL)을 메탄올(3 mL)-THF(3 mL) 중 수득된 표제 화합물의 조정제물 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(52 mg)을 얻었다.

[1631] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16-7.26 (1H, m), 7.27-7.41 (3H, m), 8.43 (2H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.92 (1H, brs).

[1632] 실시예 137

[1633] 5-클로로-N-(3-((2-(에틸아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드

- [1634] a) 5-클로로-3-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2-메톡시벤질아세테이트
- [1635] 5-클로로-3-(N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2-메톡시벤질아세테이트(3.00 g), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(515 mg), DIPEA(20 mL), 요오드화구리(I)(266 mg), 2-클로로-5-요오도피리미딘(2.18 g) 및 DMSO(18 mL)의 혼합물을 60° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(3.37 g)을 얻었다.
- [1636] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.19-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.03 (2H, s), 10.43 (1H, s).
- [1637] b) 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드
- [1638] 2 N 수산화나트륨 수용액(0.8 mL)을 실온에서 THF(3 mL) 중 5-클로로-3-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2-메톡시벤질아세테이트(100 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물(89 mg)을 얻었다.
- [1639] MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 498.1.
- [1640] c) 5-클로로-N-(3-((2-(에틸아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드
- [1641] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드(15 mg), 에틸아민(4 mg), DIEPA(0.016 mL) 및 아세트ونی트릴(0.5 mL)의 혼합물을 70° C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO(0.5 mL)로 희석하고, HPLC(C18, 이동상:10 mM 탄산수소암모늄 수용액/아세트ونی트릴)로 분리하고, 수득된 분획을 농축하여 표제 화합물(5.2 mg)을 얻었다.
- [1642] 실시예 138
- [1643] 5-클로로-N-(3-((2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드
- [1644] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드(15 mg), 클로로프로필아민(5 mg), DIEPA(0.016 mL) 및 아세트ونی트릴(0.5 mL)의 혼합물을 70° C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO(0.5 mL)로 희석하고, HPLC(C18, 이동상:10 mM 탄산수소암모늄 수용액/아세트ونی트릴)로 분리하고, 수득된 분획을 농축하여 표제 화합물(10.3 mg)을 얻었다.
- [1645] 실시예 140
- [1646] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드
- [1647] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드(15 mg), 3-옥세탄아민(7 mg), DIEPA(0.016 mL) 및 아세트ونی트릴(0.5 mL)의 혼합물을 70° C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO(0.5 mL)로 희석하고, HPLC(C18, 이동상:10 mM 탄산수소암모늄 수용액/아세트ونی트릴)로 분리하고, 수득된 분획을 농축하여 표제 화합물(10.2 mg)을 얻었다.
- [1648] 실시예 141
- [1649] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드
- [1650] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술포나미드(15 mg), 3-아미노테트라히드로푸란(8 mg), DIEPA(0.016 mL) 및 아세트ونی트릴(0.5 mL)의 혼합물을 70° C에서

4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO(0.5 mL)로 희석하고, HPLC(C18, 이동상:10 mM 탄산수소암모늄 수용액/아세트니트릴)로 분리하고, 수득된 분획을 농축하여 표제 화합물(9.9 mg)을 얻었다.

[1651] 실시예 145

[1652] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((테트라히드로푸란-3-일메틸)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드

[1653] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드(15 mg), (테트라히드로푸란-3-일)메탄아민(9 mg), DIEPA(0.016 mL) 및 아세트니트릴(0.5 mL)의 혼합물을 70 ° C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO(0.5 mL)로 희석하고, HPLC(C18, 이동상:10 mM 탄산수소암모늄 수용액/아세트니트릴)로 분리하고, 수득된 분획을 농축하여 표제 화합물(12.3 mg)을 얻었다.

[1654] 실시예 149

[1655] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2-히드록시에틸)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드

[1656] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드(15 mg), 에탄올아민(5 mg), DIEPA(0.016 mL) 및 아세트니트릴(0.5 mL)의 혼합물을 70 ° C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO(0.5 mL)로 희석하고, HPLC(C18, 이동상:10 mM 탄산수소암모늄 수용액/아세트니트릴)로 분리하고, 수득된 분획을 농축하여 표제 화합물(6.6 mg)을 얻었다.

[1657] 실시예 150

[1658] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드

[1659] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드(15 mg), D-알라닌(7 mg), DIEPA(0.016 mL) 및 아세트니트릴(0.5 mL)의 혼합물을 70 ° C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO(0.5 mL)로 희석하고, HPLC(C18, 이동상:10 mM 탄산수소암모늄 수용액/아세트니트릴)로 분리하고, 수득된 분획을 농축하여 표제 화합물(10.6 mg)을 얻었다.

[1660] 실시예 153

[1661] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드

[1662] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드(15 mg), 트랜스-4-아미노시클로헥산을(10 mg), DIEPA(0.016 mL) 및 아세트니트릴(0.5 mL)의 혼합물을 70 ° C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO(0.5 mL)로 희석하고, HPLC(C18, 이동상:10 mM 탄산수소암모늄 수용액/아세트니트릴)로 분리하고, 수득된 분획을 농축하여 표제 화합물(1.2 mg)을 얻었다.

[1663] 실시예 158

[1664] N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸피리딘-3-술폰아미드

[1665] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드(103 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(22 mg), DIPEA(0.84 mL), 요오드화구리(I)(11 mg), 6-브로모-1,2,4-트리아진-3-아민(68 mg) 및 DMSO(1.3 mL)의 혼합물을 100 ° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(20 mL), 아세트산(4 mL) 및 물(20 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(6 mL/1.2 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 여액을 에틸아세테이트로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(39.9 mg)을 얻었다.

- [1666] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.77 (3H, s), 7.20-7.46 (2H, m), 7.87 (2H, brs), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.44 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.88 (1H, s).
- [1667] 실시예 159
- [1668] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드
- [1669] a) 2-브로모-1-(3-브로모-5-클로로-2-히드록시페닐)에타논
- [1670] 브롬(2 mL)을 실온에서 아세트산(50 mL) 중 1-(3-브로모-5-클로로-2-히드록시페닐)에타논(7.93 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 IPE로 세척하여 표제 화합물(6.90 g)을 얻었다.
- [1671] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.03 (2H, s), 8.03-8.07 (2H, m), 11.89 (1H, brs).
- [1672] b) 7-브로모-5-클로로벤조푸란-3(2H)-온
- [1673] 탄산칼륨(4.23 g)을 0° C에서 아세토니트릴(130 mL) 중 2-브로모-1-(3-브로모-5-클로로-2-히드록시페닐)에타논(6.70 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 40분 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 1 N 염산으로 산성화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 IPE로 세척하여 표제 화합물(3.41 g)을 얻었다.
- [1674] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.99 (2H, s), 7.74 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz).
- [1675] c) 7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-올
- [1676] 수소화 붕소나트륨(0.78 g)을 0° C에서 THF(50 mL)-메탄올(5 mL) 중 7-브로모-5-클로로벤조푸란-3(2H)-온(3.40 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 동일한 온도에서 급냉시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(3.30 g)을 얻었다.
- [1677] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.35 (1H, dd, J = 10.3, 3.2 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 10.3, 7.0 Hz), 5.36 (1H, td, J = 6.3, 3.2 Hz), 5.87 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.1, 0.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.1 Hz).
- [1678] d) 7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트
- [1679] 무수 아세트산(1.5 mL)을 실온에서 THF(35 mL) 중 7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-올(3.29 g), DMAP(322 mg) 및 트리에틸아민(4.6 mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(3.18 g)을 얻었다.
- [1680] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04 (3H, s), 4.64 (1H, dd, J = 11.4, 2.5 Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.2 Hz).
- [1681] e) 7-(벤질티오)-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트
- [1682] 7-브로모-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(3.17 g), 벤질머캅탄(1.7 mL), 트리스(디벤질리덴아세트톤)디팔라듐(0)(498 mg), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(629 mg), DIPEA(4.7 mL) 및 톨루엔 (30 mL)의 혼합물을 90° C에서 3시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 에틸아세테이트/

헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.95 g)을 얻었다.

[1683] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.03 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.55-4.63 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 6.19 (1H, dd, J = 6.6, 2.3 Hz), 7.23-7.37 (7H, m).

[1684] f) 5-클로로-7-(클로로술포닐)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트

[1685] NCS(4.69 g)를 0° C에서 아세트산(27 mL)-물(9 mL) 중 7-(벤질티오)-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(2.94 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.53 g)을 얻었다.

[1686] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.03 (3H, s), 4.50-4.59 (1H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 6.17 (1H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.5 Hz).

[1687] g) 5-클로로-7-(N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트

[1688] THF(5 mL) 중 5-클로로-7-(클로로술포닐)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(2.52 g) 용액을 70° C에서 피리딘(15 mL) 중 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(1.13 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실온에서 1 N 염산으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 IPE로 세척하여 표제 화합물(2.46 g)을 얻었다.

[1689] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.05 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 4.86 (1H, s), 6.24 (1H, dd, J = 6.5, 2.3 Hz), 7.13-7.21 (1H, m), 7.30 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 10.46 (1H, s).

[1690] h) 7-(N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트

[1691] 5-클로로-7-(N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(290 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(50.0 mg), DIPEA(2 mL), 요오드화구리(I)(25.8 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(195 mg) 및 DMSO(3 mL)의 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(254 mg)을 얻었다.

[1692] MS: $[\text{M-H}]^-$ 519.1.

[1693] i) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술포아미드

[1694] 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 실온에서 메탄올(3 mL) 중 7-(N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(253 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(137 mg)을 얻었다.

[1695] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 5.28-5.38 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.13-7.27 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.44 (2H, s), 10.37 (1H, s).

[1696] 실시예 162

[1697] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-술포아미드

드

- [1698] a) 3-아미노-5-클로로피리딘-2-올
- [1699] 5-클로로-3-니트로피리딘-2-올(30.0 g), 철(14.5 g), 염화암모늄(46.5 g) 및 에탄올/물(300 mL, 3/1, v/v)의 혼합물을 90° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/석유에테르)로 정제하여 표제 화합물(20.0 g)을 얻었다.
- [1700] MS: $[M+H]^+$ 145.3.
- [1701] b) tert-부틸 5-클로로-2-히드록시피리딘-3-일카바메이트
- [1702] 3-아미노-5-클로로피리딘-2-올(20.0 g), 디-tert-부틸디카보네이트(33.4 g), DMAP(848 mg), 트리에틸아민(14.0 g) 및 DCM(200 mL) 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/석유에테르)로 정제하여 표제 화합물(9.50 g)을 얻었다.
- [1703] MS: $[M+Na]^+$ 267.1.
- [1704] c) tert-부틸 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일카바메이트
- [1705] tert-부틸 5-클로로-2-히드록시피리딘-3-일카바메이트(22.0 g), 2-클로로-2,2-디플루오로아세트산(16.4 g), 탄산칼륨(37.3 g) 및 DMF(200 mL) 혼합물을 50° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 조정제물(18.0 g)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.
- [1706] MS: $[M+H]^+$ 295.2.
- [1707] d) 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-아민
- [1708] tert-부틸 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일카바메이트(18.0 g), TFA(20 mL) 및 DCM(200 mL) 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트오니트릴)로 분리하고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(2.61 g)을 얻었다.
- [1709] MS: $[M+H]^+$ 194.6.
- [1710] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.66 (2H, brs), 7.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, t, J = 51.2 Hz).
- [1711] ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 114.90 (t, J = 253.0 Hz), 120.27, 127.15, 129.18, 134.09, 144.70.
- [1712] e) 3-(벤질티오)-5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘
- [1713] 아질산벤틸(0.293 mL)을 80° C에서 아세트오니트릴(2.1 mL) 중 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-아민(195 mg) 및 1,2-디벤질디술파이드(296 mg) 용액에 적가하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의 조정제물(109 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.
- [1714] MS: $[M+H]^+$ 302.0.
- [1715] f) 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-술포닐클로라이드
- [1716] NCS (289 mg)를 실온에서 아세트산(0.62 mL)-물(0.20 mL) 중 3-(벤질티오)-5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘(109 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의 조정제물(58 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.
- [1717] g) 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)-N-(3-에틸닐-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술포나미드
- [1718] 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-술포닐클로라이드(58 mg)을 실온에서 피리딘(0.50 mL) 중 3-에틸닐-

2,4-디플루오로아닐린(32 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의 조정제물(52 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[1719] MS: $[M-H]^-$ 393.1.

[1720] h) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(디플루오로메톡시)피리딘-3-술폰아미드

[1721] DMSO(0.48 mL) 중 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(4.5 mg), 5-클로로-2-(디플루오로메톡시)-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술폰아미드(53 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(39 mg), 트리에틸아민(0.19 mL) 및 요오드화구리(I)(2.6 mg) 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하였다. 수득된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 메탄올/에틸아세테이트)에 가하여 부산물을 용리시켰다. 표제 화합물을 담은 실리카겔을 에틸아세테이트(20 mL), 아세트산(4 mL) 및 물(20 mL)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터상의 실리카겔을 에틸아세테이트/아세트산(6 mL/1.2 mL)로 4회 처리하여 목적 생성물을 용리시켰다. 여액을 에틸아세테이트로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 표제 화합물(26.8 mg)을 얻었다.

[1722] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.13-7.22 (1H, m), 7.26-7.40 (3H, m), 7.49-8.00 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.75 (1H, s).

[1723] 실시예 163

[1724] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드

[1725] a) 5-요오도-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민

[1726] 1-메틸-1H-피라졸-4-아민(53 mg) 및 TFA(0.064 mL)를 실온에서 2-메톡시에탄올(3 mL) 중 2-클로로-5-요오도피리미딘(100 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 100° C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(74 mg)을 얻었다.

[1727] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (3H, s), 7.44 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.55 (2H, s), 9.61 (1H, s).

[1728] b) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드

[1729] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(77 mg), 5-요오도-N-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민(74 mg), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)디클로라이드(11 mg), 탄산세슘(291 mg) 및 DMSO(2 mL)의 혼합물을 120° C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 물로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/헵탄으로 세척하여 표제 화합물(28 mg)을 얻었다.

[1730] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.15-7.27 (1H, m), 7.33 (1H, td, J = 8.9, 5.9

Hz), 7.51 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.02 (1H, s), 10.84 (1H, brs).

[1731] 실시예 165

[1732] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-3,6-디클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-술폰아미드

[1733] a) 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘

[1734] 3-브로모-5-클로로-2-피리딘아민(5.0 g), 브로모아세트알데히드디에틸아세탈(7.3 mL), p-톨루엔술폰산 일수화물(498 mg) 및 에탄올(20 mL) 혼합물을 80° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(4.71 g)을 얻었다.

[1735] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[1736] b) 8-(벤질티오)-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘

[1737] 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘(2.50 g), 벤질머captan(1.40 mL), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(248 mg), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(298 mg), DIPEA(3.8 mL) 및 톨루엔(20 mL) 혼합물을 100° C에서 2시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(3.01 g)을 얻었다.

[1738] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.47 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.22-7.39 (3H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.64 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[1739] c) 3,6-디클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-술폰산

[1740] NCS(3.0 g)을 실온에서 8-(벤질티오)-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘(1.50 g), 아세트산(15 mL) 및 물(5 mL) 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물/에틸아세테이트로 희석시켰다. 침전물을 여과 수집하고, 물 및 에틸아세테이트로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물(438 mg)을 얻었다.

[1741] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.9.

[1742] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.08 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[1743] d) 3,6-디클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-술폰닐클로라이드

[1744] 3,6-디클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-술폰산(250 mg), DMF(0.3 mL) 및 염화티오닐(3 mL) 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 수용액을 부은 후, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(135 mg)을 얻었다.

[1745] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.9.

[1746] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.47 (1H, s), 9.13 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[1747] e) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-3,6-디클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-술폰아미드

[1748] THF(0.5 mL) 중 3,6-디클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-술폰닐클로라이드(124 mg) 용액을 실온에서 피리딘(3 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에틸닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(98 mg) 용액에 첨가하고, 혼합

물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석시키고 감압하에 농축시켰다. 실온에서 잔류물에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석시켰다. 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하여 표제 화합물을 조정제물로 얻었다. 수득된 표제 화합물의 조정제물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(64 mg)을 얻었다.

[1749] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06-7.16 (1H, m), 7.22 (1H, td, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.29 (2H, s), 7.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.93 (1H, s), 8.42 (2H, s), 8.95 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.66 (1H, brs).

[1750] 실시예 168

[1751] 5-클로로-N-(3-((3-(시클로프로필아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드

[1752] a) 5-클로로-3-(N-(3-((3-클로로-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-2-메톡시벤질아세테이트

[1753] 아질산아밀(1.5 mL)을 실온에서 DMF(5 mL)-아세트니트릴(20 mL) 중 3-((3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트(1.80 g) 및 염화구리(II)(0.92 g) 용액에 적가하였다. 혼합물을 50° C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석시키고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(1.01 g)을 얻었다.

[1754] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.45 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.11 (1H, s), 10.50 (1H, s).

[1755] b) 5-클로로-N-(3-((3-(시클로프로필아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드

[1756] 5-클로로-3-(N-(3-((3-클로로-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-2-메톡시벤질아세테이트(250 mg), 클로로프로필아민(53 mg), DIEPA(0.16 mL) 및 아세트니트릴(3 mL) 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 수득된 용액에 실온에서 2 N 수산화나트륨 수용액(1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(207 mg)을 얻었다.

[1757] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.52-0.63 (2H, m), 0.77 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.69-3.00 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.54 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.18-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.22-9.03 (2H, m), 10.35 (1H, s).

[1758] 실시예 171

[1759] N-(3-((2-아미노피리딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드

[1760] a) 2,5-디클로로피리딘-3-술폰닐클로라이드

[1761] 염화티오닐(8.75 mL)을 0° C에서 물(50.4 mL)에 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 염화구리(I)(99 mg)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0° C로 냉각시켜 반응 혼합물 A를 얻었다. 물(3.06 mL) 중 아질산나트륨 (759 mg) 용액을 0° C에서 2,5-디클로로피리딘-3-아민(1.63 g) 및 진한 염산(10 mL) 혼합물에 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하여 혼합물 B를 얻었다. 혼합물 B를 0° C에서 전술한 반응 혼합물 A에 30분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 추가로 교반하고, 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물(1.85

g)을 얻었다.

[1762] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.6 Hz).

[1763] b) 2,5-디플루오로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술폰아미드

[1764] 2,5-디플루오로피리딘-3-술폰닐클로라이드(271 mg), 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(153 mg) 및 피리딘(2.42 mL) 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 톨루엔(3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(292 mg)을 얻었다.

[1765] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.85 (1H, s), 7.17 (1H, td, J = 9.0, 1.2 Hz), 7.36 (1H, td, J = 9.0, 6.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.79 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.98 (1H, brs).

[1766] c) 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드

[1767] 2,5-디플루오로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술폰아미드(116 mg), 40% 메틸아민 수용액(0.276 mL) 및 THF(2.59 mL) 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 마이크로파 조사하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액을 부은 후, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 조정제물(116 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[1768] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358.0.

[1769] d) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드

[1770] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드(114 mg), 5-요오도피리미딘-2-아민(92 mg), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(11 mg), 요오드화구리(I)(6.0 mg), 트리에틸아민(0.45 mL) 및 DMSO(1.14 mL) 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 DMSO/메탄올을 가하였다. 침전물을 여과 수집하고 메탄올로 세척하여 표제 화합물(46.9 mg)을 얻었다.

[1771] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, d, J = 4.7 Hz), 6.61-6.69 (1H, m), 7.16-7.35 (4H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.44 (2H, s), 10.54 (1H, s).

[1772] 실시예 173

[1773] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-1-벤조푸란-7-술폰아미드

[1774] a) 5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란

[1775] 2,3-디히드로벤조푸란(2.00 g), NCS(2.70 g), 아세트산(2.0 mL) 및 아세토니트릴(20 mL) 혼합물을 실온에서 2일간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.28 g)을 얻었다.

[1776] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.54 (2H, t, J = 8.7 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.5, 0.3 Hz), 7.10 (1H, ddt, J = 8.4, 2.3, 0.8 Hz), 7.27 (1H, dt, J = 2.1, 1.1 Hz).

[1777] b) 5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-7-술폰닐클로라이드

[1778] 5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란(2.22 g)을 0°C에서 클로로술폰산(4 mL)에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(2.17 g)을 얻었다.

- [1779] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.15 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.55 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, dt, J = 2.3, 1.1 Hz), 7.27-7.32 (1H, m).
- [1780] c) 5-클로로벤조푸란-7-술포닐클로라이드
- [1781] 5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-7-술포닐클로라이드(1.00 g), NBS(842 mg), 과산화벤조일(96 mg) 및 클로로벤젠(15 mL) 혼합물을 1000° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(656 mg)을 얻었다.
- [1782] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.2, 0.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.2 Hz).
- [1783] d) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-1-벤조푸란-7-술포나미드
- [1784] THF(0.5 mL) 중 5-클로로벤조푸란-7-술포닐클로라이드(100 mg) 용액을 실온에서 피리딘(3 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(102 mg) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석시키고 감압하에 농축시켰다. 실온에서 잔류물에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액을 부은 후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(39 mg)을 얻었다.
- [1785] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.13-7.26 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.41 (2H, s), 10.72 (1H, s).
- [1786] 실시예 174
- [1787] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술포나미드
- [1788] a) 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술포나미드
- [1789] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술포나미드(359 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(74 mg), DIPEA(2.62 mL), 요오드화구리(I)(38 mg), 2-클로로-5-요오도피리미딘(313 mg) 및 DMSO(2.84 mL) 혼합물을 60° C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물의 조정제물(393 mg)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.
- [1790] MS: $[M+H]^+$ 471.0.
- [1791] b) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술포나미드
- [1792] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술포나미드(100 mg), 트랜스-4-아미노시클로헥산올(48.9 mg), DIEPA(0.074 mL) 및 아세트니트릴(1.12 mL) 혼합물을 60° C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(64.6 mg)을 얻었다.
- [1793] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18-1.38 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 3.34-3.45 (1H, m), 3.62-3.75 (1H,

m), 3.92 (3H, s), 4.55 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.24-7.36 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40-8.53 (3H, m), 10.45 (1H, s).

[1794] 실시예 175

[1795] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드

[1796] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드(100 mg), (R)-2-아미노프로판-1-올(31.9 mg), DIEPA(0.074 mL) 및 아세트니트릴(1.11 mL) 혼합물을 60° C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC(C18, 이동상:물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(64.6 mg)을 얻었다.

[1797] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.46 (1H, dt, J = 10.7, 5.6 Hz), 3.89-4.08 (5H, m), 4.71 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.12-7.21 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.44-8.52 (3H, m), 10.45 (1H, s).

[1798] 실시예 176

[1799] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드

[1800] a) 에틸 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤조에이트

[1801] 아질산아밀(8 mL)을 70° C에서 아세트니트릴(60 mL) 중 에틸 3-아미노-2,5-디클로로벤조에이트(5.0 g) 및 1,2-디벤질디술폰아이드(6.32 g) 용액에 적가하였다. 혼합물을 70° C에서 1시간 동안 교반하였다. 동일한 반응을 총 4 회 반복하고, 반응 혼합물을 합하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(NH, 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 헥산으로 세척하여 표제 화합물(9.81 g)을 얻었다.

[1802] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42 (2H, s), 7.25-7.39 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[1803] b) (3-(벤질티오)-2,5-디클로로페닐)메탄올

[1804] 수소화 붕소나트륨(4.35 g)을 0° C에서 에탄올(70 mL) 중 염화칼슘(6.37 g) 용액에 첨가하고, 혼합물을 동일한 온도에서 20 분 동안 교반하였다. THF(70 mL) 중 에틸 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤조에이트(9.80 g) 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 0° C에서 10분, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 포화 염화암모늄 수용액으로 급냉시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물의 조정제물(8.42 g)을 얻었다. 생성물은 추가의 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[1805] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.37 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.57 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.26-7.38 (5H, m), 7.41-7.46 (2H, m).

[1806] c) 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤질아세테이트

[1807] 무수 아세트산(3.2 mL)을 실온에서 THF(70 mL) 중 (3-(벤질티오)-2,5-디클로로페닐)메탄올(8.41 g), DMAP(0.687 g) 및 트리에틸아민(8 mL) 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 50° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(8.15 g)을 얻었다.

[1808] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.24-7.40 (4H, m), 7.41-7.49 (3H, m).

- [1809] d) 2,5-디클로로-3-(클로로술포닐)벤질아세테이트
- [1810] NCS(12.7 g)를 0° C에서 아세트산(40 mL)-THF(10 mL)-물(10 mL) 중 3-(벤질티오)-2,5-디클로로벤질아세테이트(8.13 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(7.50 g)을 얻었다.
- [1811] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz).
- [1812] e) 2,5-디클로로-3-(N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)벤질아세테이트
- [1813] THF(10 mL) 중 2,5-디클로로-3-(클로로술포닐)벤질아세테이트(7.50 g) 용액을 70° C에서 피리딘(30 mL) 중 3-에티닐-2,4-디플루오로아닐린(3.30 g) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실온에서 1 N 염산으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 IPE로 세척하여 표제 화합물(7.46 g)을 얻었다.
- [1814] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.13 (3H, s), 4.86 (1H, s), 5.22 (2H, s), 7.13-7.22 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.88-7.91 (1H, m), 10.78 (1H, s).
- [1815] f) 2,5-디클로로-3-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)벤질아세테이트
- [1816] 2,5-디클로로-3-(N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)벤질아세테이트(1.45 g), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(246 mg), DIPEA(9 mL), 요오드화구리(I)(127 mg), 2-클로로-5-요오도피리미딘-2-아민(1.04 g) 및 DMSO(10 mL) 혼합물을 60° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 동일한 반응을 총 2 회 반복하고, 반응 혼합물을 합하고, 실온으로 냉각하고, 물 및 에틸아세테이트로 희석하고, 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(2.60 g)을 얻었다.
- [1817] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.21-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.86-7.93 (2H, m), 9.03 (2H, s), 10.89 (1H, s).
- [1818] g)
2,5-디클로로-3-(N-(2,4-디플루오로-3-((2-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)술포모일)벤질아세테이트
- [1819] 2,5-디클로로-3-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)벤질아세테이트(300 mg), 트랜스-4-아미노시클로헥산을 염산(125 mg), DIEPA(0.20 mL) 및 THF(4 mL) 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(243 mg)을 얻었다.
- [1820] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.1.
- [1821] h) 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술포아미드
- [1822] 2 N 수산화나트륨 수용액(1 mL)을 실온에서 메탄올(4 mL) 중 2,5-디클로로-3-(N-(2,4-디플루오로-3-((2-(트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)술포모일)벤질아세테이트(243 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세

테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(103 mg)을 얻었다.

- [1823] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14-1.40 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.61-3.78 (1H, m), 4.51-4.59 (1H, m), 4.63 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.75 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.13-7.22 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 8.40-8.54 (2H, m), 10.72 (1H, s).
- [1824] 실시예 177
- [1825] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드
- [1826] a) 3-(N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-2,5-디클로로벤질아세테이트
- [1827] 2,5-디클로로-3-(N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)벤질아세테이트(4.50 g), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(765 mg), DIPEA(27 mL), 요오드화구리(I)(395 mg), 6-브로모-1,2,4-트리아진-3-아민(2.36 g) 및 DMSO (30 mL) 혼합물을 100°C 에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 및 에틸아세테이트로 희석하고, 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(2.78 g)을 얻었다.
- [1828] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.12 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.18-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, td, $J = 8.9, 5.9$ Hz), 7.69-8.04 (4H, m), 8.44 (1H, s), 10.86 (1H, s).
- [1829] b) 2,5-디클로로-3-(N-(3-((3-클로로-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)벤질아세테이트
- [1830] 아질산아밀(1.9 mL)을 실온에서 DMF(5 mL)-아세트오니트릴(20 mL) 중 3-(N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-2,5-디클로로벤질아세테이트(2.45 g) 및 염화구리(II)(1.25 g) 용액에 적가하였다. 혼합물을 50°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(1.28 g)을 얻었다.
- [1831] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.13 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.31 (1H, td, $J = 8.9, 1.5$ Hz), 7.48 (1H, td, $J = 9.0, 5.9$ Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 9.11 (1H, s), 10.95 (1H, brs).
- [1832] c) 2,5-디클로로-3-(N-(2,4-디플루오로-3-((3-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)술폰모일)벤질아세테이트
- [1833] 2,5-디클로로-3-(N-(3-((3-클로로-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)벤질아세테이트(300 mg), DIPEA(0.2 mL), 트랜스-4-아미노시클로헥산을 염산(125 mg) 및 THF(4 mL) 혼합물을 60°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(207 mg)을 얻었다.
- [1834] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 626.0.
- [1835] d) 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드
- [1836] 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 실온에서 메탄올(4 mL) 중 2,5-디클로로-3-(N-(2,4-디플루오로-3-((3-((트

랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)술폰모일)벤질아세테이트(275 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(172 mg)을 얻었다.

[1837] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25-1.44 (4H, m), 1.79-1.96 (4H, m), 3.37-3.48 (1H, m), 3.63-3.96 (1H, m), 4.57 (1H, brs), 4.63 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.75 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 8.04-8.67 (2H, m), 10.79 (1H, s).

[1838] 실시예 178

[1839] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드

[1840] a) (R)-2,5-디클로로-3-(N-(2,4-디플루오로-3-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)술폰모일)벤질아세테이트

[1841] 2,5-디클로로-3-(N-(3-((3-클로로-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)벤질아세테이트(300 mg), (R)-2-아미노프로판-1-올(62 mg), DIPEA(0.2 mL) 및 THF(4 mL) 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(279 mg)을 얻었다.

[1842] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 586.1.

[1843] b) 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드

[1844] 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 실온에서 메탄올(4 mL) 중 (R)-2,5-디클로로-3-(N-(2,4-디플루오로-3-((3-((1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)술폰모일)벤질아세테이트(279 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(139 mg)을 얻었다.

[1845] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.15-1.19 (3H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 3.87-4.31 (1H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.77 (1H, brs), 5.75 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.19-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.78-7.83 (2H, m), 7.83-8.45 (1H, m), 8.47 (1H, s), 10.79 (1H, s).

[1846] 실시예 179

[1847] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-(옥세탄-3-일아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드

[1848] a) 2,5-디클로로-3-(N-(2,4-디플루오로-3-((3-(옥세탄-3-일아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)술폰모일)벤질아세테이트

[1849] 2,5-디클로로-3-(N-(3-((3-클로로-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)벤질아세테이트(300 mg), 옥세탄-3-아민(60 mg), DIPEA(0.2 mL) 및 THF(4 mL) 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(277 mg)을 얻었다.

[1850] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 584.0.

[1851] b) 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-(옥세탄-3-일아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드

- [1852] 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 실온에서 메탄올(4 mL) 중 2,5-디클로로-3-(N-(2,4-디플루오로-3-((3-(옥세탄-3-일아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)-에티닐)페닐)술포모일)벤질아세테이트(277 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(175 mg)을 얻었다.
- [1853] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.58 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.63 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.81 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.89-5.17 (1H, m), 5.75 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.18-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.75-7.87 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.80-9.52 (1H, m), 10.80 (1H, s).
- [1854] 실시예 180
- [1855] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술포아미드
- [1856] 2,5-디클로로-3-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)벤질아세테이트(300 mg), (R)-2-아미노프로판-1-올(62 mg), DIPEA(0.2 mL) 및 THF(4 mL) 혼합물을 60° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메탄올(4 mL)에 용해시키고, 수득된 용액에 실온에서 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(209 mg)을 얻었다.
- [1857] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.46 (1H, dt, J = 10.6, 5.3 Hz), 3.95-4.08 (1H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.72 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.76 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.13-7.22 (1H, m), 7.27 (1H, td, J = 8.8, 5.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 8.47 (2H, brs), 10.73 (1H, brs).
- [1858] 2,5-디클로로-3-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)벤질아세테이트(300 mg), (S)-2-아미노프로판-1-올(82mg), DIPEA(0.2mL) 및 THF(3 mL) 혼합물을 60° C에서 6시간 동안 교반하고, 수득된 반응 혼합물을 위와 동일한 방법으로 처리함으로써, 실시예 180의 이성질체, 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술포아미드(실시예 180a; 235 mg), 를 수득하였다.
- [1859] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.72 (1H, brs), 5.76 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.13-7.33 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.76-7.85 (2H, m), 8.47 (2H, brs), 10.74 (1H, brs).
- [1860] 실시예 181
- [1861] 2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술포아미드
- [1862] 2,5-디클로로-3-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)벤질아세테이트(300 mg), 옥세탄-3-아민(60 mg), DIPEA(0.2 mL) 및 THF(4 mL) 혼합물을 60° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메탄올(4 mL)에 용해시키고, 수득된 용액에 실온에서 2 N 수산화나트륨 수용액(1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(243 mg)을 얻었다.
- [1863] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.53 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.63 (2H, d, J = 5.0 Hz), 4.77 (2H, t, J = 6.8

Hz), 4.88-5.03 (1H, m), 5.75 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7.29 (1H, td, J = 8.8, 5.9 Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 8.51 (2H, s), 8.58 (1H, d, J = 6.0 Hz), 10.73 (1H, s).

[1864] 실시예 182

[1865] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드

[1866] a) 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드

[1867] 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드(321 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(66 mg), DIPEA(2.35 mL), 요오드화구리(I)(34 mg), 2-클로로-5-요오도피리미딘(280 mg) 및 DMSO(2.55 mL) 혼합물을 60° C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(256 mg)을 얻었다.

[1868] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.91 (3H, d, J = 4.5 Hz), 6.62-6.70 (1H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.03 (2H, s), 10.62 (1H, brs).

[1869] b) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드

[1870] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드(128 mg), 트랜스-4-아미노시클로헥산올(62.7 mg), DIEPA(0.095 mL) 및 아세트니트릴(1.4 mL) 혼합물을 60° C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(49.5 mg)을 얻었다.

[1871] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.39 (4H, m), 1.75-1.93 (4H, m), 2.87 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.28-3.46 (2H, m), 3.60-3.76 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.85 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.10-7.23 (2H, m, J = 6.2 Hz), 7.63-7.68 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43 (2H, brs).

[1872] 실시예 183

[1873] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드

[1874] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-(메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드(128 mg), (R)-2-아미노프로판-1-올(40.9 mg), DIEPA(0.095 mL) 및 아세트니트릴(1.4 mL) 혼합물을 60° C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 HPLC(C18, 이동상: 물/아세트니트릴(0.1% TFA-함유시스템))로 분리하였다. 수득된 분획에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/헥산으로 세척하여 표제 화합물(86.7 mg)을 얻었다.

[1875] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.90 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.25-3.35 (1H, m), 3.46 (1H, dt, J = 10.6, 5.5 Hz), 3.94-4.07 (1H, m), 4.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.82-6.91 (1H, m), 7.00-7.11 (1H, m), 7.24 (1H, td, J = 9.0, 6.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (2H, brs), 10.55 (1H, brs).

[1876] 실시예 184

[1877] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드

[1878] a) 5-클로로-7-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-

일아세테이트

- [1879] 5-클로로-7-(N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(2.44 g), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(421 mg), DIPEA(16 mL), 요오드화구리(I)(217 mg), 2-클로로-5-요오도피리미딘(1.65 g) 및 DMSO(16 mL) 혼합물을 60° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물 및 에틸아세테이트로 희석하고, 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 에틸아세테이트로 추출하고, 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(2.33 g)을 얻었다.
- [1880] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.03 (3H, s), 4.60-4.69 (1H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 6.25 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.04 (2H, s), 10.56 (1H, s).
- [1881] b) 5-클로로-7-(N-(2,4-디플루오로-3-((2-((R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)술포모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트
- [1882] 5-디클로로-7-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(600 mg), (R)-2-아미노프로판-1-올(125 mg), DIPEA(0.4 mL) 및 THF(6 mL) 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(628 mg)을 얻었다.
- [1883] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579.1.
- [1884] c) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술포아미드
- [1885] 2 N 수산화나트륨 수용액(2.5 mL)을 실온에서 메탄올(5 mL) 중 5-클로로-7-(N-(2,4-디플루오로-3-((2-((R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)술포모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(628 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(417 mg)을 얻었다.
- [1886] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 3.46 (1H, dt, J = 10.7, 5.5 Hz), 3.94-4.09 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.3, 6.8 Hz), 4.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.28-5.39 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.11-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s).
- [1887] 실시예 185
- [1888] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술포아미드
- [1889] a) 5-클로로-7-(N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)술포모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트
- [1890] 5-디클로로-7-(N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(600 mg), 트랜스-4-아미노시클로헥산올(192 mg), DIPEA(0.4 mL) 및 THF(6 mL) 혼합물을 60° C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(538 mg)을 얻었다.
- [1891] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 619.1.
- [1892] b) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히

드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드

- [1893] 2 N 수산화나트륨 수용액(2 mL)을 실온에서 메탄올(5 mL) 중 5-클로로-7-(N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)술폰모일)-2,3-디히드로벤조푸란-3-일아세테이트(538 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 수득된 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(363 mg)을 얻었다.
- [1894] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17-1.37 (4H, m), 1.77-1.94 (4H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.64-3.77 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.2, 3.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.12-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.46 (2H, d, J = 12.2 Hz), 10.37 (1H, s).
- [1895] 실시예 186
- [1896] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드(디히드로벤조푸란 고리 잔기의 절대 배치를 갖지 않는 광학 이성질체)
- [1897] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드(150 mg)를 HPLC(CHIRALPAC AD, 이동상:헥산/2-프로판올(450/550, v/v))로 광학적으로 분리하고, 앞서 용리된 피크의 분획을 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(43.5 mg)을 얻었다.
- [1898] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.94-4.09 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 4.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.11-7.31 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s).
- [1899] 실시예 187
- [1900] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드(디히드로벤조푸란 고리 잔기의 절대 배치를 갖지 않는 광학 이성질체)
- [1901] 실시예 186에서 나타난 광학 분리 단계에서, 나중에 용리되는 피크 분획을 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(60.3 mg)을 얻었다.
- [1902] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 4.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.12-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s).
- [1903] 실시예 188
- [1904] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드
- [1905] a) 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드
- [1906] 2-클로로-5-요오도피리미딘(225 mg), 5-클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드(265 mg), 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II)(58 mg), 요오드화구리(I)(30 mg), DIPEA(2.1 mL) 및 DMSO(2.1 mL) 혼합물을 60° C에서 1시간 동안 마이크로파 조사하에 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트 및 물로 희석하고, 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(307 mg)을 얻었다.

- [1907] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.77 (3H, s), 7.23 (1H, td, J = 8.9, 1.4 Hz), 7.41 (1H, td, J = 9.0, 6.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.02 (2H, s), 10.91 (1H, brs).
- [1908] b) 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드
- [1909] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드(70 mg), 트랜스-4-아미노시클로헥산올(32 mg), DIEPA(0.08 mL), 아세트니트릴(3 mL) 및 THF(3 mL) 혼합물을 80° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(63 mg)을 얻었다.
- [1910] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.11-1.41 (4H, m), 1.73-1.95 (4H, m), 2.76 (3H, s), 3.31-3.47 (1H, m), 3.58-3.79 (1H, m), 4.56 (1H, brs), 7.15-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35-8.56 (2H, m), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.82 (1H, s).
- [1911] 실시예 189
- [1912] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드
- [1913] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드(70 mg), (R)-2-아미노프로판-1-올(24 mg), DIEPA(0.08 mL), 아세트니트릴(3 mL) 및 THF(3 mL) 혼합물을 80° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(60 mg)을 얻었다.
- [1914] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.76 (3H, s), 3.23-3.54 (2H, m), 3.91-4.10 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 7.15-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (2H, brs), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.82 (1H, s).
- [1915] 실시예 190
- [1916] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드(광학 이성질체)
- [1917] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드(150 mg)를 SFC(CHIRALCEL AD-H, 이동상:CO₂/메탄올(600/400, v/v))로 광학적으로 분리하고, 앞서 용리된 피크의 분획을 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(44.5 mg)을 얻었다.
- [1918] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.39 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.63-3.78 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 5.27-5.38 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.10-7.30 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.46 (2H, d, J = 11.6 Hz), 10.37 (1H, s).
- [1919] 실시예 191
- [1920] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드(광학 이성질체)
- [1921] 실시예 190에서 나타난 광학 분리 단계에서, 나중에 용리되는 피크 분획을 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸아세테이트/IPE로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물(50.8 mg)을 얻었다.

- [1922] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.40 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.64-3.78 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 5.27-5.38 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.10-7.30 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.47 (2H, d, J = 11.2 Hz), 10.37 (1H, s).
- [1923] 실시예 192
- [1924] N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-6-클로로-1-메틸-1H-인다졸-4-술폰아미드
- [1925] a) 4-(벤질티오)-6-클로로-1-메틸-1H-인다졸
- [1926] 4-브로모-6-클로로-1H-인다졸(740 mg), 요오도메탄(0.23 mL), 탄산세슘(1.34 g), THF(12 mL) 및 DMF(3 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 4-브로모-6-클로로-1-메틸-1H-인다졸 및 4-브로모-6-클로로-2-메틸-2H-인다졸의 혼합물(735 mg)을 얻었다. 이 혼합물(730 mg), 벤질머캅탄(0.40 mL), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(68 mg), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(83 mg), DIPEA(1.10 mL) 및 톨루엔(10 mL)의 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 제거하고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(592 mg)을 얻었다.
- [1927] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.01 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.21-7.37 (3H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 1.0 Hz).
- [1928] b) 6-클로로-1-메틸-1H-인다졸-4-술폰닐클로라이드
- [1929] NCS(410 mg)를 실온에서 아세트산(6 mL) 중 4-(벤질티오)-6-클로로-1-메틸-1H-인다졸(205 mg) 및 물(1.5 mL) 혼합 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 물 및 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물(176 mg)을 얻었다.
- [1930] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.03 (3H, s), 7.27 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.7, 0.9 Hz), 8.13 (1H, d, J = 0.9 Hz).
- [1931] c) N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-6-클로로-1-메틸-1H-인다졸-4-술폰아미드
- [1932] 6-클로로-1-메틸-1H-인다졸-4-술폰닐클로라이드(78 mg)를 실온에서 피리딘(3 mL) 중 5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에틸닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민(90 mg) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 실온에서 잔류물에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(91 mg)을 얻었다.
- [1933] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.10 (3H, s), 7.11-7.28 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 1.6, 1.0 Hz), 8.40 (2H, s), 10.70 (1H, s).
- [1934] 실시예 193
- [1935] 5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드
- [1936] 5-클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드(70 mg), (S)-2-아미노프로판-1-올(26 mg), DIEPA(0.08 mL), 아세트니트릴(3 mL) 및 THF(3 mL) 혼합물을 80° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 감압하에서 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켜 잔류물을 얻었다.

잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트/헥산)로 정제하고 에틸아세테이트/IPE로 세척하여 표제 화합물(56 mg)을 얻었다.

[1937] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.77 (3H, s), 3.24-3.54 (2H, m), 3.91-4.11 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 7.15-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.46 (2H, brs), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.82 (1H, s).

[1938] 다음 표에서의 실시예 39 내지 104, 113 내지 122, 132 내지 135, 139, 142 내지 144, 146 내지 148, 151 또는 152, 154 내지 157, 160 또는 161, 164, 166 또는 167, 169 또는 170, 172, 194 내지 196의 화합물은 전술한 실시예에 나타난 방법 또는 이것에 준하는 방법에 따라 제조하였다. 실시예 화합물을 다음의 표에 나타내었다. 표에서 MS는 측정된 값을 나타낸다.

[1939] [표 1-1]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
1	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	509.1
2	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	457.9 460.0
3	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	433.8
4	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	485.0 485.0 485.1
5	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	476.1
6	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-디클로로-2-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	489.0

[1940]

[1941] [표 1-2]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
7	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드		AcOH	452.0 449.9 452.1 452.0
8	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드		유리 염기/ 산	487.1
9	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드		유리 염기/ 산	463.1
10	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	479.1
11	2,5-디클로로-N-(3-((2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	495.1
12	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-디클로로-2-(트리플루오로메톡시)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	505.0
	미드			

[1942]

[1943] [표 1-3]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
13	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	455.0
14	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	479.0 477.0 477.0
15	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	456.8
16	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((테트라히드로푸란-3-일아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	525.2
17	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	455.0 452.9
18	3-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-5-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	503.0 501.1

[1944]

[1945] [표 1-4]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
19	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	435.0
20	2,3,5-트리클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	510.9
21	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(디플루오로메톡시)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	487.0
22	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	513.1

[1946]

23	2,3,5,6-테트라클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	547.0
24	5-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	505.0

[1947]

[1948] [표 1-5]

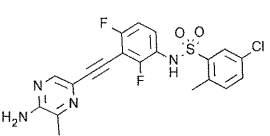
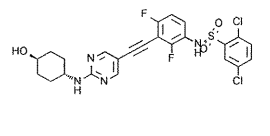
예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
25	3,5-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-(1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		2CF ₃ COOH	351.2
26	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- (1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일)에티닐)페닐)-2- 플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	477.1 477.1
27	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 3,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	463.0

[1949]

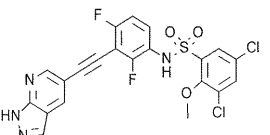
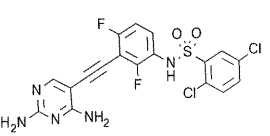
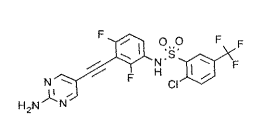
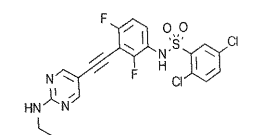
28	2,5-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-((2-((3- 히드록시프로필)아미노)피리미딘- 5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	452.9
29	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-클로로-2- 시아노벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	513.1
30	2,5-디클로로-N-(3-((2- (에틸아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4- 디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	444.0

[1950]

[1951] [표 1-6]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
31	N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메틸벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	449.1
32	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)벤젠설폰아미드		CF ₃ COOH	553.1

[1952]

33	3,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-2-메톡시벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	507.0
34	2,5-디클로로-N-(3-((2,4-디아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	470.0
35	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-클로로-5-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	489.1
36	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2-히드록시에틸)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)벤젠설폰아미드		CF ₃ COOH	499.1

[1953]

[1954] [표 1-7]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
37	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	469.0
38	2,3-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	479.1
39	N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	469.0
40	2-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-5-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	459.1
41	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((3S,4R)-4-히드록시테트라히드로푸란-3-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	541.2
42	3-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-5-(트리플루오로메틸)-벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	557.1

[1955]

[1956] [표 1-8]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
43	2,5-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-((2- (이소프로필아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	497.1
44	2,5-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-((2-((3- 메톡시프로필)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	527.2
45	2,6-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-(1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	479.0
46	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- (1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에티닐)페닐)-2- 메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	472.9
47	2,5-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-((2- (테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	539.2
48	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- (1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에티닐)페닐)-2- (히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	475.0

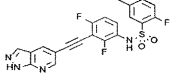
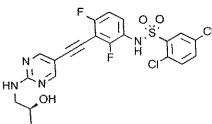
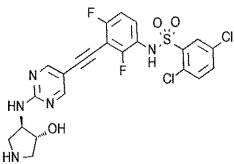
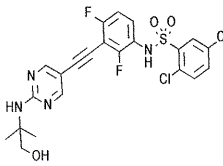
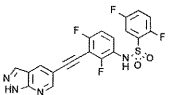
[1957]

[1958] [표 1-9]

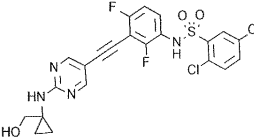
예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
49	5-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-2-메톡시벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	519.1 519.0
50	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-2-히드록시프로필)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠설폰아미드		CF ₃ COOH	513.1
51	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠설폰아미드		CF ₃ COOH	513.1
52	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠설폰아미드		CF ₃ COOH	497.1
53	3-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-5-플루오로벤젠설폰아미드		CF ₃ COOH	505.1
54	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-메틸시클로프로필)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠설폰아미드		CF ₃ COOH	509.1

[1959]

[1960] [표 1-10]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
55	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-플루오로-5-메틸벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	443.2
56	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2S)-2-히드록시프로필)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	513.1
57	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(트랜스-4-히드록시피롤리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		2CF ₃ COOH	540.2
58	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	527.2
59	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2,5-디플루오로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	447.1

[1961]

60	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-(히드록시메틸)클로로프로필)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	525.1
----	--	---	----------------------	-------

[1962]

[1963] [표 1-11]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
61	N-(3-((5-아미노피라진-2-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	455.0
62	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	448.8
63	2,5-디클로로-N-(3-((2-((시클로프로필메틸)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	509.1
64	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((시스-4-히드록시피롤리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		2CF ₃ COOH	540.2

[1964]

65	2-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-6-메틸벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	459.2
66	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((2-히드록시-2-메틸프로필)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	527.2

[1965]

[1966]

[표 1-12]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
67	2,5-디클로로-N-(3-((2-(시클로펜틸아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	523.2
68	N-(5-((3-((2,5-디클로로페닐)술폰닐)아미노)-2,6-디플루오로페닐)에틸닐)피리딘-2-일)아세트아미드		CF ₃ COOH	495.9
69	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틸닐)페닐)-2,6-디플루오로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	447.1
70	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((7-옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-3-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	506.0

[1967]

71	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	485.2
72	3-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틸닐)페닐)-4-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	519.0

[1968]

[1969]

[표 1-13]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
73	N-(3-((6-아미노-5- 플루오로피리딘-3-일)에틸닐)-2,4- 디플루오로페닐)-2,5- 디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	472.0
74	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로- 3-((2-(이소부틸아미노)피리미딘- 5-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	511.1
75	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로- 3-((3-옥소-3,4-디히드로-2H- 피리도[3,2-b][1,4]옥사진-7- 일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	510.0
76	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로- 3-((4-메톡시피리딘-3- 일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	469.0

[1970]

77	5-브로모-6-클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4- b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)피리딘- 3-술폰아미드		유리 염기/ 산	522.0
78	에틸 2,5-디클로로-3-((2,4- 디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4- b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)- 술폰아미드)벤조에이트		유리 염기/ 산	551.0

[1971]

[1972]

[표 1-14]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
79	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3,5-디플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	447.1
80	N-(3-((6-아미노-5-메틸피리딘-3-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	468.0
81	4-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	505.1
82	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((5-메톡시피리딘-3-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	469.1

[1973]

83	3-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-4-플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	463.0
84	3-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-4-플루오로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	505.0

[1974]

[1975]

[표 1-15]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
85	N-(5-(((3-(((2,5- 디클로로페닐)술폰닐)아미노)-2,6- 디플루오로페닐)에틸닐)피리딘-2- 일)시클로프로판카복사미드		CF ₃ COOH	520.0
86	3,4-디클로로-N-(2,4-디플루오로- 3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	477.1
87	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- (1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에틸닐)페닐)나프탈렌-1- 술폰아미드		유리 염기/ 산	495.1
88	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로- 3-((2-((2-메톡시-2- 메틸프로필)아미노)피리미딘-5- 일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	541.2

[1976]

89	4-브로모-3-클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4- b]피리딘-5- 일에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	523.0
90	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-5- 클로로-2-에톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	465.2

[1977]

[1978] [표 1-16]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
91	N-(3-((6-아미노피리딘-3-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	454.0
92	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-3,4-디플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	447.1
93	3-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-4-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	459.2
94	2,5-디클로로-N-(3-((2-(시클로헥실아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	537.1

[1979]

95	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-히드록시시클로펜틸)메틸)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	553.1
96	메틸 4-클로로-2-((2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-술폰아미드)벤조에이트		유리 염기/ 산	503.1

[1980]

[1981]

[표 1-17]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
97	N-(3-((6-아미노-4-메틸피리딘-3-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	468.0
98	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)퀴놀린-8-술폰아미드		유리 염기/ 산	462.2
99	2,5-디클로로-3-((2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)술팜로일)벤즈아미드		유리 염기/ 산	522.0

[1982]

100	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((1-메틸시클로펜틸)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	537.2
101	3-클로로-4-시아노-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	470.1
102	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1,8-나프티리딘-3-일에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	490.0

[1983]

[1984] [표 1-18]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
103	2,5-디클로로-3-((2,4- 디플루오로-3-(1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일)에티닐)페닐)술폰아미드		유리 염기/ 산	523.0
104	2,5-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-((2-((2-메틸부탄- 2-일)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	522.9
105	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(이소프로필아미노)피리미딘- 5-일)에티닐)페닐)-2- 메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	478.2

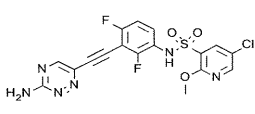
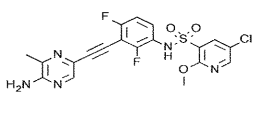
[1985]

106	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(이소프로필아미노)피리미딘- 5-일)에티닐)페닐)-2- 메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	494.2
107	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((2-히드록시-2- 메틸프로필)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘- 3-술폰아미드		유리 염기/ 산	524.2
108	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((1-히드록시-2-메틸프로판- 2-일)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘- 3-술폰아미드		유리 염기/ 산	524.2

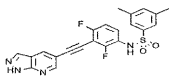
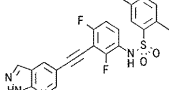
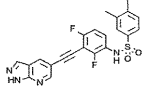
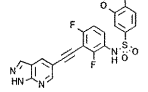
[1986]

[1987]

[표 1-19]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
109	N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	453.1
110	N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	466.0

[1988]

111	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3,5-디메틸벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	439.1
112	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2,5-디메틸벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	439.1
113	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3,4-디메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	439.2
114	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3,4-디메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	471.1

[1989]

[1990] [표 1-20]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
115	메틸 3-((3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-4-메톡시벤조에이트		유리 염기/ 산	473.0
116	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-(2-히드록시프로판-2-일)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	473.0

[1991]

117	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	444.9
118	3-((3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-4-메톡시-N-메틸벤즈아미드		유리 염기/ 산	474.2
119	3-((3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술폰모일)-4-메톡시벤즈아미드		유리 염기/ 산	457.9
120	N-(3-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	468.0

[1992]

[1993] [표 1-21]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
121	N-(3-((6-아미노-2,4- 디메틸피리딘-3-일)에틸닐)-2,4- 디플루오로페닐)-2,5- 디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	482.0
122	3-((3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에틸닐)-2,4- 디플루오로페닐)술파모일)-4- 메톡시벤조산		유리 염기/ 산	459.0

[1994]

123	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에틸닐)-2-플루오로페닐)-5- 클로로-2-메톡시피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	434.0
124	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에틸닐)-4-클로로-2- 플루오로페닐)-5-클로로-2- 메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	467.9
125	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에틸닐)-2-클로로-4- 플루오로페닐)-5-클로로-2- 메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	465.9
126	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에틸닐)-2-클로로페닐)-5- 클로로-2-메톡시피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	450.1

[1995]

[1996] [표 1-22]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
127	3-((3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트		유리 염기/ 산	523.1
128	3-((3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)술포모일)-5-클로로-2-메톡시벤질아세테이트		유리 염기/ 산	524.2

[1997]

129	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	478.9
130	N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	482.0
131	N-(3-((5-아미노-6-메틸피라진-2-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-3-(히드록시메틸)-2-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	495.1
132	5-클로로-N-(3-((2-((2,2-디플루오로에틸)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	545.1

[1998]

[1999]

[표 1-23]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
133	5-클로로-N-(3-(2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	506.1
134	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(히드록시메틸)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	449.9
135	N-(5-(((3-((2,5-디클로로페닐)술폰일)아미노)-2,6-디플루오로페닐)에티닐)피리미딘-2-일)아세트아미드		유리 염기/ 산	497.0
136	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	487.9
137	5-클로로-N-(3-((2-(에틸아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	509.2

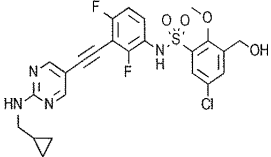
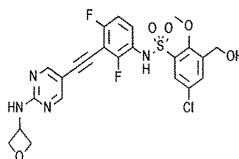
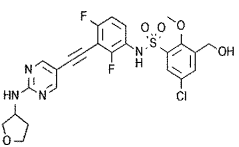
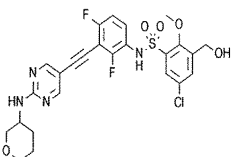
[2000]

138	5-클로로-N-(3-((2-(시클로프로필아미노)피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	521.1 521.1
-----	--	--	----------------	----------------

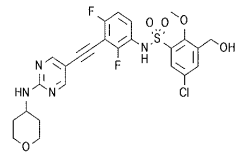
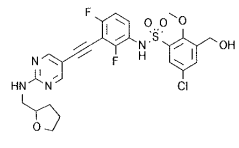
[2001]

[2002]

[표 1-24]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
139	5-클로로-N-(3-((2- ((시클로프로필메틸)아미노)피리미딘 -5-일)에티닐)-2,4- 디플루오로페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	535.2
140	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(옥세탄-3-일아미노)피리미딘- 5-일)에티닐)페닐)-3- (히드록시메틸)-2- 메톡시벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	537.1 537.2
141	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(테트라히드로푸란-3- 일아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	551.1
142	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(테트라히드로-2H-피란-3- 일아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	565.1

[2003]

	2-메톡시벤젠설폰아미드			
143	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(테트라히드로-2H-피란-4- 일아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	565.1
144	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((테트라히드로푸란-2- 일메틸)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠설폰아미드		유리 염기/ 산	565.1

[2004]

[2005]

[표 1-25]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
145	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((테트라히드로푸란-3- 일메틸)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	565.1
146	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((테트라히드로-2H-피란-2- 일메틸)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	579.1
147	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((테트라히드로-2H-피란-3- 일메틸)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	579.1

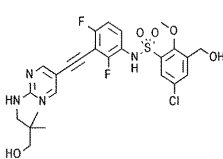
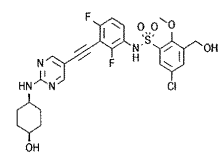
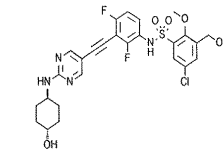
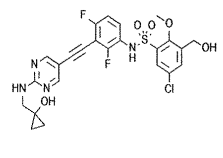
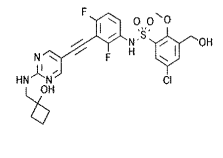
[2006]

	일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠술폰아미드			
148	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((테트라히드로-2H-피란-4- 일메틸)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	579.1
149	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((2- 히드록시에틸)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	525.1 525.2
150	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2- 일)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	539.1 539.0

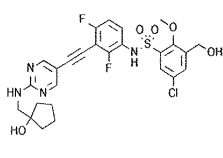
[2007]

[2008]

[표 1-26]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
151	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2- ((3-히드록시-2,2- 디메틸프로필)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2- 메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	567.1
152	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2- ((시스-4- 히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2- 메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	579.1
153	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2- ((트랜스-4- 히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-2- 메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	579.1 579.1
154	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2- (((1- 히드록시시클로프로필)메틸)아미노)피리 미딘-5-일)에티닐)페닐)-3- (히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	551.1 551.1
155	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2- (((1- 히드록시시클로부틸)메틸)아미노)피리미 딘-5-일)에티닐)페닐)-3- (히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	565.1

[2009]

156	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2- (((1- 히드록시시클로펜틸)메틸)아미노)피리미 딘-5-일)에티닐)페닐)-3- (히드록시메틸)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	579.1
-----	---	---	----------------	-------

[2010]

[2011]

[표 1-27]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
157	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(((2-메틸테트라히드로푸란-2- 일)메틸)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)- 2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	579.1
158	N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진- 6-일)에티닐)-2,4- 디플루오로페닐)-5-클로로-2- 메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	437.0
159	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-클로로-3-히드록시-2,3- 디히드로-1-벤조푸란-7- 술폰아미드		유리 염기/ 산	479.0
160	N-(3-((3-아미노-1,2,4-트리아진- 6-일)에티닐)-2,4- 디플루오로페닐)-5-클로로-3- 히드록시-2,3-디히드로-1- 벤조푸란-7-술폰아미드		유리 염기/ 산	480.0

[2012]

161	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((1-히드록시-2-메틸프로판- 2-일)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	508.1
162	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-클로로-2- (디플루오로메톡시)피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	485.9

[2013]

[2014] [표 1-28]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
163	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((1-메틸-1H-피라졸-4- 일)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	514.0
164	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-클로로-3-(2-히드록시프로판- 2-일)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	507.1
165	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 3,6-디클로로이미다조[1,2- a]피리딘-8-술폰아미드		유리 염기/ 산	494.9

[2015]

166	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-시아노-2-메틸피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	425.0
167	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-시아노-2-메톡시피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	443.1
168	5-클로로-N-(3-((3- (시클로프로필아미노)-1,2,4- 트리아진-6-일)에티닐)-2,4- 디플루오로페닐)-3- (히드록시메틸)-2- 메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	522.1

[2016]

[2017] [표 1-29]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
169	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((3-(옥세탄-3-일아미노)-1,2,4- 트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3- (히드록시메틸)-2- 메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	538.2
170	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((3-(((2R)-1-히드록시프로판-2- 일)아미노)-1,2,4-트리아진-6- 일)에티닐)페닐)-3- (히드록시메틸)-2- (히드록시메틸)-2-		유리 염기/ 산	540.2

[2018]

	메톡시벤젠술폰아미드			
171	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-클로로-2-(메틸아미노)피리딘- 3-술폰아미드		유리 염기/ 산	448.9
172	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-클로로-2-히드록시피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	438.0
173	N-(3-((2-아미노피리미딘-5- 일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)- 5-클로로-1-벤조푸란-7- 술폰아미드		유리 염기/ 산	461.0
174	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((트랜스-4- 히드록시시클로헥실)아미노)피리미 딘-5-일)에티닐)페닐)-2- 메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	550.1

[2019]

[2020]

[표 1-30]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
175	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	510.1

[2021]

176	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	583.1
177	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	584.1
178	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	544.0
179	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((3-(옥세탄-3-일)아미노)-1,2,4-트리아진-6-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	542.0
180	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	543.0

[2022]

[2023]

[표 1-31]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
181	2,5-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-((2-(옥세탄-3- 일)에티닐)페닐)-3- (히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	541.1
182	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((트랜스-4- 히드록시시클로헥실)아미노)피리미 딘-5-일)에티닐)페닐)-2- (메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	549.1
183	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2- 일)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-2- (메틸아미노)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	509.2
184	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2- 일)아미노)피리미딘-5- 일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3- 디히드로-1-벤조푸란-7- 술폰아미드		유리 염기/ 산	537.1
185	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3- ((2-((트랜스-4- 히드록시시클로헥실)아미노)피리미 딘-5-일)에티닐)페닐)-3- (히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	577.1

[2024]

	히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드			
186	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드 (벤조푸란 고리 잔기의 절대 배치를 갖지 않는 광학 이성질체)		유리 염기/ 산	537.1

[2025]

[2026]

[표 1-32]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
187	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드 (벤조푸란 고리 잔기의 절대 배치를 갖지 않는 광학 이성질체)		유리 염기/ 산	537.1
188	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	534.1

[2027]

189	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2R)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	494.1
190	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드(광학 이성질체)		유리 염기/ 산	577.1
191	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-((트랜스-4-히드록시시클로헥실)아미노)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)-3-히드록시-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-술폰아미드(광학 이성질체)		유리 염기/ 산	577.1
192	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-6-클로로-1-메틸-1H-인다졸-4-술폰아미드		유리 염기/ 산	472.9

[2028]

[2029]

[표 1-33]

예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
193	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	494.1
194	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(피리미딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	437.9
195	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(피라진-2-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	437.9
196	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(피리딘-3-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	439.0
7a	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	452.0
180a	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(((2S)-1-히드록시프로판-2-일)아미노)피리미딘-5-일)에티닐)페닐)-3-(히드록시메틸)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	543.0

[2030]

[2031]

다음 표에서의 참조예 1 내지 105, 107 또는 108, 110, 112 내지 121의 화합물은 전술한 실시예에 나타난 방법 또는 이것에 준하는 방법에 따라 제조하였다. 참조예 화합물을 다음의 표에 나타내었다. 표에서 MS는 측정된 값을 나타낸다.

[2032] [표 2-1]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
1	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-2-메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	426.1
2	N-(2,4-디플루오로-3-((3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	506.2
3	5-브로모-N-(2-플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	472.2
4	5-브로모-N-(2-클로로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	488.0
5	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ CO OH	446.1
6	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-2-(트리플루오로메톡시)-벤젠술폰아미드		CF ₃ CO OH	495.1

[2033]

[2034]

[표 2-2]

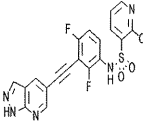
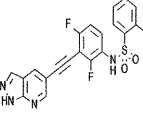
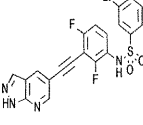
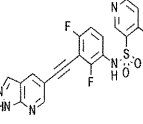
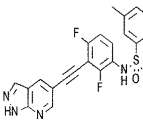
참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
7	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-2-(트리플루오로메틸)-벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	479.2
8	5-브로모-N-(4-클로로-2-플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	503.9
9	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-2-메틸벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	425.1
10	2-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	445.1
11	5-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	490.0

[2035]

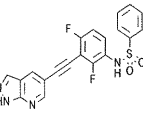
12	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-(트리플루오로메톡시)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	468.9
----	---	--	-------------	-------

[2036]

[2037] [표 2-3]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
13	2-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	446.1
14	2-시아노-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	436.1
15	3-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	487.0
16	4-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	446.1
17	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	425.1

[2038]

18	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-2-플루오로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	429.1
----	--	---	----------------------	-------

[2039]

[2040] [표 2-4]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
19	3-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	445.1
20	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	401.1
21	6-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	446.0
22	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-클로로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	421.1
23	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-클로로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	421.1
24	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-3-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	441.1

[2041]

[2042]

[표 2-5]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
25	메틸 3-((2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-술폰모일)벤조에이트		유리 염기/ 산	469.2
26	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	
27	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-2,3-디히드로-1-벤조푸란-5-술폰아미드		유리 염기/ 산	453.1
28	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	417.1
29	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-4-클로로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	421.1
30	3-시아노-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	436.0

[2043]

[2044]

[표 2-6]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
31	3-아세틸-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	453.1
32	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-2-메틸-1,3-벤조티아졸-6-술폰아미드		유리 염기/ 산	480.1
33	5-브로모-N-(2,6-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	488.0
34	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-4-메틸벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	401.1
35	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-3-(트리플루오로메틸)-벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	479.2

[2045]

36	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	429.1
----	--	--	----------------	-------

[2046]

[2047]

[표 2-7]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
37	3-(디플루오로메톡시)-N-(2,4- 디플루오로-3-(1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	477.2
38	N-(2,4-디플루오로-3-(1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에틴일)페닐)-3- (트리플루오로메톡시)- 벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	495.1
39	N-(2,4-디플루오로-3-((3-(1- 메틸피페리딘-4-일)-1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일)에티닐)페닐)-3- 플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	526.2
40	N-(2,4-디플루오로-3-(1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에틴일)페닐)-6-메틸피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	442.1

[2048]

41	N-(2,4-디플루오로-3-(1H- 피라졸로[3,4-b]피리딘-5- 일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	411.2
42	N-(2,4-디플루오로-3-((3-(4- 플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4- b]피리딘-5- 일)에티닐)페닐)피리딘-3- 술폰아미드		유리 염기/ 산	506.1

[2049]

[2050] [표 2-8]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
43	5-브로모-N-((5-브로모피리딘-3-일)술포닐)-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	
44	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	417.1
45	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	412.1

[2051]

46	N-(5-((2,6-디플루오로-3-((3-플루오로페닐)술포닐)아미노)페닐)에티닐)피리딘-2-일)아세트아미드		유리 염기/ 산	446.1
47	5-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	490.0
48	4-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	487.1

[2052]

[2053]

[표 2-9]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
49	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	412.1
50	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)크로만-6-술폰아미드		유리 염기/ 산	467.2
51	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸-4-일에틴일)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	425.9

[2054]

52	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-술폰아미드		유리 염기/ 산	482.1
53	2-((2,6-디플루오로-3-((피리딘-3-일술폰닐)아미노)페닐)에티닐)벤즈아미드		CF ₃ COOH	414.1
54	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	412.1

[2055]

[2056]

[표 2-10]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
55	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	388.1
56	N-(2,4-디플루오로-3-((3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	505.1

[2057]

57	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-4-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	417.1
58	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틸닐)페닐)-2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-6-술폰아미드		유리 염기/ 산	469.2
59	N-(2,4-디플루오로-3-(이미다조[1,2-b]피리다딘-3-일)에틸닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	412.1
60	N-(3-((6-아미노피리딘-3-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	387.1

[2058]

[2059] [표 2-11]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
61	5-((2,6-디플루오로-3-((피리딘-3-일술폴닐)아미노)페닐)에티닐)티오펜-2-카복사미드		CF ₃ COOH	420.0
62	4-((2,6-디플루오로-3-((피리딘-3-일술폴닐)아미노)페닐)에티닐)벤즈아미드		CF ₃ COOH	414.1

[2060]

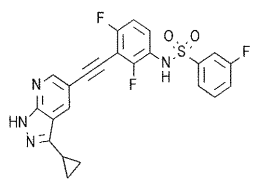
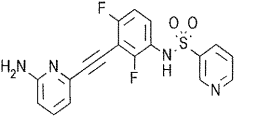
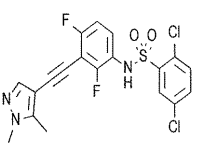
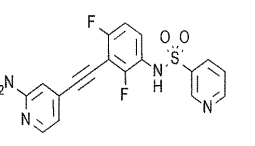
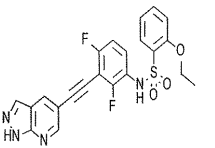
	아미드			
63	N-(2,4-디플루오로-3-((6-메틸피리딘-3-일)에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	386.1
64	N-(2,4-디플루오로-3-((피리딘-3-일)에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	372.1
65	N-(2,4-디플루오로-3-((1H-[1,2,3]트리아졸[4,5-b]피리딘-6-일)에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	413.1
66	3-((2,6-디플루오로-3-((피리딘-3-일)에티닐)페닐)에티닐)벤즈아미드		CF ₃ COOH	414.1

[2061]

[2062] [표 2-12]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
67	N-(3-((2-아미노피리딘-3-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	387.1

[2063]

68	N-(3-((3-시클로프로필-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	469.1
69	N-(3-((6-아미노피리딘-2-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	387.1
70	2,5-디클로로-N-(3-((1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	456.0
71	N-(3-((2-아미노피리딘-4-일)에틸닐)-2,4-디플루오로페닐)피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	387.1
72	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틸닐)페닐)-2-에톡시벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	455.2

[2064]

[2065]

[표 2-13]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
73	N-(2,4-디플루오로-3-((2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)에틸닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	504.3
74	1-(2,4-디클로로페닐)-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)메탄술폰아미드		유리 염기/ 산	490.9
75	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-5-페닐피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	488.1
76	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-3-펜옥시벤젠-술폰아미드		유리 염기/ 산	503.1
77	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	478.0

[2066]

78	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)피리딘-2-술폰아미드		유리 염기/ 산	412.1
----	---	--	----------------	-------

[2067]

[2068]

[표 2-14]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
79	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-4'-메틸비페닐-4-술폰아미드		유리 염기/ 산	501.2
80	N-(4-플루오로-3-((3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	486.1
81	N-(4-((3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	470.1
82	5-브로모-N-(2-플루오로-5-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	469.9

[2069]

83	N-(2-((3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틴일)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	470.1
84	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에틴일)페닐)-1H-인다졸-5-술폰아미드		유리 염기/ 산	451.1

[2070]

[2071]

[표 2-15]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
85	3-tert-부틸-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	467.2
86	4'-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)비페닐-4-술폰아미드		유리 염기/ 산	521.1
87	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)비페닐-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	487.1

[2072]

88	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-4'-메틸비페닐-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	501.2
89	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-6-페닐피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	487.9
90	4-아세틸-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에틴일)페닐)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-6-술폰아미드		유리 염기/ 산	510.1

[2073]

[2074]

[표 2-16]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
91	N-(3-((3-(4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	470.1
92	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-4-메틸-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사진-7-술폰아미드		유리 염기/ 산	482.1

[2075]

93	5-((3-아미노-2,6-디플루오로페닐)에티닐)-N-(4-메톡시벤질)피리미딘-2-아민		유리 염기/ 산	367.1
94	5-브로모-N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-N-메틸피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	504.0
95	3,5-디클로로-N-(3-에티닐-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	359.9
96	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일)에티닐)페닐)-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌-2-술폰아미드		유리 염기/ 산	465.2

[2076]

[2077] [표 2-17]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
97	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3-플루오로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	428.0
98	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-3-(1,3-옥사졸-5-일)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	478.1

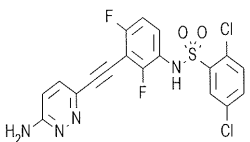
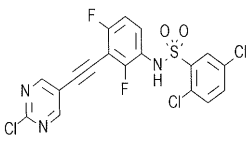
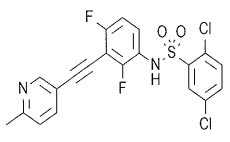
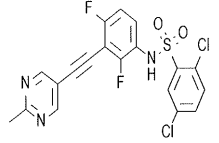
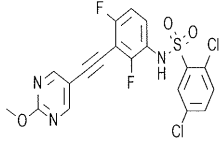
[2078]

99	N-(2,4-디플루오로-3-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일에티닐)페닐)-5-플루오로피리딘-3-술폰아미드		CF ₃ COOH	430.1
100	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(이미다조[1,2-a]피라진-5-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	479.0
101	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	478.0
102	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-(피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	476.0

[2079]

[2080]

[표 2-18]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
103	N-(3-((6-아미노피리다진-3-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	455.0
104	2,5-디클로로-N-(3-((2-클로로피리미딘-5-일)에티닐)-2,4-디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	471.8
105	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((6-메틸피리딘-3-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		CF ₃ COOH	453.0
107	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-메틸피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	451.9
108	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-메톡시피리미딘-5-일)에티닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	467.8

[2081]

[2082] [표 2-19]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
110	5-((3-(((2,5- 디클로로페닐)술폰닐)아미노)- 2,6- 디플루오로페닐)에틸닐)피리미딘- 2-카복사미드		유리 염기/ 산	480.9
112	2,5-디클로로-N-(2,4- 디플루오로-3-(피리다진-4- 일에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	440.0
113	메틸 5-((3-(((2,5- 디클로로페닐)술폰닐)아미노)- 2,6- 디플루오로페닐)에틸닐)피리미딘- 2-카복실레이트		유리 염기/ 산	495.9
114	2,5-디클로로-N-(3-((2- 시아노피리미딘-5-일)에틸닐)- 2,4- 디플루오로페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	462.9

[2083]

[2084]

[표 2-20]

참조 예 번호	IUPAC 명	구조식	염	MS
115	5-클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-(1H-피라졸-5-일)피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)-3-(히드록시메틸)-메톡시벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	532.1
116	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-플루오로피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	455.9
117	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((6-메톡시피리딘-3-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	469.0
118	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	452.9
119	2,5-디클로로-N-(2,4-디플루오로-3-((2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)에틸닐)페닐)벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	454.9
120	N-(2-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)-3-플루오로피리딘-4-일)-2,5-디클로로벤젠술폰아미드		유리 염기/ 산	438.0

[2085]

[2086]

[표 2-21]

참조 번호	예 IUPAC 명	구조식	염	MS
121	N-(3-((2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐)페닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-술폰아미드		유리 염기/ 산	416.1

[2087]

[2088]

실험 실시예 1

[2089]

GCN2 효소 억제 분석

[2090]

실시예 1 내지 38, 105 내지 112, 123 내지 126, 129 내지 131, 136 내지 138, 140, 141, 145, 149, 150, 153,

158, 159, 162, 163, 165, 168, 171, 173 내지 186, 188 내지 191의 화합물의 GCN2 효소 억제 활성을 측정하였다.

[2091] 본 발명의 화합물의 GCN2 효소 억제 활성은 Carna Biosciences, Inc.로부터 구입한 인간 GCN2 전장 단백질(수탁 번호 Q9P2K8.3)을 사용하여 평가하였다. GCN2 효소를 -70° C에서 보존하여 사용하였다.

[2092] 시험 화합물의 GCN2 효소 억제 활성은 LanthascreenTR-FRET 방법(Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer, ThermoFisher 제조)으로 측정하였다. 분석 완충액(20 mM HEPES(pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.01% Tween-20, 1 mM EGTA)으로 희석된 시험 화합물(6 μM)을 각각의 384 웰 플레이트(최종농도 3 μM)에 2 μL씩 첨가하였다. 이어서, 분석 완충액으로 희석한 GCN2 효소 용액을 각각의 웰에 2 μL씩 첨가하였다. 웰의 일부에는 효소 용액을 첨가하지 않고 대조군을 얻었다. 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 390 nM GFP-EIF2α 생리 단백질 기질(ThermoFisher)을 함유한 570 μM ATP 용액을 2 μL씩 첨가 하였다. 실온에서 1시간 반응시킨 후, 4 nM 테르븀-표지 항-eIF2α[pSer52] 항체(ThermoFisher)가 용해되어 있는 TR-FRET 희석 완충액(ThermoFisher)을 2 μL씩 각각의 웰에 첨가하였다. 실온에서 1시간 방치한 후, 시간분해형광측정(time decomposition fluorescence measurement)을 platereader Envision(PerkinElmer 제조)에서 수행하였다. 화합물 농도 3 μM에서의 각각의 화합물의 억제 활성을 효소 용액을 첨가하지 않은 대조군의 형광강도를 100% 억제로 하여, 상대 활성 값으로서 계산하였다. 그 결과를 표 3-1 및 3-2에 나타내었다.

[2093] [표 3-1]

실시에 번호	억제율	실시에 번호	억제율
1	100%	26	99%
2	100%	27	95%
3	99%	28	99%
4	100%	29	99%
5	99%	30	98%
6	99%	31	99%
7	100%	32	99%
8	100%	33	98%
9	99%	34	98%
10	99%	35	95%
11	99%	36	99%
12	99%	37	98%

[2094]

13	99%	38	99%
14	98%	105	100%
15	100%	106	99%
16	100%	107	99%
17	99%	108	99%
18	100%	109	99%
19	98%	110	100%
20	100%	111	97%
21	99%	112	99%
22	99%	123	100%
23	100%	124	100%
24	99%	125	100%
25	99%	126	100%

[2095]

[2096]

[표 3-2]

실시예 번호	억제율	실시예 번호	억제율
129	99%	173	99%
130	99%	174	99%
131	99%	175	99%
136	99%	176	100%
137	99%	177	100%
138	99%	178	100%
140	99%	179	102%
141	99%	180	103%
145	99%	181	102%
149	99%	182	102%
150	99%	183	103%

[2097]

153	99%	184	99%
158	99%	185	100%
159	99%	186	100%
162	99%	188	100%
163	100%	189	99%
165	96%	190	99%
168	99%	191	99%
171	100%	193	98%

[2098]

[2099]

결과로부터, 본 발명의 화합물이 GCN2 억제 활성을 가진다는 것이 규명되었다.

[2100]

실험 실시예 2

[2101] 시험관내 세포 증식 억제 분석

[2102] 실시예 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 13 내지 15, 17 내지 20, 23 내지 26, 31, 33, 37, 38, 129, 130, 137, 138, 140, 141, 145, 149, 150, 153, 154, 158, 159, 162, 163, 165, 168, 171, 173 내지 193의 화합물의 암세포 증식 억제 활성을 시험관내에서 평가하였다.

[2103] ATCC(American Type Culture Collection)로부터 수득한 골육종 세포주 U-2-OS의 세포 현탁액(40 μ L)(1000 세포/웰)을 McCoy's 5A 저아미노산 매체(아미노산 함량 25%)를 사용하여 384 플레이트에 파종하였다. 파종된 세포를 최장 24시간 동안 밤새 배양하였다(37° C, 5% CO₂). 각각의 실시예 화합물을 DMSO(10 MM)에 용해시키고, TECAN HP D300(TECAN)을 사용하여 웰에 전달하고, 플레이트를 72시간동안 배양하였다(37° C, 5% CO₂). 화합물을 첨가하지 않은 웰을 대조군으로서 유사하게 처리하였다. 화합물 처리 전(처리되지 않은 군)과 화합물 처리 72시간 후, 실온에서 평형화된 CellTiter-Glo(등록 상표) 발광 세포 생존능(Luminescent Cell Viability) 분석 시약(Promega KK)을 각각의 웰 내의 세포에 첨가하였다(40 μ L/well). 10분간 배양한 후, 세포 생존능 마커인 ATP의 양으로 세포 증식 억제율을 측정하였다. ARVO MX(PerkinElmer)를 사용하여 ATP량을 나타내는 세포의 발광을 측정하였다. 비처리군, 실시예 화합물 용액을 첨가하지 않은 대조군 및 실시예 화합물을 첨가한 처리군의 발광값을 기준으로, 화합물 농도 100 nM에서 시험 화합물의 세포 증식 억제율(%)을 다음의 식으로 산출하였고, 그 결과를 표 4-1 및 4-2에 나타내었다.

[2104]
$$\text{억제율(\%)} = (1 - (\text{처리군의 발광값} - \text{비처리군의 발광값}) \div (\text{대조군의 발광값} - \text{비처리군의 발광값})) \times 100$$

[2105] [표 4-1]

실시예 번호	억제율
1	66%
2	92%
4	90%
5	91%
7	96%
8	78%
10	63%
13	70%
14	42%
15	75%
17	73%
18	63%
19	87%
20	63%
23	72%
24	37%
25	44%
26	41%
31	53%
33	40%
37	45%
38	22%

[2106]

[2107] [표 4-2]

실시예 번호	억제율
129	70%
130	68%
137	75%
138	87%
140	76%
141	75%
145	69%
149	70%
150	77%
153	78%
154	70%
158	43%
159	60%
162	35%
163	88%
165	27%
168	57%
171	82%
173	76%
174	83%
175	75%
176	77%
177	72%
178	74%
179	75%
180	76%

[2108]

181	80%
182	71%
183	77%
184	59%
185	56%
186	43%
187	64%
188	77%
189	79%
190	65%
191	74%
192	43%
193	64%

[2109]

[2110]

결과로부터, 본 발명의 화합물이 골육종 세포주 U-2-OS의 증식 억제 활성을 가진다는 것이 규명되었다.

[2111]

실험 실시예 3

[2112]

시험관내 ATF4 발현 억제 분석

[2113]

ATCC(American Type Culture Collection)로부터 수득한 인간 급성 림프구성 백혈병 세포주 CCRF-CEM의 세포 현탁액(40 μ L)(500000세포/웰)을 RPMI1640 매체를 사용하여 12 웰 플레이트에 파종하였다. 파종된 세포를 최장 24 시간 동안 밤새 배양하였다(37° C, 5% CO₂). L-아스파라기나제(Sigma-Aldrich Co. LLC.)를 PBS에 용해시키고, 각각의 웰에서 0.1 U/mL의 최종 농도로 처리하였다. 또한, 각각의 시험 화합물을 DMSO(10 MM)에 용해시키고, TECAN HP D300(TECAN)을 사용하여 웰에 전달하고, 플레이트를 4시간동안 배양하였다(37° C, 5% CO₂). 화합물을 첨가하지 않은 웰을 대조군으로서 유사하게 처리하였다. 단백질 추출물(10% 글리세롤, 1% 나트륨도데실설페이트, 62.5 mM 트리스-HCl[pH 7.5], 프로테아제 및 포스파타아제 억제제[Complete mini 및 PhosSTOP, Sigma-Aldrich Co. LLC])을 사용하여 단백질을 추출하고, 이에 웨스턴 블롯(Western blot)을 가하였다.

[2114]

단백질 추출액을 BCA 단백질 분석 키트(Thermo Scientific)로 단백질을 정량하고 7.5 내지 15% SDS-PAGE 겔(DRC)로 전기영동한 후, 겔 중의 단백질을 PVDF 멤브레인으로 옮겼다. 멤브레인을 시작 블록 T20(PBS) 블로킹 완충액(Thermo Scientific)으로 차단시켰다. ATF4 항체(세포 신호전달)를 Can Get Signal(등록 상표) 면역작용 촉진 용액 I(Immunoreaction Enhancer Solution I, Toyobo)로 1000배 희석하고 4° C에서 밤새 반응시켰다. 다음날, HRP-결합 항-토끼 면역글로불린(세포 신호전달)을 Can Get Signal(등록 상표) 면역작용 촉진 용액 II(Toyobo)로 5000배 희석시키고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 그 후, ImmunoStar LD(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)를 사용하여 화학발광을 수행하였도, LAS-3000 이미지 분석 장치(Fuji Film Co., Ltd.)로 발광 강도를 측정하였다. 또한 ATF4의 발현량을 멀티 게이지 Ver.3.1(Fuji Film Co., Ltd.)를 이용하여 발광 강도를 정량화하여 수치화하였다.

[2115]

실시에 화합물 용액을 첨가하지 않은 대조군 및 실시에 화합물을 첨가한 처리군의 ATF4 발현 레벨을 기준으로, 화합물 농도 400 nM에서 시험 화합물의 ATF4 발현 억제율(%)을 다음의 식으로 산출하였고, 그 결과를 표 5에 나타내었다.

[2116]

ATF4 발현 억제율(%) = (1-(처리군의 ATF4 발현 레벨) ÷ (대조군의 ATF4 발현 레벨)) X 100

[2117] [표 5]

화합물 명	시험관내 ATF4 발현 억제율(%)
실시에 7	97
실시에 4	97

[2118]

[2119] 결과로부터, 본 발명의 화합물이 시험관내에서 L-아스파라기나제의 존재하에 ATF4 발현을 억제하는 활성을 가진다는 것이 규명되었다.

[2120] 실험 실시예 4

[2121] 생체내 ATF4 발현 억제 분석

[2122] ATCC(American Type Culture Collection)로부터 수득한 100만의 인간 급성 림프성 백혈병 세포주 CCRF-CEM을 Matrigel 용액(Corning)에 현탁하여, 6 주령의 암컷 SCID 마우스(CLEA Japan, Inc.)에 주사하여 피하 이식하였다. 이식 후 종양 체적 약 200 내지 1000 mm³ 크기로 종양이 심어진 마우스를 선택하여, 실험군 당 3 마리의 마우스를 사용하였다. 종양 제거 32시간 및 8시간 전, L-아스파라기나제(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)를 1000 U/kg의 용량으로 피하 투여하였다. 화합물의 0.5% 메틸셀룰로오스 현탁액을 종양 제거 8시간 전 10 mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 종양 제거 후, 단백질을 추출물(10% 글리세롤, 1% 나트륨도데실설페이트, 62.5 mM 트리스-HCl[pH 7.5], 프로테아제 및 포스포타아제 억제제[Complete mini 및 PhosSTOP, Sigma-Aldrich Co. LLC])을 함유한 Lysing Matrix I 튜브(MP Biomedicals)를 사용하여 단백질을 추출하고, 이에 웨스턴 블롯(Western blot)을 가하였다.

[2123] 단백질 추출액을 BCA 단백질 분석 키트(Thermo Scientific)로 단백질을 정량하고 7.5 내지 15% SDS-PAGE 겔(DRC)로 전기영동한 후, 겔 중의 단백질을 PVDF 멤브레인으로 옮겼다. 멤브레인을 시작 블록 T20(PBS) 블로킹 완충액(Thermo Scientific)으로 차단시켰다. ATF4 항체(세포 신호전달)를 Can Get Signal(등록 상표) 면역작용 촉진 용액 I(Immunoreaction Enhancer Solution I, Toyobo)로 1000배 희석하고 4° C에서 밤새 반응시켰다. 다음날, HRP-결합 항-토끼 면역글로불린(세포 신호전달)을 Can Get Signal(등록 상표) 면역작용 촉진 용액 II(Toyobo)로 5000배 희석시키고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 그 후, ImmunoStar LD(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)를 사용하여 화학발광을 수행하였도, LAS-3000 이미지 분석 장치(Fuji Film Co., Ltd.)로 발광 강도를 측정하였다. 또한 ATF4의 발현량을 멀티 게이지 Ver.3.1(Fuji Film Co., Ltd.)를 이용하여 발광 강도를 정량화하여 수치화하였다.

[2124] 실시예 화합물을 함유하지 않은 0.5% 메틸셀룰로스 현탁액을 경구 투여한 대조군 및 실시예 화합물 현탁액을 경구 투여한 처리군의 ATF4 발현 레벨을 기준으로, 화합물 투여량 10 mg/kg에서 시험 화합물의 ATF4 발현 억제율(%)을 다음의 식으로 산출하였고, 그 결과를 표 6에 나타내었다.

[2125]
$$\text{ATF4 발현 억제율(\%)} = (1 - (\text{처리군의 ATF4 발현 레벨}) \div (\text{대조군의 ATF4 발현 레벨})) \times 100$$

[2126] [표 6]

화합물 명	생체내 ATF4 발현 억제율(%)
실시에 14	63
실시에 7	74
실시에 4	76

[2127]

[2128] 위의 결과로부터, 본 발명의 화합물이 생체내에서 L-아스파라기나제의 존재하에 ATF4 발현을 억제하는 활성을

가진다는 것이 규명되었다.

[2129] 실험 실시예 5

[2130] 아스파라기나제 병용 시험관내 종양 증식 억제 분석

[2131] ATCC(American Type Culture Collection)로부터 수득한 인간 급성 림프구성 백혈병 세포주 CCRF-CEM의 세포 현탁액(40 μ L)(5000세포/웰)을 RPMI1640 매체를 사용하여 384 웰 플레이트에 파종하였다. 파종된 세포를 최장 24 시간 동안 밤새 배양하였다(37° C, 5% CO₂). L-아스파라기나제(Sigma-Aldrich Co. LLC.)를 PBS에 용해시키고, 각각의 웰에서 0.1 U/mL의 최종 농도로 처리하였다. 또한, 각각의 시험 화합물을 DMSO(10 MM)에 용해시키고, TECAN HP D300(TECAN)을 사용하여 웰에 전달하고, 플레이트를 72시간동안 배양하였다(37° C, 5% CO₂). 화합물을 첨가하지 않은 웰을 대조군으로서 유사하게 처리하였다. 화합물 처리 72시간 후, 실온에서 평형화된 CellTiter-Glo(등록 상표) 발광 세포 생존능(Luminescent Cell Viability) 분석 시약(Promega KK)을 각각의 웰 내의 세포에 첨가하였다(40 μ L/well). 10분간 배양한 후, 세포 생존능 마커인 ATP의 양으로 세포 증식 억제율을 측정하였다.

[2132] ARVO MX(PerkinElmer)를 사용하여 ATP 양을 나타내는 세포의 발광을 측정하였다. 시험 화합물 용액을 첨가하지 않은 대조군 및 시험 화합물을 첨가한 처리군의 발광 값을 기준으로, 화합물 농도 100 nM에서 시험 화합물의 세포 증식 억제율(%)을 다음의 식으로 산출하였고, 그 결과를 표 7에 나타내었다.

[2133] $\text{억제율}(\%) = (1 - (\text{처리군의 발광 값}) \div (\text{대조군의 발광 값})) \times 100$

[2134] [표 7]

화합물 명	시험관내 세포 증식 억제율(%)
실시예 7	90
실시예 4	89

[2135]

[2136] 위의 결과로부터, 본 발명의 화합물과 L- 아스파라기나제를 병용하는 것이 인간 급성 림프성 백혈병 세포주 CCRF-CEM의 증식 억제 활성을 가진다는 것이 규명되었다.

[2137] 실험 실시예 6

[2138] 아스파라기나제 병용 생체내 종양 증식 억제 분석

[2139] ATCC(American Type Culture Collection)로부터 수득한 100만의 인간 급성 림프성 백혈병 세포 CCRF-CEM을 Matrigel 용액(Corning)에 현탁하여, 6 주령의 암컷 SCID 마우스(CLEA Japan, Inc.)에 주사하여 피하 이식하였다. 이식 후 종양 체적 약 200 mm³ 크기로 종양이 심어진 마우스를 선택하여, 실험군 당 5 마리의 마우스를 사용하였다. 화합물의 0.5% 메틸셀룰로오스 현탁액을 1일 2회, 9일 동안 경구 투여하였다. 각각의 화합물을 1일 2회 투여하였고, 투여량은 실시예 14 및 실시예 7에서는 10 mg/kg, 실시예 4에서는 6 mg/kg이었다. L-아스파라기나제(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.)를 1000 U/kg의 용량으로 피하 투여하였다. 투여 개시 1일 전 및 투여 9일째에 종양 직경을 측정하고, 종양 부피를 식 1로 산출하였다.

[2140] 식 1: 종양 부피 = 장축 x 단축 x 단축 x (1/2)

[2141] 종양 증식 억제율(%)은 식 2로 산출하였다.

[2142] 식 2: 종양 증식 억제율(%) = $(1 - (T_9 - T_0) / (C_9 - C_0)) \times 100$

[2143] T₉: 투여 9일째의 시험 약제 투여군의 평균 종양 체적, T₀: 투여 개시 하루 전 시험 약물 투여군의 평균 종양 체적, C₉: 투여 9일째의 대조군의 평균 종양 체적, C₀: 투여 개시 하루 전 대조군의 평균 종양 체적

[2144] 각각의 시험 화합물의 종양 증식 억제율의 결과를 표 8에 나타내었다.

[2145] [표 8]

화합물 명	생체내 종양 증식 억제율(%) GCN2 억제제, L-아스파라기나제 병용
실시예 14	1, 5, 64
실시예 7	7, 5, 65
실시예 4	2, 5, 60

[2146]

[2147] 위의 결과로부터, 본 발명의 화합물과 L-아스파라기나제의 병용은 아스파라기나제 내성을 나타내는 급성 림프성 백혈병 세포의 마우스 아종 이식 모델에서 우수한 항종양효과를 가진다는 것이 규명되었다.

[2148] 처방예 1(캡슐 제조)

[2149] 1) 실시예 1의 화합물 30 mg

[2150] 2) 미분말 셀룰로오스 10 mg

[2151] 3) 락토오스 19 mg

[2152] 4) 마그네슘 스테아레이트 1 mg

[2153] 총 60 mg

[2154] 1), 2), 3) 및 4)를 혼합하여 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[2155] 처방예 2(정제 제조)

[2156] 1) 실시예 1의 화합물 30 g

[2157] 2) 락토오스 50 g

[2158] 3) 옥수수전분 15 g

[2159] 4) 칼슘카복시메틸셀룰로오스 44 g

[2160] 5) 마그네슘 스테아레이트 1 g

[2161] 1000 정 총 140 g

[2162] 1), 2), 3) 및 30 g의 4)를 물로 섞어 진공 건조시킨 후 체질한다. 체질된 분말을 14 g의 4) 및 1 g의 5)와 혼합하고, 혼합물을 타정기로 천공한다. 이러한 방식으로, 정제당 실시예 1의 화합물 30mg을 함유하는 1000개의 정제가 수득된다.

[2163] [산업 적용성]

[2164] 본 발명의 화합물은 GCN2 억제 작용을 가질 수 있고, 암 등의 GCN2 관련 질환의 예방 또는 치료에 유용할 것으로 기대된다.

[2165] 본 출원은 일본에서 출원된 특허출원 제2016-158038호 및 제2017-016275호를 기초로 하며, 그 내용은 본 명세서에 완전히 포함된다.