(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월17일
(11) 등록번호 10-2455889
(24) 등록일자 2022년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01) *C07D 403/04* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7002513(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년11월21일
심사청구일자 2022년01월24일
(85) 번역문제출일자 2022년01월24일
(65) 공개번호 10-2022-0016305
(43) 공개일자 2022년02월08일
(62) 원출원 특허 10-2021-7020963
원출원일자(국제) 2013년11월21일
심사청구일자 2021년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/071132
(87) 국제공개번호 WO 2014/081906
국제공개일자 2014년05월30일
(30) 우선권주장
61/728,907 2012년11월21일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20030069239 A1
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 5973-5977.

(73) 특허권자
피티씨 테라퓨틱스, 인크.
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포레이트 코트 100
(72) 발명자
이 창선
미국 08502 뉴저지 벨르 메드 케참 로드 118
바이아지토브 라밀
미국 08816 뉴저지 이스트 브런스위크 빅토리 플레이스 33
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 37 항 심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 **치환된 리버스 피리미딘 BMI-1 저해제**

(57) 요 약

본 발명은, B-세포 특이적인 몰로니(Moloney) 쥣과 백혈병 바이러스 삽입부 1 (Bmi-1) 단백질의 기능을 저해하고 이의 수준을 감소시키는 아민 치환된 리버스(reverse) 피리미딘 화합물 및 이의 형태, 및 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시켜 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 이의 사용 방법을 개시한다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/02 (2018.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)

(72) 발명자
카오 리앙시안
미국 08859 뉴저지 팔린 미오두스키 코트 6
데이비스 토마스 더블유.
미국 07079 뉴저지 사우쓰 오렌지 프로스펙트 스트리트 268
두 우
미국 08512 뉴저지 크랜버리 월넛 코트 14
리우 룽강
미국 19312 펜실베니아 베르윈 데일스포드 블러바드 187
문 영춘
미국 08502 뉴저지 벨르 메드 에지우드 드라이브 11
페이젯 스티븐 디.
미국 08844 뉴저지 힐스브루 캠든 로드 2
렌 홍유
미국 08810 뉴저지 데이톤 블로섬 서클 407
시도렌코 나디야
미국 08540 뉴저지 프린스톤 시캐모어 플레이스 37
와일드 리처드 제랄드
미국 08876 뉴저지주 소머빌 케스케이즈 테라스 13

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료가 필요한 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료 방법에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 암은 급성 골수성 백혈병, 뇌종양, 유방암, 버킷 림프종, 결장직장암, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 섬유육종, 위암, 교모세포종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 간 암종, 폐암, 외투세포 림프종(MCL), 수모세포종, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포폐암, 전립선암, 침샘암, T 세포 림프종 및 T 세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 조성물은 하기 화합물 군:

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

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민

2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

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

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

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

2-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

[3-(4-아미노-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]메탄올

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

2-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

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

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

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

2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-

4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(메틸설파닐)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

2-[2-(1-메틸사이클로프로필)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(1-메틸사이클로프로필)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

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

2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

2-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

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

2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

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

2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

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

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

5-클로로-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-

다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

5-플루오로-2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

[3-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일]메탄올

2-[2-(메틸설파닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(3-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴

메틸 4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조에이트

5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-N-(3-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이메틸아미노)페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴

5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

4-{[6-아미노-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴

2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-니트로페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

1-(4-아미노-5-플루오로-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴

1-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴

1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메틸페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴

1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴

1-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메틸페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

1-(4-아미노-5-플루오로-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

1-{4-아미노-6-[(4-클로로페닐)아미노]-5-플루오로피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

N-(4-클로로페닐)-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(5,7-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(2-메틸-5-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-5-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이메틸아미노)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민, 및

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

중에서 선택되는 하나 이상의 화합물 또는 이의 염 형태의 화합물 유효량을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 치료 방법은 상기 조성물을, 항암제, 항증식제, 화학치료제, 염증조절제, 항혈관신생제, 항염증제, 알킬화제, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항염증제, 통증 완화제, 류코트리엔 길항제, β2-작용제, 콜린억제제, 호르몬제, 생물학 제제, 튜불린 결합제, 당질코르티코이드, 코르티코스테로이드제, 항균제, 항히스타민, 항말라리아제, 항바이러스제, 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부가적인 제제와 조합하여, 선택적으로 방사선 치료와 함께, 투여하는 것을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화합물 군:

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

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민

2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

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

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

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

2-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

[3-(4-아미노-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]메탄올

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

2-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

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

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

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

2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-

4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(메틸설파닐)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

2-[2-(1-메틸사이클로프로필)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(1-메틸사이클로프로필)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

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

2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

2-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

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

2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(5,7-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(2-메틸-5-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-5-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

N-[4-(다이메틸아미노)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로페닐)-2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

중에서 선택되는 화합물 또는 이의 염 형태의 화합물인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

암이 급성 골수성 백혈병 및 섬유육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병인, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 암이 섬유육종, 뇌종양 및 교모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 암이 섬유육종인, 약학 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 암이 뇌종양인, 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 암이 소아 뇌종양인, 약학 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 암이 교모세포종인, 약학 조성물.

청구항 11

치료가 필요한 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료 방법에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 암은 급성 골수성 백혈병, 뇌종양, 유방암, 버킷 림프종, 결장직장암, 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 섬유육종, 위암, 교모세포종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 간 암종, 폐암, 외투세포 림프종(MCL), 수모세포종, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포폐암, 전립선암, 침샘암, T 세포 림프종 및 T 세포 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 조성물은 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민, 또는 이의 염을 포함하는,

약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병 및 섬유육종으로 이루어진 군에서 선택되는, 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 암이 급성 골수성 백혈병인, 약학 조성물.

청구항 14

치료가 필요한 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료 방법에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 암은 육종, 뇌종양 및 교모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 조성물은 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘

-4,6-디아민, 또는 이의 염을 포함하는,

약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 화합물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민의 염인, 약학 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 화합물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민인, 약학 조성물.

청구항 17

치료가 필요한 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료 방법에 사용하기 위한 약학 조성물로서,

상기 조성물은 유효량의 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 화합물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민의 약학적으로 허용되는 염인, 약학 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 약학 조성물이 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 0.1ng 내지 3500mg으로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 약학 조성물이 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 5.0mg 내지 1500mg으로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 약학 조성물이 항암제, 항증식제, 화학치료제, 염증조절제, 항혈관신생제, 항염증제, 알킬화제, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항염증제, 통증 완화제, 류코트리엔 길항제, β2-작용제, 콜린억제제, 호르몬제, 생물학 제제, 튜불린 결합제, 당질코르티코이드, 코르티코스테로이드제, 항균제, 항히스타민, 항말라리아제, 항바이러스제, 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부가적인 제제와 함께 투여되는, 약학 조성물.

청구항 22

제17항에 있어서, 상기 약학 조성물은 용액, 에멀젼, 현탁액, 정제, 환제, 캡슐, 트로키(troche), 로젠지, 분말, 과립, 시럽 또는 엘릭서 형태인, 약학 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 약학 조성물이 정제 또는 캡슐인, 약학 조성물.

청구항 24

제17항에 있어서, 상기 화합물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민인, 약학 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 약학 조성물은 상기 화합물을 0.1ng 내지 3500mg로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 약학 조성물은 상기 화합물을 5.0mg 내지 1500mg로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 약학 조성물이 항암제, 항증식제, 화학치료제, 염증조절제, 항혈관신생제, 항염증제, 알킬화제, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항염증제, 통증 완화제, 류코트리엔 길항제, β2-작용제, 콜린억제제, 호르몬제, 생물학 제제, 튜불린 결합제, 당질코르티코이드, 코르티코스테로이드제, 항균제, 항히스타민, 항말라리아제, 항바이러스제, 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 부가적인 제제를 더 포함하는, 약학 조성물.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 약학 조성물은 용액, 에멀젼, 현탁액, 정제, 환제, 캡슐, 트로키(troche), 로젠지, 분말, 과립, 시럽 또는 엘릭서 형태인, 약학 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 약학 조성물이 정제 또는 캡슐인, 약학 조성물.

청구항 30

제11항에 있어서, 상기 화합물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민인, 약학 조성물.

청구항 31

제11항에 있어서, 상기 화합물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민의 염인, 약학 조성물.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 약학 조성물이 상기 화합물 또는 그 염을 0.1 ng 내지 3500 mg으로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 약학 조성물이 상기 화합물 또는 그 염을 5.0 mg 내지 1500 mg으로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 34

제11항에 있어서, 상기 약학 조성물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민 또는 그의 염을 0.1 ng 내지 3500 mg으로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 약학 조성물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민 또는 그의 염을 5.0 mg 내지 1500 mg으로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 36

제14항에 있어서, 상기 약학 조성물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민 또는 그의 염을 0.1ng 내지 3500 mg으로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 약학 조성물이 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루

오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-디아민 또는 그의 염을 5.0 mg 내지 1500 mg으로 포함하는, 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, B-세포 특이적인 몰로니(Moloney) 쥣과 백혈병 바이러스 삽입부 1 (Bmi-1) 단백질의 기능을 저해하고 이의 수준을 감소시키는 치환된 리버스(reverse) 피리미딘 화합물, 및 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 이들 화합물의 사용 방법을 개시한다. 보다 상세하게는, Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시키는 아민 치환된 리버스 피리미딘 화합물은 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 데 유용하다.

배 경 기 술

[0002] Bmi-1은 본래, 다양한 백혈병 및 림프종에서의 과발현에 의해 동정되었다. 이후, Bmi-1은 정상 세포에서 과발현되는 경우 발암(oncogenic) 활성을 가지며 암 줄기 개체군을 유지하는 역할을 하는 것으로 입증되었다. Bmi-1은 다수의 종양 타입들에서 증강되며, 혈액암, 및 뇌암을 비롯한 다수의 고형 종양들에서 중요하다. 종양 세포에서 siRNA에 의한 Bmi-1의 수준 저하는 세포자살 및/또는 세포 노화를 야기하며, 세포독성제에 대한 감수성을 증가시킨다. Bmi-1은 PRC1 복합체 (폴리콤 억제 복합체-1; polycomb repressive complex-1)의 주요 조절 성분으로서 사용되지만, 효소 활성을 가지진 않는다. 따라서, 전형적인 약물 전달 방법에 의한 Bmi-1의 표적화는 문제가 되고 있다.

[0003] 세포 내 Bmi-1의 수준은 전사 기전 및 번역후 기전을 통해 엄격하게 조절되기 때문에, 이런 조절이 이러한 중요한 단백질을 표적하는데 이용될 수 있다. 이에, Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위해, Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시키는 화합물에 대한 필요성이 존재하고 있다.

[0004] 아래 간행물들은 각각의 개별 간행물이 본원에 전체적으로 언급되는 바와 동일한 범위로 임의의 및 모든 목적을 위해 본 명세서에 원용에 의해 포함된다:

선행기술문헌

비특허문헌

[0005]

(비특허문헌 0001) M. J. Alkema, J. Wiegant, A. K. Raap, A. Berns, L. M. van, Hum. Mol. Genet. 2, 1597 (1993).

(비특허문헌 0002) Y. Haupt, M. L. Bath, A. W. Harris, J. M. Adams, Oncogene 8, 3161-3164 (1993).

(비특허문헌 0003) J. M. Adams, S. Cory, Cancer Surv. 15, 119 (1992).

(비특허문헌 0004) Y. Haupt, G. Barri, J. M. Adams, Mol. Biol. Rep. 17, 17 (1992).

(비특허문헌 0005) L. M. van, M. Frasch, E. Wientjens, A. Berns, Nature 353, 353 (1991).

(비특허문헌 0006) L. M. van et al., Cell 65, 737 (1991).

(비특허문헌 0007) J. J. Jacobs et al., Genes Dev. 13, 2678 (1999).

(비특허문헌 0008) B. Scheijen, J. Jonkers, D. Acton, A. Berns, J. Virol. 71, 9 (1997).

(비특허문헌 0009) J. J. Jacobs, K. Kieboom, S. Marino, R. A. DePinho, L. M. van, Nature 397, 164 (1999).

(비특허문헌 0010) P. R. Solomon et al., Indian J. Med. Res. 127, 52 (2008).

(비특허문헌 0011) B. Quesnel, C. Preudhomme, P. Fenaux, Leuk. Lymphoma 22, 11 (1996).

(비특허문헌 0012) S. Faderl et al., Cytokines Cell Mol. Ther. 5, 159 (1999).

(비특허문헌 0013) S. Faderl et al., Clin. Cancer Res. 5, 1855 (1999).

(비특허문헌 0014) S. W. Bruggeman et al., Cancer Cell 12, 328 (2007).

(비특허문헌 0015) S. J. Kuerbitz, J. Malandro, N. Compitello, S. B. Baylin, J. R. Graff, Cell

Growth Differ. 10, 27 (1999).

(비특허문헌 0016) S. Liu et al., Cancer Res. 66, 6063 (2006).

(비특허문헌 0017) J. Wei, L. Zhai, J. Xu, H. Wang, J. Biol. Chem. 281, 22537 (2006).

(비특허문헌 0018) M. Courel, L. Friesenhahn, J. A. Lees, Dev. Dyn. 237, 1232 (2008).

(비특허문헌 0019) D. F. Dukers et al., Am. J. Pathol. 164, 873 (2004).

(비특허문헌 0020) F. M. Raaphorst et al., Am. J. Pathol. 157, 709 (2000).

(비특허문헌 0021) M. Sanchez-Beato et al., J. Pathol. 204, 528 (2004).

(비특허문헌 0022) S. Bea et al., Blood 93, 4365 (1999).

(비특허문헌 0023) M. S. Lindstrom, U. Klangby, K. G. Wiman, Oncogene 20, 2171 (2001).

(비특허문헌 0024) F. J. van Kemenade et al., Blood 97, 3896 (2001).

(비특허문헌 0025) F. M. Raaphorst, C. J. Meijer, A. P. Otte, Cancer Res. 62, 618 (2002).

(비특허문헌 0026) F. M. Raaphorst et al., Am. J. Pathol. 164, 533 (2004).

(비특허문헌 0027) V. Fernandez, E. Hartmann, G. Ott, E. Campo, A. Rosenwald, J. Clin. Oncol. 23, 6364 (2005).

(비특허문헌 0028) B. T. Spike, K. F. Macleod, Cell Cycle 4, 42 (2005).

(비특허문헌 0029) A. Dutton et al., Blood 109, 2597 (2007).

(비특허문헌 0030) M. Chowdhury et al., Leukemia 21, 1116 (2007).

(비특허문헌 0031) W. A. Dik et al., Leukemia 19, 1948 (2005).

(비특허문헌 0032) M. Sawa et al., Int. J. Hematol. 82, 42-47 (2005).

(비특허문헌 0033) J. Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 104, 10494 (2007).

(비특허문헌 0034) G. D. van et al., Exp. Hematol. 35, 1538 (2007).

(비특허문헌 0035) J. C. van Galen et al., J. Clin. Pathol. 60, 167 (2007).

(비특허문헌 0036) R. Kuppers, U. Klein, M. L. Hansmann, K. Rajewsky, N. Engl. J. Med. 341, 1520 (1999).

(비특허문헌 0037) A. A. Alizadeh et al., Nature 403, 503 (2000).

(비특허문헌 0038) C. P. Hans et al., Blood 103, 275 (2004).

(비특허문헌 0039) W. P. de Boer, J. J. Oudejans, C. J. Meijer, J. Lankelma, Bioinformatics. 19, 2000 (2003).

(비특허문헌 0040) S. Bea et al., Cancer Res. 61, 2409 (2001).

(비특허문헌 0041) G. V. Glinsky, O. Berezovska, A. B. Glinskii, J. Clin. Invest 115, 1503-1521 (2005).

(비특허문헌 0042) K. Mihara et al., Rinsho Ketsueki 48, 659 (2007).

(비특허문헌 0043) J. B. Arnes, K. Collett, L. A. Akslen, Histopathology 52, 370 (2008).

(비특허문헌 0044) I. B. Engelsen et al., Br. J. Cancer 98, 1662 (2008).

(비특허문헌 0045) V. Hayry et al., Acta Neuropathol. (2008).

(비특허문헌 0046) V. Hayry et al., Neuropathol. Appl. Neurobiol. (2008).

(비특허문헌 0047) K. H. Huang, J. H. Liu, X. X. Li, L. B. Song, M. S. Zeng, Nan. Fang Yi. Ke.

Da. Xue. Xue. Bao. 27, 973 (2007).

(비특허문헌 0048) E. M. Hurt, B. T. Kawasaki, G. J. Klarmann, S. B. Thomas, W. L. Farrar, Br.J. Cancer 98, 756 (2008).

(비특허문헌 0049) J. H. Liu et al., J. Surg. Oncol. 97, 267 (2008).

(비특허문헌 0050) K. Mihara et al., Blood 107, 305 (2006).

(비특허문헌 0051) L. B. Song et al., Cancer Res. 66, 6225 (2006).

(비특허문헌 0052) H. Vekony et al., J. Clin. Pathol. 61, 744 (2008).

(비특허문헌 0053) H. Wang et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 134, 535 (2008).

(비특허문헌 0054) R. H. Breuer et al., Neoplasia. 6, 736 (2004).

(비특허문헌 0055) S. Vonlanthen et al., Br. J. Cancer 84, 1372 (2001).

(비특허문헌 0056) S. K. Li et al., J. Biol. Chem. (2008).

(비특허문헌 0057) W. J. Guo, S. Datta, V. Band, G. P. Dimri, Mol. Biol. Cell 18, 536 (2007).

(비특허문헌 0058) K. Nowak et al., Nucleic Acids Res. 34, 1745 (2006).

(비특허문헌 0059) H. Cui et al., Am. J. Pathol. 170, 1370-1378 (2007).

(비특허문헌 0060) G. P. Dimri et al., Cancer Res. 62, 4736 (2002).

(비특허문헌 0061) M. K. Kang et al., Br. J. Cancer 96, 126 (2007).

(비특허문헌 0062) J. H. Kim et al., Cancer Lett. 203, 217 (2004).

(비특허문헌 0063) J. H. Kim et al., Breast 13, 383-388 (2004).

(비특허문헌 0064) H. Koga et al., Oncogene 18, 3799 (1999).

(비특허문헌 0065) N. Kozakowski, A. Soleiman, J. Pammer, Pathol. Oncol. Res. 14, 9 (2008).

(비특허문헌 0066) F. Zhang, L. Sui, T. Xin, Exp. Oncol. 30, 70 (2008).

(비특허문헌 0067) L. Liu, L. G. Andrews, T. O. Tollefsbol, Oncogene 25, 4370-4375 (2006).

(비특허문헌 0068) Park et al., 2003, Nature. 423:302-305.

(비특허문헌 0069) Lessard et al., 2003, Nature 423:255-260.

(비특허문헌 0070) Wiederschain et al., 2007, Mol Cell Biol. 27(13):4968-4967.

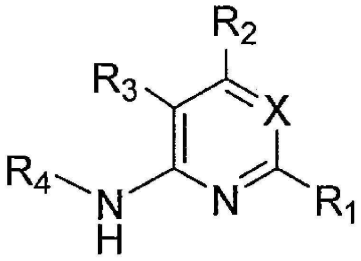
(비특허문헌 0071) Reinisch et al., 2006, Histol Histopathol. 21:1143-1149.

(비특허문헌 0072) Breuer et al., 2005, Lung Cancer. 48:299-306.

발명의 내용

[0006] 본 발명은, Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시키는 소정의 아민 치환된 리버스 피리미딘 화합물, 및 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 이의 사용 방법을 개시한다.

[0007] 식 (I)의 화합물, 이의 형태 및 약제학적 조성물, 및 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료가 필요한 인간 개체에서 치료하기 위해 상기한 화합물, 이의 형태 또는 조성물을 사용하는 방법을 제공한다:



[0008] (I)

[0009] 상기 식에서, X, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 본원에 정의된 바와 같이 정의된다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 이용한 치료 결과로서, BXD GBM 모델에서의 CSC 개체군의 농도 의존적인 감소를 도시한 것이다.

도 2는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 이용한 치료 결과로서, BXD GBM 모델에서의 CSC 개체군의 감소를 도시한 것이다.

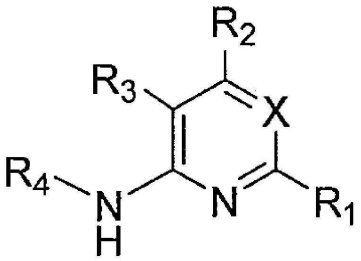
도 3은 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 세포와 접촉시킨 결과로서, 종양구(tumorosphere) 분석법에서의 단층(monolayer) 및 신경구(neurosphere) CSC 개체군의 감소를 도시한 것이다.

도 4는 신경교모종(glioblastoma) 정위(orthotopic) 모델에서, 비히클, 테모졸로마이드(temozolomide), 또는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태로 치료한 마우스의 생존율에 대한 비교 효과를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명은, Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시키며, Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 아민 치환된 리버스 피리미딘 화합물을 개시한다.

[0012] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 관한 것이다:



[0013] (I)

[0014] 상기 식에서,

[0015] R_1은 탄소 원자 고리 멤버(carbon atom ring member) 상에서 R_5 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되거나, 또는 질소 원자 고리 멤버 상에서 산소 원자 치환기로 선택적으로 치환되어 N-옥사이드를 형성하는, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며;

[0016] X는 N이거나, 또는 산소 원자 치환기로 치환되어 N-옥사이드를 형성하는 N이며;

[0017] R_2는 수소, 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미

노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-카르보닐-아미노, C_{1-8}알콕시-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, 아미노-설포닐, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-설포닐, 아미노-설포닐-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-설포닐-아미노, $P(O)(R_7)_2$-아미노 또는 헤테로아릴이며, 여기서, 헤테로아릴은 C_{1-8}알킬 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되며;

[0018] R_3는 수소, 시아노, 할로, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노이며;

[0019] R_4는 C_{3-14}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이며, 이들 각각은 R_6 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되며;

[0020] R_5는 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, 옥소, C_{1-8}알킬, 시아노-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{2-8}알케닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알케닐, C_{2-8}알키닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알키닐, 카르복실, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, C_{1-8}알킬-설포닐, C_{3-14}사이클로알킬, 아릴, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C_{1-8}알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, C_{3-14}사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴과, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노 및 헤테로아릴-C_{1-8}알킬의 아릴 및 헤테로아릴 부분이 각각 할로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, 하이드록실-C_{1-8}알콕시 또는 카르복실 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되며;

[0021] R_6는 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{2-8}알케닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알케닐, C_{2-8}알키닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알키닐, 카르복실, 포르밀, 포르밀-옥시, C_{1-8}알킬-카르보닐, 할로-C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-티오, 할로-C_{1-8}알킬-티오, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 할로-C_{1-8}알콕시-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, 이미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-이미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-이미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-설포닐, 할로-C_{1-8}알킬-설포닐, 아미노-설포닐, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-설포닐, $B(OR_8)_2$, C_{3-14}사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, C_{3-14}사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴이 각각 할로 또는 C_{1-8}알킬 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되며;

[0022] R_7은 독립적으로 하이드록실 또는 $(C_{1-8}$알콕시$)_n$이며, 여기서, n은 1 내지 5의 정수이고;

[0023] R_8은 독립적으로 수소 또는 C_{1-8}알킬이다.

[0024] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-c]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0025] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0026] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-퓨린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0027] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-퓨린-7-일 또는 퀴놀린-4- 일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0028] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일, 7H-퓨린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0029] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-c]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0030] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0031] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸릴, 1H-이미다졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 1H-인돌릴, 2H-인다졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 7H-퓨리닐 또는 퀴놀리닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0032] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸릴, 1H-인돌릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐 또는 이미다조[1,2-a]피리미디닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0033] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸릴, 1H-인돌릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-

a]피리디닐 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0034] 또 다른 구현예는, R_1이 이미다조[1,2-a]피라지닐 또는 이미다조[1,2-a]피리미디닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0035] 또 다른 구현예는, R_1이 선택적으로 치환된 이미다조[1,2-a]피라지닐인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0036] 또 다른 구현예는, R_1이 선택적으로 치환된 이미다조[1,2-a]피리미디닐인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0037] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 피라졸로[1,5-c]피리미딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-퓨린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0038] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-퓨린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0039] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-5-일, 1,2-옥사졸-4-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-4-일, 2H-인다졸-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일, 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일, 7H-퓨린-7-일 또는 퀴놀린-4-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0040] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-인돌-1-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-5-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일 또는 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0041] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-인돌-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일 또는 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0042] 또 다른 구현예는, R_1이 1H-피라졸-4-일, 1H-인돌-3-일, 1H-벤즈이미다졸-1-일, 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 이미다조[1,2-a]피라진-3-일 또는 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0043] 또 다른 구현예는, R_1이 선택적으로 치환된 이미다조[1,2-a]피라진-3-일인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0044] 또 다른 구현예는, R_1이 선택적으로 치환된 이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0045] 또 다른 구현예는, R_1이 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐 또는 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리디닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0046] 또 다른 구현예는, R_1이 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸-3-일, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리

딘-3-일 또는 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-3-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0047] 또 다른 구현예는, X가 N인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0048] 또 다른 구현예는, X가 산소 원자 치환기로 치환되어 N-옥사이드를 형성하는 산소 치환된 N인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0049] 또 다른 구현예는, R_2가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐-아미노, C_{1-8}알콕시-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, 아미노-설포닐, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-설포닐, 아미노-설포닐-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-설포닐-아미노, $P(O)(R_7)_2$-아미노 또는 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 C_{1-8}알킬 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0050] 또 다른 구현예는, R_2가 시아노, 할로, 니트로, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, 아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, 아미노-설포닐-아미노 또는 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 C_{1-8}알킬 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0051] 또 다른 구현예는, R_2가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐-아미노, C_{1-8}알콕시-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, 아미노-설포닐, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-설포닐, 아미노-설포닐-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐-아미노, (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-설포닐-아미노 또는 $P(O)(R_7)_2$-아미노인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0052] 또 다른 구현예는, R_2가 시아노, 할로, 니트로, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 아미노, 하이드록실-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, 아미노-카르보닐, 아미노-카르보닐-아미노, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노 또는 아미노-설포닐-아미노인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0053] 또 다른 구현예는, R_2가 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴이 C_{1-8}알킬 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

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

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

[0056] 또 다른 구현예는, R_3가 수소인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0057] 또 다른 구현예는, R_3가 시아노, 할로, C_{1-8}알킬, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노 또는 (C_{1-8}알킬)$_2$-아미노인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0058] 또 다른 구현예는, R_3가 시아노, 할로, C_{1-8}알킬 또는 아미노인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0059] 또 다른 구현예는, R_4가 2,3-다이하이드로-1H-인데닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C_{3-14}사이클로알킬; 페닐 또는 나프틸로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 아릴; 1,3-티아졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐,

1H-인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 또는 1,3-벤조다이옥솔릴 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0060] 또 다른 구현예는, R_4가 2,3-다이하이드로-1H-인데닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C_{3-14}사이클로알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0061] 또 다른 구현예는, R_4가 2,3-다이하이드로-1H-인덴-2-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C_{3-14} 사이클로알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0062] 또 다른 구현예는, R_4가 페닐 또는 나프틸로부터 선택되는 선택적으로 치환된 아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0063] 또 다른 구현예는, R_4가 1,3-티아졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 1H-인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 또는 1,3-벤조다이옥솔릴 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0064] 또 다른 구현예는, R_4가 1,3-티아졸-2-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 1H-인돌-5-일, 벤조푸란-5-일, 벤조옥사졸-5-일, 1,3-벤조티아졸-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일 또는 이소퀴놀린-3-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 또는 1,3-벤조다이옥솔-5-일 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0065] 또 다른 구현예는, R_4가 1,3-티아졸릴, 1,2-옥사졸릴, 피리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 1H-인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 1,3-벤조티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0066] 또 다른 구현예는, R_4가 1,3-티아졸-2-일, 1,2-옥사졸-5-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리미딘-5-일, 1H-인돌-5-일, 벤조푸란-5-일, 벤조옥사졸-5-일, 1,3-벤조티아졸-2-일, 퀴놀린-3-일, 퀴놀린-6-일 또는 이소퀴놀린-3-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0067] 또 다른 구현예는, R_4가 1,3-벤조다이옥솔릴 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0068] 또 다른 구현예는, R_4가 1,3-벤조다이옥솔-5-일 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0069] 또 다른 구현예는, R_5가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 시아노-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{2-8}알케닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알케닐, 카르복실, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐, C_{1-8}알킬-설포닐, C_{3-14}사이클로알킬, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노, 아릴-C_{1-8}알킬-아미노, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-8}알킬로부터 독립적으로 선택되고; 상기 헤테로아릴과, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노, 아릴-C_{1-8} 알킬-아미노 및 헤테로아릴-C_{1-8}알킬의 아릴 및 헤테로아릴 부분이 각각 할로 또는 할로-C_{1-8}알콕시 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0070] 또 다른 구현예는, R_5가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, 옥소, C_{1-8}알킬, 시아노-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{2-8}알케닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알케닐, C_{2-8}알키닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알키닐, 카르복실, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노,

C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노 또는 C_{1-8}알킬-설포닐로부터 독립적으로 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0071] 또 다른 구현예는, R_5가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 시아노-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{2-8}알케닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알케닐, 카르복실, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-티오, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐 또는 C_{1-8}알킬-설포닐로부터 독립적으로 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0072] 또 다른 구현예는, R_5가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 C_{3-14}사이클로알킬; 아릴 및 아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 아릴, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노 또는 아릴-C_{1-8} 알킬-아미노; 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-8}알킬로부터 독립적으로 선택되며; 상기 아릴이 페닐로부터 선택되고; 상기 C_{3-14}사이클로알킬, 아릴 및 아릴 부분 상의 선택적인 치환기는 할로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, 하이드록실-C_{1-8}알킬 또는 카르복실 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되고; 상기 헤테로아릴이 테트라졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되고; 상기 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상의 선택적인 치환기가 할로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, 하이드록실-C_{1-8}알킬 또는 카르복실 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0073] 또 다른 구현예는, R_5가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 C_{3-14}사이클로알킬; 아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노 또는 아릴-C_{1-8} 알킬-아미노; 또는 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-8}알킬로부터 독립적으로 선택되며; 상기 아릴이 페닐로부터 선택되고; 상기 C_{3-14}사이클로알킬 및 아릴 부분 상의 선택적인 치환기가 할로 또는 할로-C_{1-8}알콕시 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되고; 상기 헤테로아릴이 테트라졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되고; 상기 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상의 선택적인 치환기가 할로 또는 할로-C_{1-8}알콕시 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0074] 또 다른 구현예는, R_5가 사이클로프로필 또는 사이클로부틸로부터 독립적으로 선택되는 선택적으로 치환된 C_{3-14}사이클로알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0075] 또 다른 구현예는, R_5가, 아릴 및 아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 아릴, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노 또는 아릴-C_{1-8}알킬-아미노로부터 독립적으로 선택되며, 상기 아릴이 페닐로부터 선택되고; 상기 선택적인 치환기가 할로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, 하이드록실-C_{1-8}알킬 또는 카르복실 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0076] 또 다른 구현예는, R_5가 아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 아릴-C_{1-8}알킬, 아릴-아미노 또는 아릴-C_{1-8}알킬-아미노로부터 독립적으로 선택되며, 상기 아릴이 페닐로부터 선택되고; 상기 선택적인 치환기가 할로 또는 할로-C_{1-8}알콕시 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0077] 또 다른 구현예는, R_5가 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-8}알킬로부터 독립적으로 선택되며, 상기 헤테로아릴이 테트라졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되고; 상기 선택적인 치환기가 할로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, 하이드록실-C_{1-8}알킬 또는 카르복실 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0078] 또 다른 구현예는, R_5가 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-8}알킬로부터 독립적으로 선택되며, 상기 헤테로아릴이 테트라졸릴 또는 피리디닐로부터 선택되고; 상기 선택적인 치환기가 할로 또는 할로-C_{1-8}알콕시 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포

함한다.

[0079] 또 다른 구현예는, R_5가 헤테로아릴 및 헤테로아릴 부분 상에서 선택적으로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C_{1-8}알킬로부터 독립적으로 선택되며, 상기 헤테로아릴이 2H-테트라졸-2-일, 테트라졸-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되고; 상기 선택적인 치환기가 할로 또는 할로-C_{1-8}알콕시 치환기 1, 2, 3 또는 4개로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0080] 또 다른 구현예는, R_6가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{2-8}알케닐, C_{2-8}알키닐, 포르밀, 포르밀-옥시, C_{1-8}알킬-카르보닐, 할로-C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-티오, 할로-C_{1-8}알킬-티오, 아미노, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, 아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-이미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-설포닐, $B(OR_8)_2$, C_{3-14}사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고; 상기 C_{3-14}사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴이 각각 할로 또는 C_{1-8}알킬 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0081] 또 다른 구현예는, R_6가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{2-8}알케닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알케닐, C_{2-8}알키닐, C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알키닐, 카르복실, 포르밀, 포르밀-옥시, C_{1-8}알킬-카르보닐, 할로-C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-티오, 할로-C_{1-8}알킬-티오, 아미노, C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시, C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 할로-C_{1-8}알콕시-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노, C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노, C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬, 아미노-C_{1-8}알킬-아미노, C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, 이미노-C_{1-8}알킬, 하이드록실-이미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-이미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-설포닐, 할로-C_{1-8}알킬-설포닐, 아미노-설포닐, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-설포닐 또는 $B(OR_8)_2$로부터 독립적으로 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0082] 또 다른 구현예는, R_6가 시아노, 할로, 하이드록실, 니트로, C_{1-8}알킬, 할로-C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시, 할로-C_{1-8}알콕시, C_{2-8}알케닐, C_{2-8}알키닐, 포르밀, 포르밀-옥시, C_{1-8}알킬-카르보닐, 할로-C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알킬-티오, 할로-C_{1-8}알킬-티오, 아미노, C_{1-8}알킬-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, 아미노-C_{1-8}알킬, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노, 하이드록실-이미노-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-설포닐, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐 또는 $B(OR_8)_2$로부터 독립적으로 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0083] 또 다른 구현예는, R_6가 C_{3-14}사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 상기 C_{3-14}사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴이 각각 할로 또는 C_{1-8}알킬 치환기 1, 2, 3 또는 4개로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0084] 또 다른 구현예는, R_6가 C_{3-14}사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 상기 C_{3-14}사이클로알킬 및 헤테로사이클릴이 각각 C_{1-8}알킬 치환기 2개로 선택적으로 치환되는 것인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0085] 또 다른 구현예는, R_6가 사이클로프로필로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C_{3-14}사이클로알킬; 모르폴리닐 또는 1,3,2-다이옥사보롤라닐(1,3,2-다이옥사보롤라닐)로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 페닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 아릴; 또는 1H-피라졸릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0086] 또 다른 구현예는, R_6가 사이클로프로필로부터 선택되는 선택적으로 치환된 C_{3-14}사이클로알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0087] 또 다른 구현예는, R_6가 모르폴리닐 또는 1,3,2-다이옥사보롤라닐로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0088] 또 다른 구현예는, R_6가 모르폴린-4-일 또는 1,3,2-다이옥사보롤란-2-일로부터 선택되는, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0089] 또 다른 구현예는, R_6가 페닐로부터 선택되는 선택적으로 치환된 아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0090] 또 다른 구현예는, R_6가 1H-피라졸릴로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0091] 또 다른 구현예는, R_6가 1H-피라졸-1-일로부터 선택되는 선택적으로 치환된 헤테로아릴인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0092] 또 다른 구현예는, R_7이 하이드록실인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0093] 또 다른 구현예는, R_7 이 $(C_{1-8}$알콕시$)_n$이며, 상기 n이 1 내지 5의 정수인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0094] 또 다른 구현예는, R_8이 수소인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0095] 또 다른 구현예는, R_8이 C_{1-8}알킬인, 식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0096] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 유리 산, 유리 염기, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접 화합물(clathrate), 다형체(polymorph), 동위이성질체(isotopologue), 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0097] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 또는 다형체로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0098] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접 화합물, 다형체, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0099] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 수화물 또는 다형체로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0100] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 유리 산, 유리 염기, 수화물, 용매화물 또는 다형체로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0101] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 염, 수화물, 용매화물 또는 다형체로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0102] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 유리 산, 유리 염기 또는 염으로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0103] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 유리 산 또는 유리 염기로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0104] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 염으로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

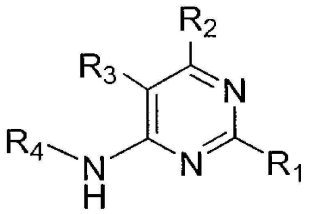
[0105] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 이의 다형체로부터 선택되는 것인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

[0106] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 약제학적으로 허용가능한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포

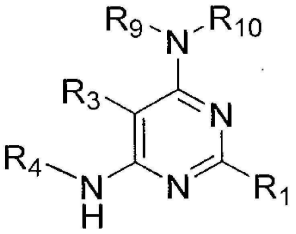
함한다.

[0107] 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물의 형태가 분리되는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다.

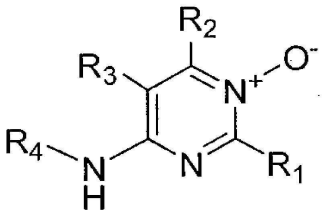
[0108] 또 다른 구현예는, 화합물이 식 (II), 식 (III) 또는 식 (IV)의 화합물 또는 이의 형태인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:



화학식 (II),



화학식 (III) 또는



화학식 (IV)

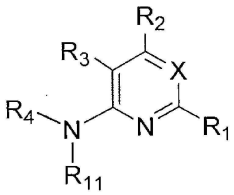
[0109]

[0110] 상기 식에서,

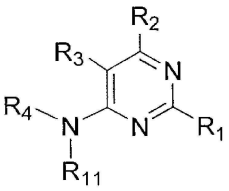
[0111] R_9 및 R_{10}은 독립적으로 수소, 하이드록실, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-카르보닐, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노-설포닐, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-설포닐 또는 $P(O)(R_7)_2$이다.

[0112] 또 다른 구현예는, R_9 및 R_{10} 중 하나가 수소이며, 나머지 하나가 하이드록실, C_{1-8}알킬, 하이드록실-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬, C_{1-8}알킬-카르보닐, 아미노-카르보닐, C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-카르보닐, C_{1-8}알콕시-카르보닐, 아미노-설포닐, C_{1-8}알킬-아미노-설포닐, $(C_{1-8}$알킬$)_2$-아미노-설포닐 또는 $P(O)(R_7)_2$로부터 선택되는, 식 (III)의 화합물을 포함한다.

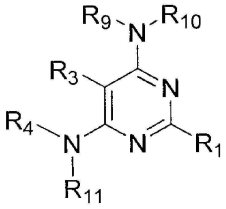
[0113] 또 다른 구현예는, 화합물이 식 (Ia), 식 (IIa), 식 (IIIa) 또는 식 (IVa)의 화합물 또는 이의 형태인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함하며:



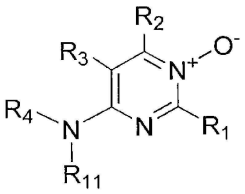
화학식 (Ia),



화학식 (IIa),



화학식 (IIIa) 또는

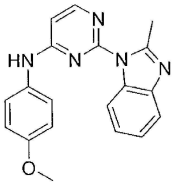


화학식 (IVa)

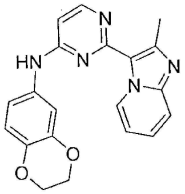
[0114]

[0115] 상기 식에서, R_2, R_3, R_9, R_{10} 또는 R_{11}은 독립적으로 중수소이다.

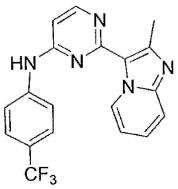
[0116] 또 다른 구현예는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:



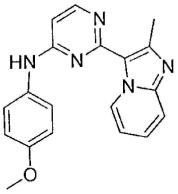
1



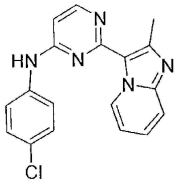
2



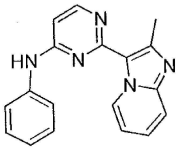
3



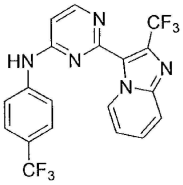
4



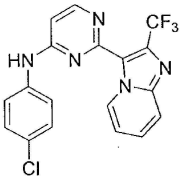
5



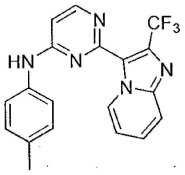
6



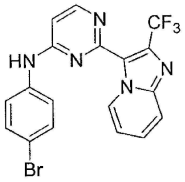
7



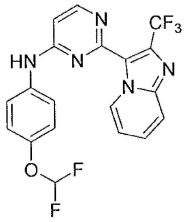
8



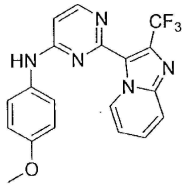
9



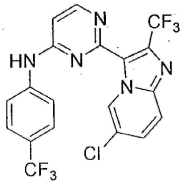
10



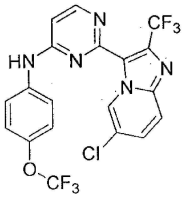
11



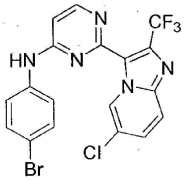
12



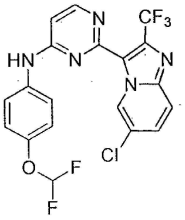
13



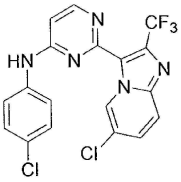
14



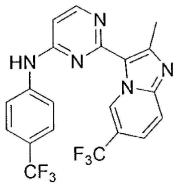
15



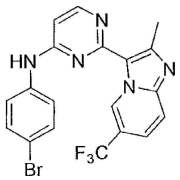
16



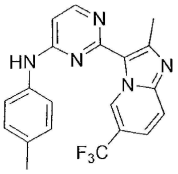
17



18

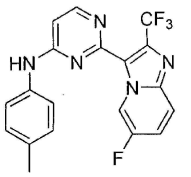


19

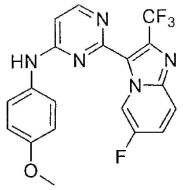


20

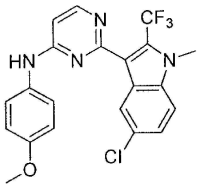
[0117]



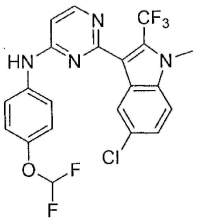
21



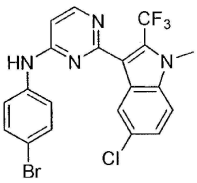
22



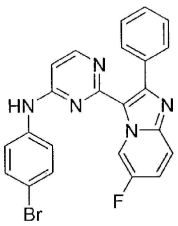
23



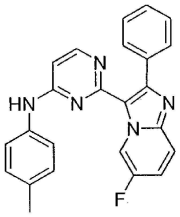
24



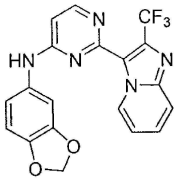
25



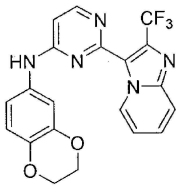
26



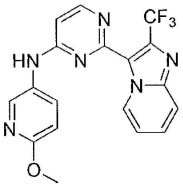
27



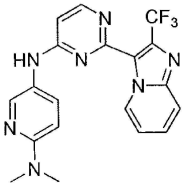
28



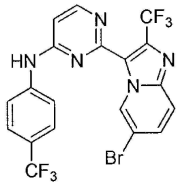
29



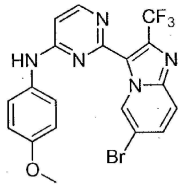
30



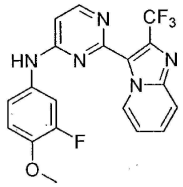
31



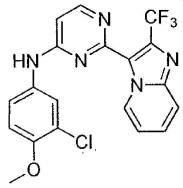
32



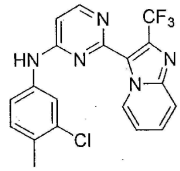
33



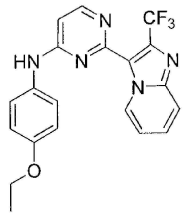
34



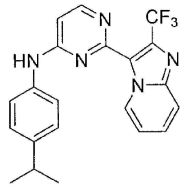
35



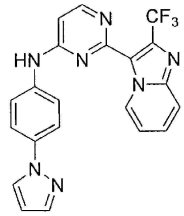
36



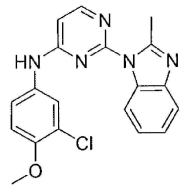
37



38

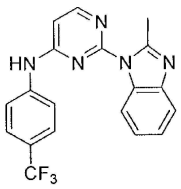


39

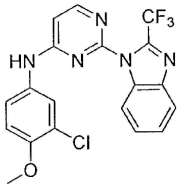


40

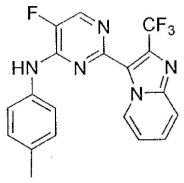
[0118]



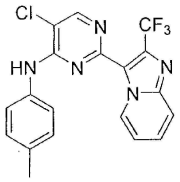
41



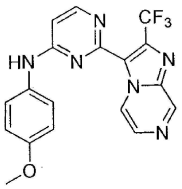
42



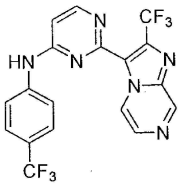
43



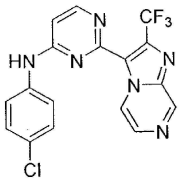
44



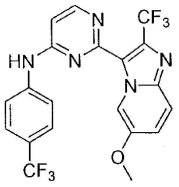
45



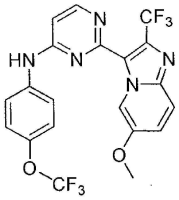
46



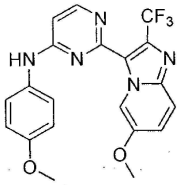
47



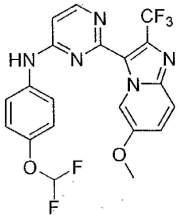
48



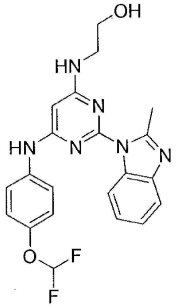
49



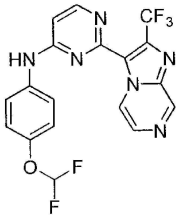
50



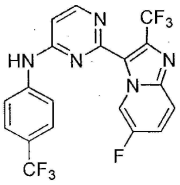
51



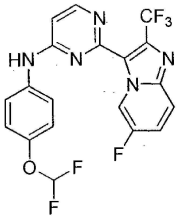
52



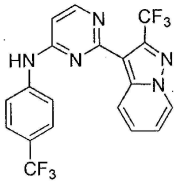
53



54

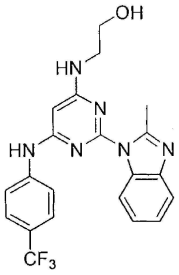


55

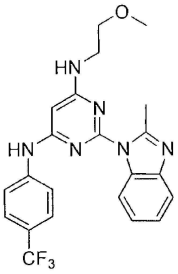


56

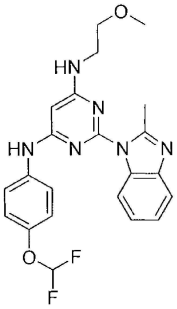
[0119]



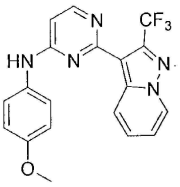
57



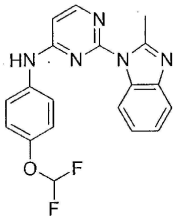
58



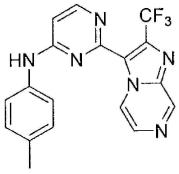
59



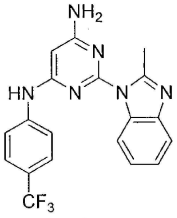
60



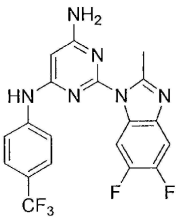
61



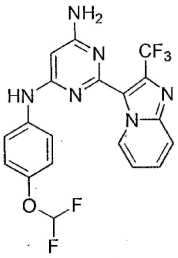
62



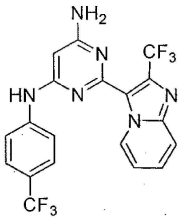
63



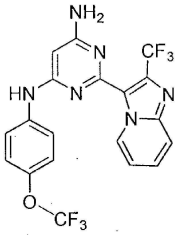
64



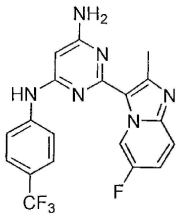
65



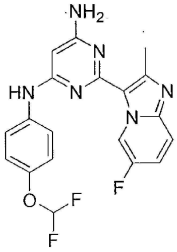
66



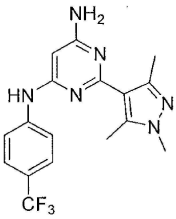
67



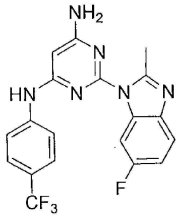
68



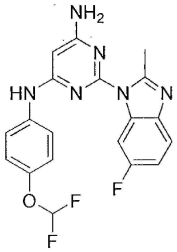
69



70

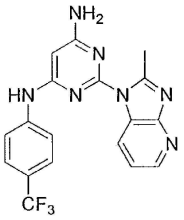


71

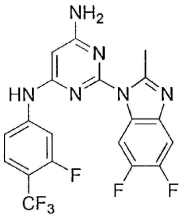


72

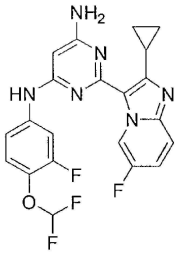
[0120]



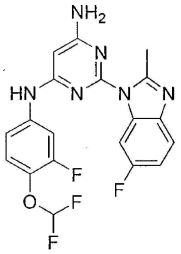
73



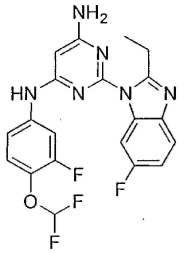
74



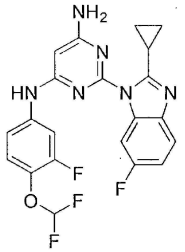
75



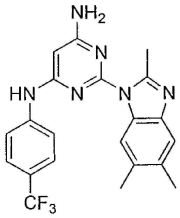
76



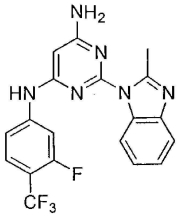
77



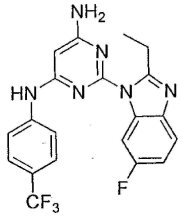
78



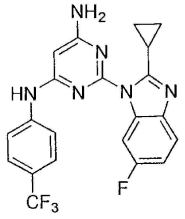
79



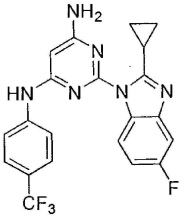
80



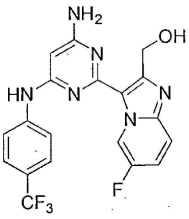
81



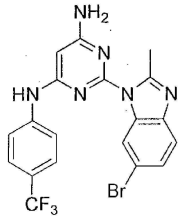
82



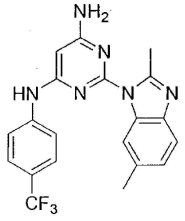
83



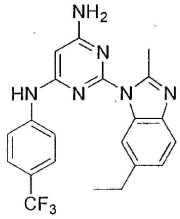
84



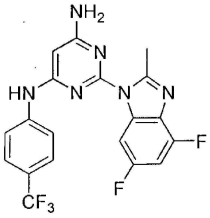
85



86

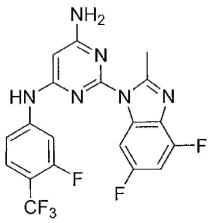


87

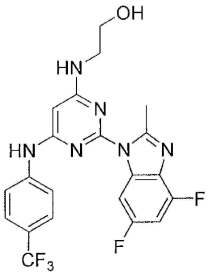


88

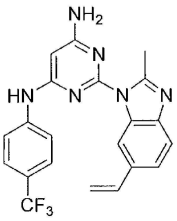
[0121]



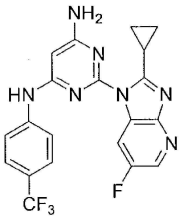
89



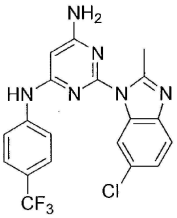
90



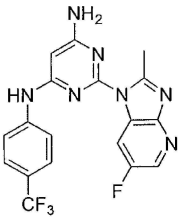
91



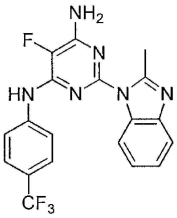
92



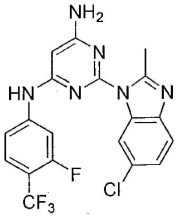
93



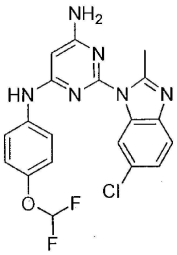
94



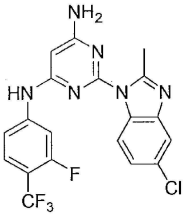
95



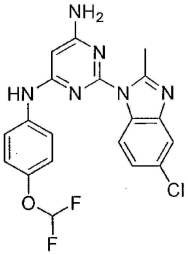
96



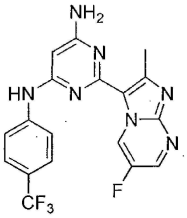
97



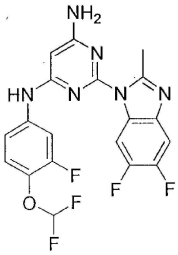
98



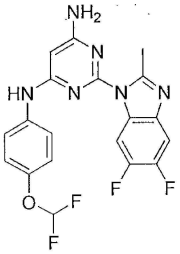
99



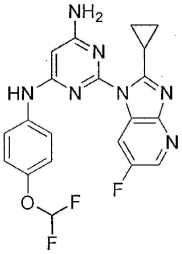
100



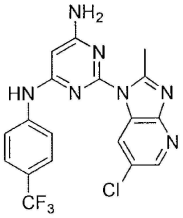
101



102

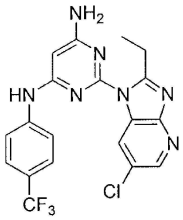


103

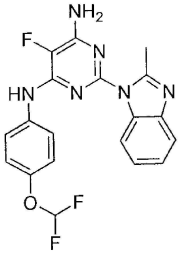


104

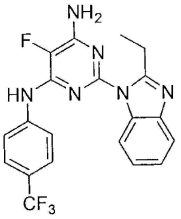
[0122]



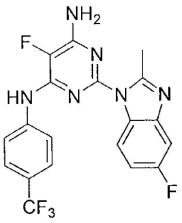
105



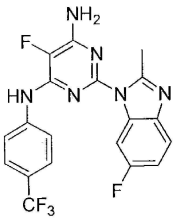
106



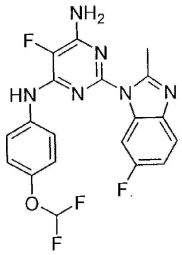
107



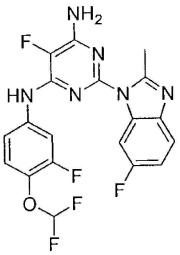
108



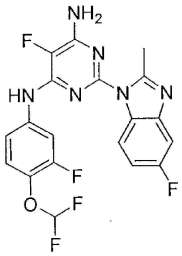
109



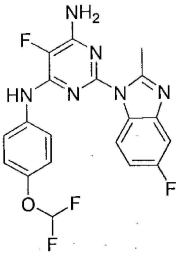
110



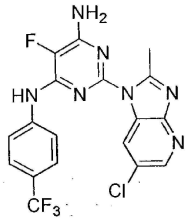
111



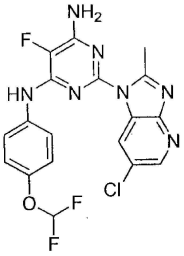
112



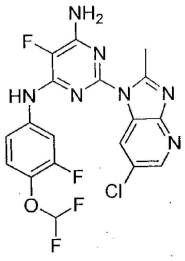
113



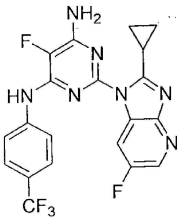
114



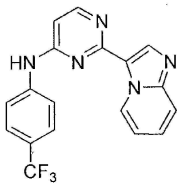
115



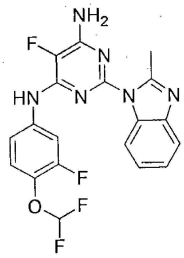
116



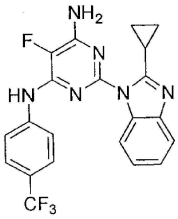
117



118

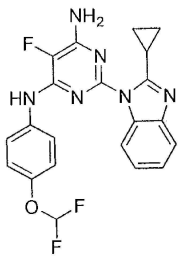


119

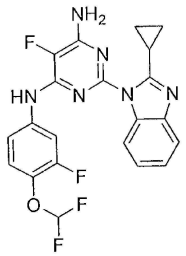


120

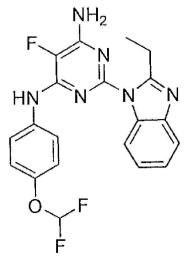
[0123]



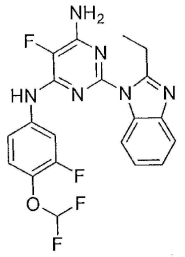
121



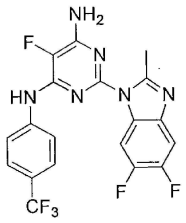
122



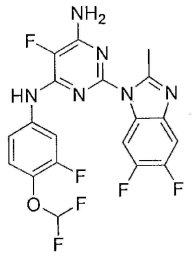
123



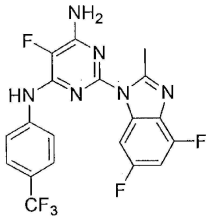
124



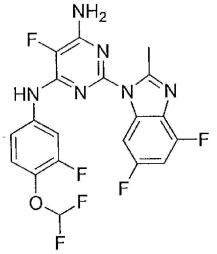
125



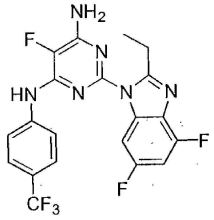
126



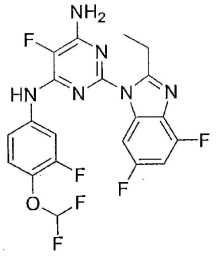
127



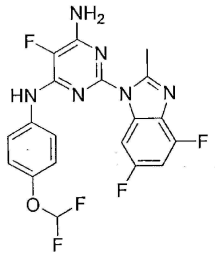
128



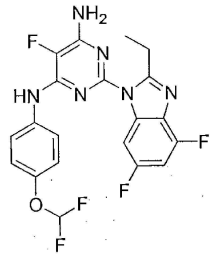
129



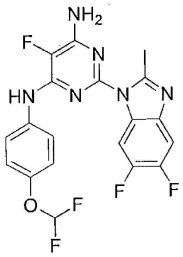
130



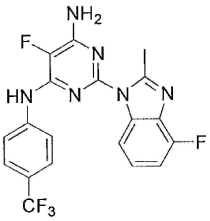
131



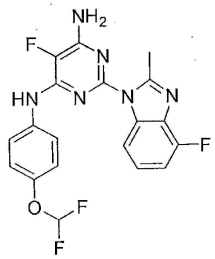
132



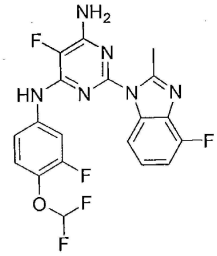
133



134

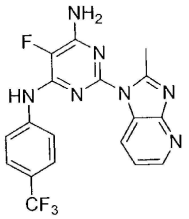


135

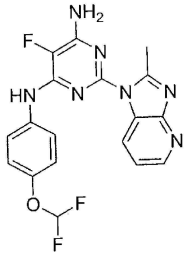


136

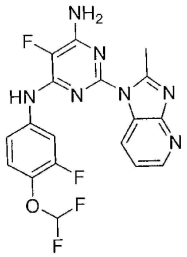
[0124]



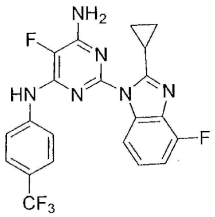
137



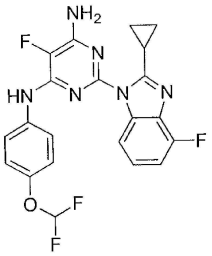
138



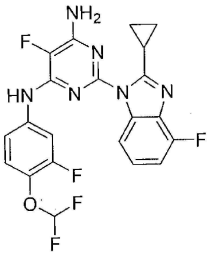
139



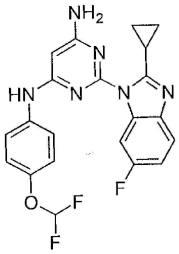
140



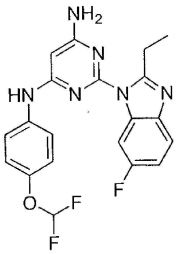
141



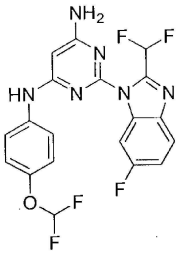
142



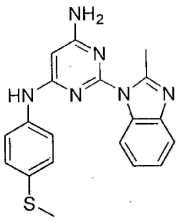
143



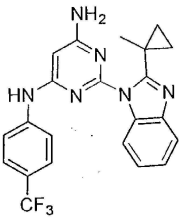
144



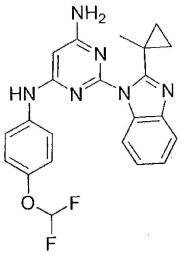
145



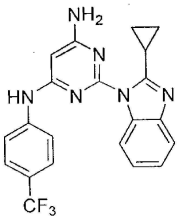
146



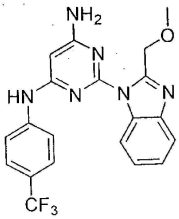
147



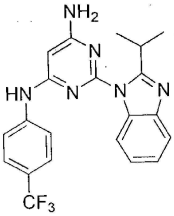
148



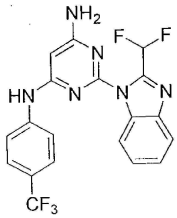
149



150

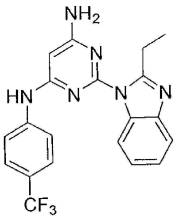


151

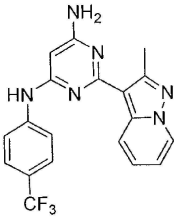


152

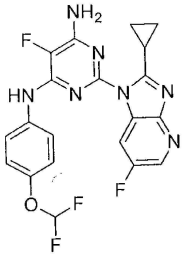
[0125]



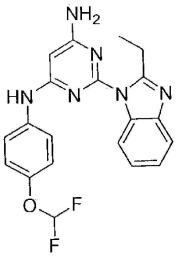
153



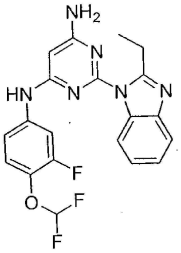
154



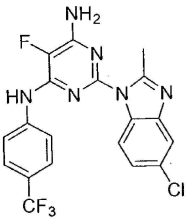
155



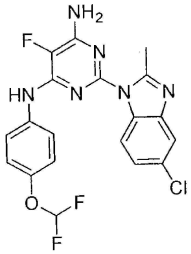
156



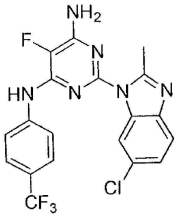
157



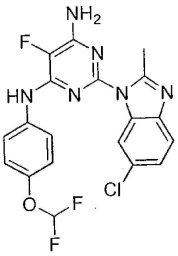
158



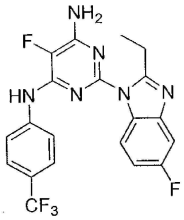
159



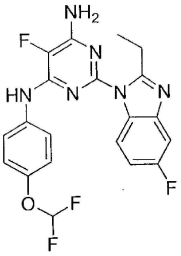
160



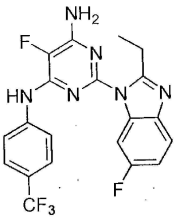
161



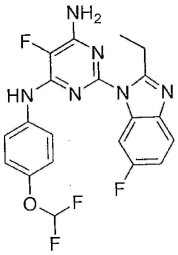
162



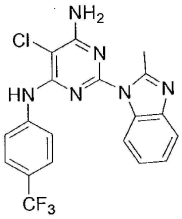
163



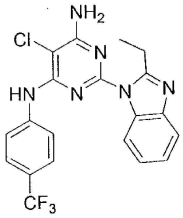
164



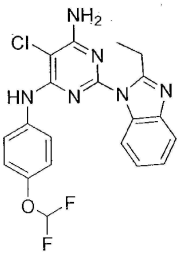
165



166

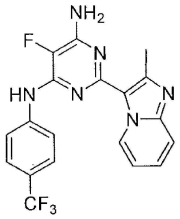


167

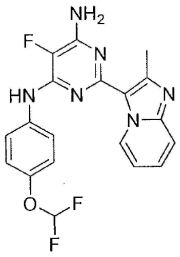


168

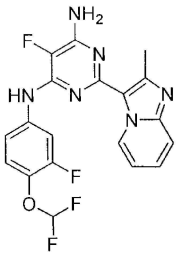
[0126]



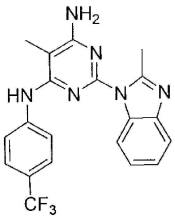
169



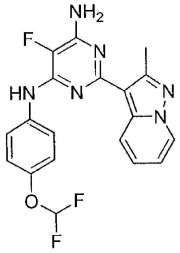
170



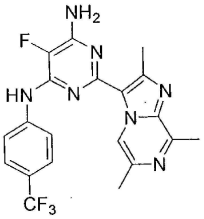
171



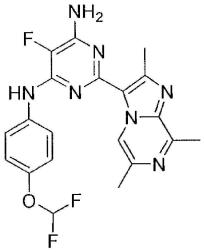
172



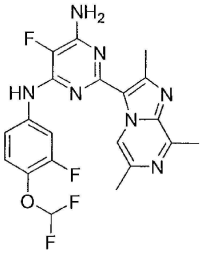
173



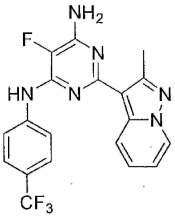
174



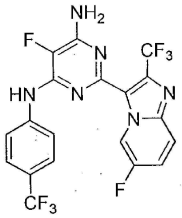
175



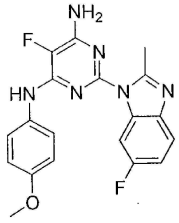
176



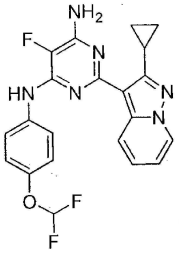
177



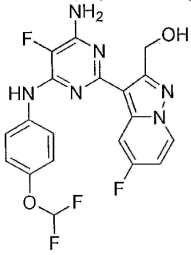
178



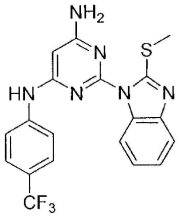
179



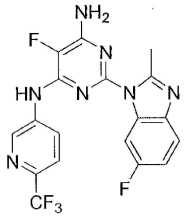
180



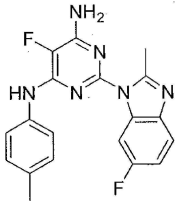
181



182

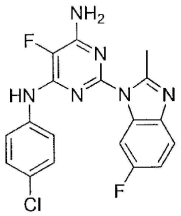


183

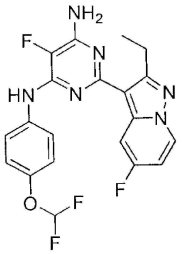


184

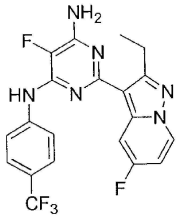
[0127]



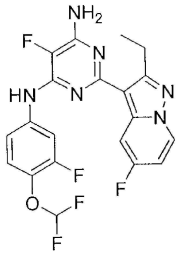
185



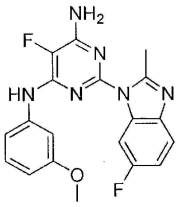
186



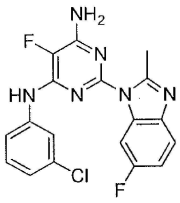
187



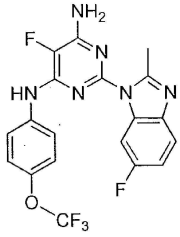
188



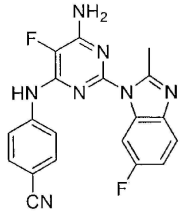
189



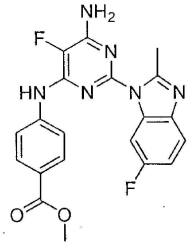
190



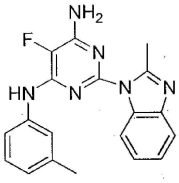
191



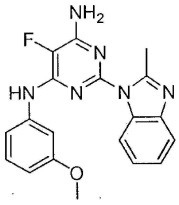
192



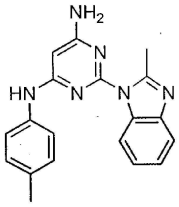
193



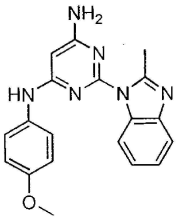
194



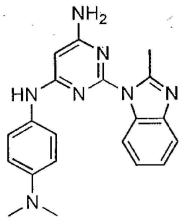
195



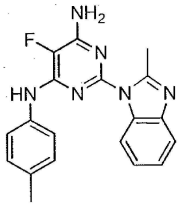
196



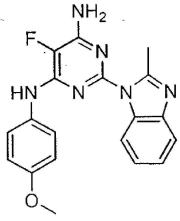
197



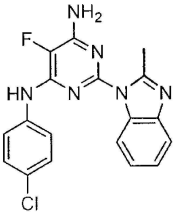
198



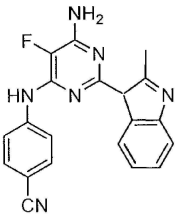
199



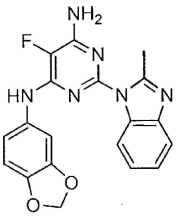
200



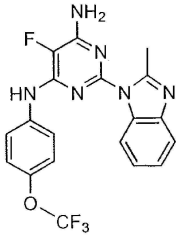
201



202

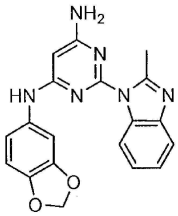


203

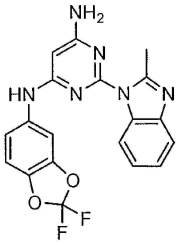


204

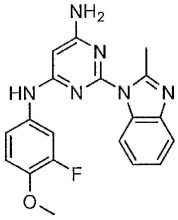
[0128]



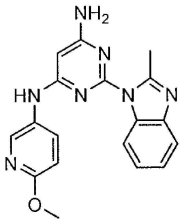
205



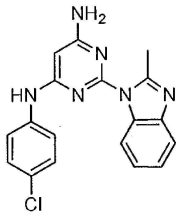
206



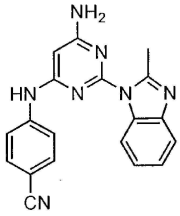
207



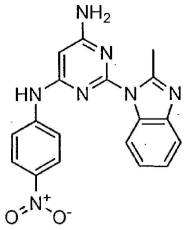
208



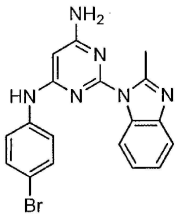
209



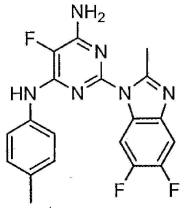
210



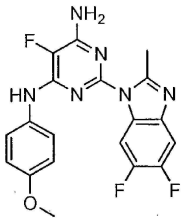
211



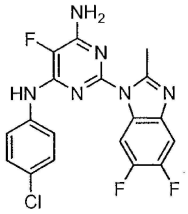
212



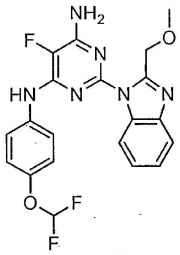
213



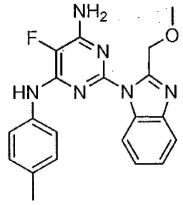
214



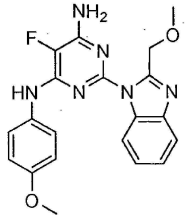
215



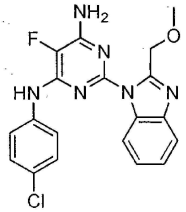
216



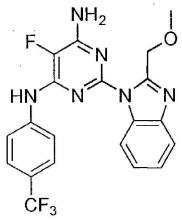
217



218

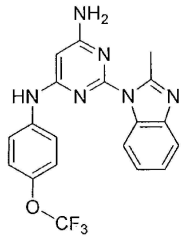


219

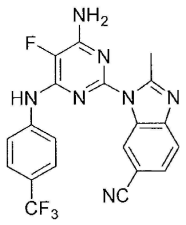


220

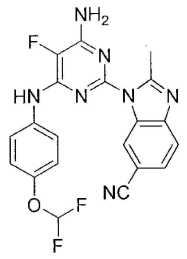
[0129]



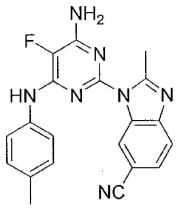
221



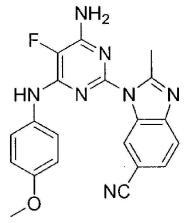
222



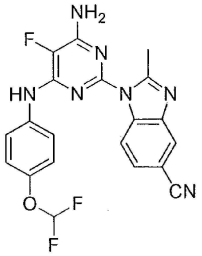
223



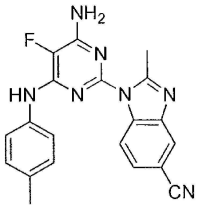
224



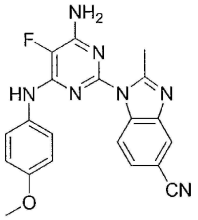
225



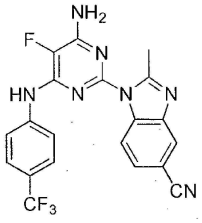
226



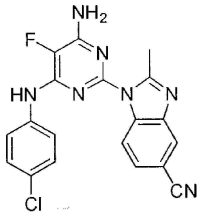
227



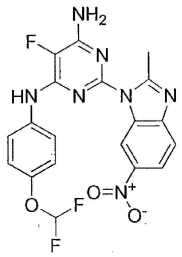
228



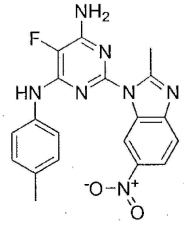
229



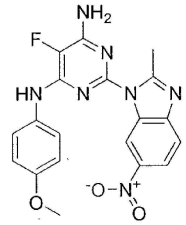
230



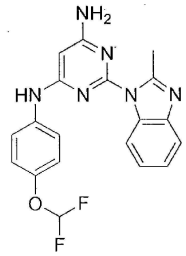
231



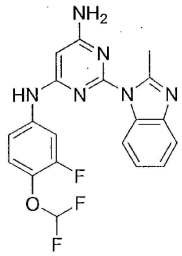
232



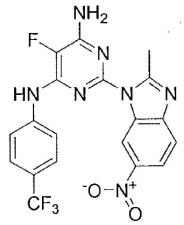
233



234

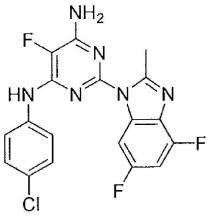


235

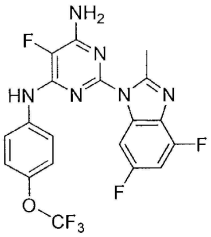


236

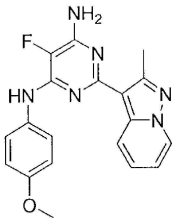
[0130]



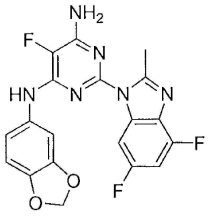
237



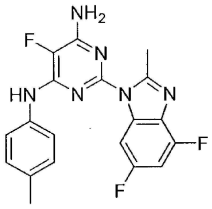
238



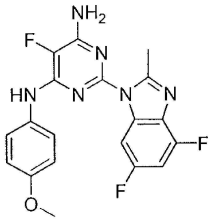
239



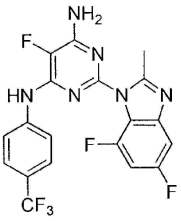
240



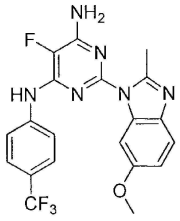
241



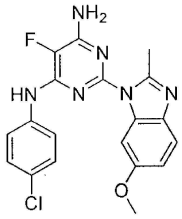
242



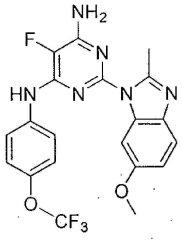
243



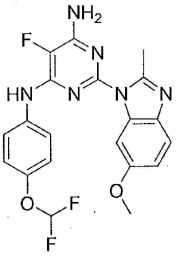
244



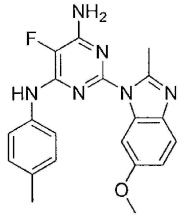
245



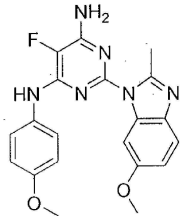
246



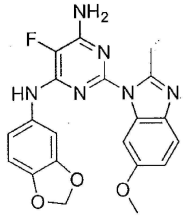
247



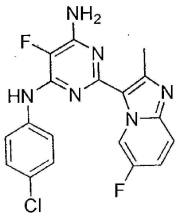
248



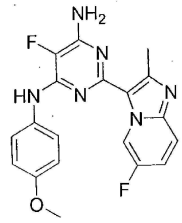
249



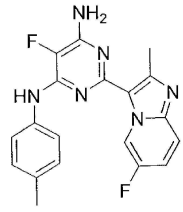
250



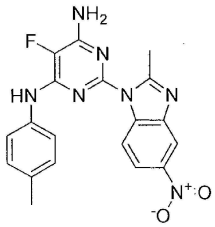
251



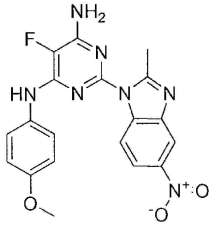
252



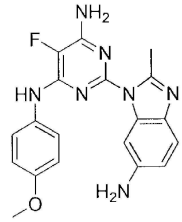
253



254

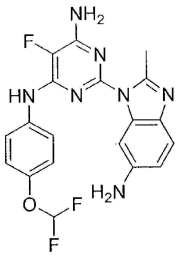


255

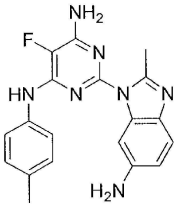


256

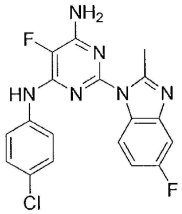
[0131]



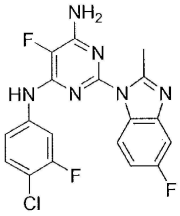
257



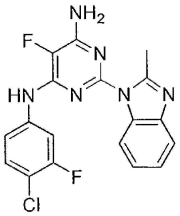
258



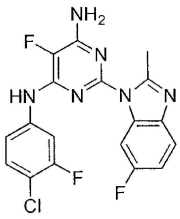
259



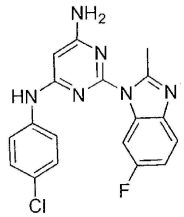
260



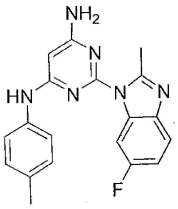
261



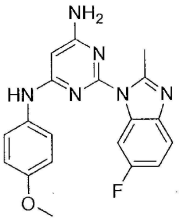
262



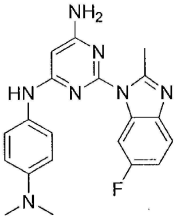
263



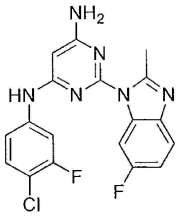
264



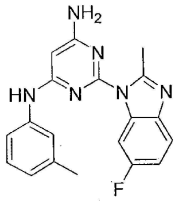
265



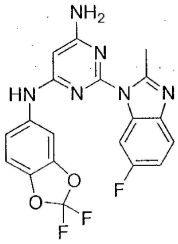
266



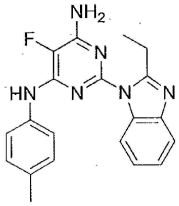
267



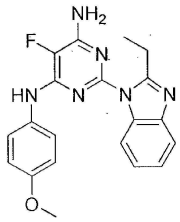
268



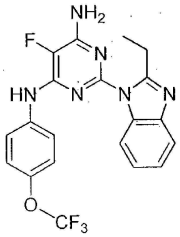
269



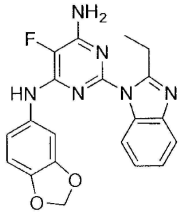
270



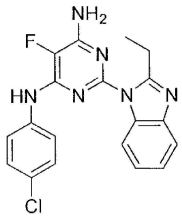
271



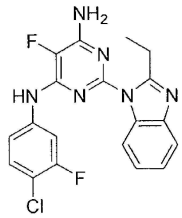
272



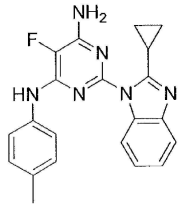
273



274



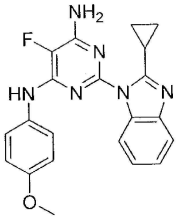
275



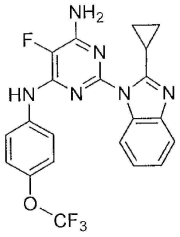
276

[0132]

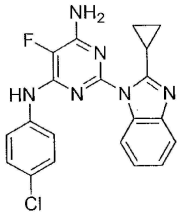
[0133]



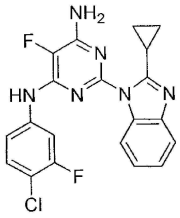
277



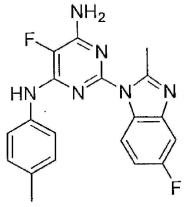
278



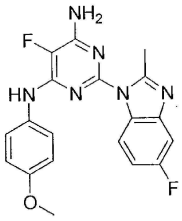
279



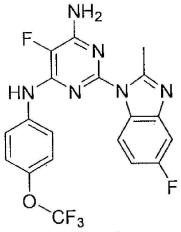
280



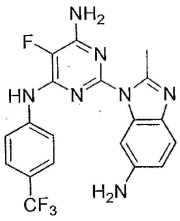
281



282



283, 및



284;

[0134] 상기 식에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접 화합물, 다형체, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택된다.

[0135] 또 다른 구현예는 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함한다:

[0136]

Cpd	명칭
1	N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-아민
2	N-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민
3	2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민
4	N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민

5 N-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민

6 2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-페닐피리미딘-4-아민

7 2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

8 N-(4-클로로페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

9 N-(4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

10 N-(4-브로모페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

11 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

12 N-(4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

13 2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

14 2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4-아민

15 N-(4-브로모페닐)-2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

16 2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4-아민

17 N-(4-클로로페닐)-2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

18 2-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

19 N-(4-브로모페닐)-2-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

20 N-(4-메틸페닐)-2-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

21 2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4-아민

22 2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민

[0137] 23 2-[5-클로로-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민

24 2-[5-클로로-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일]-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4-아민

25 N-(4-브로모페닐)-2-[5-클로로-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일]피리미딘-4-아민

26 N-(4-브로모페닐)-2-(6-플루오로-2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민

27 2-(6-플루오로-2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4-아민

28 N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

29 N-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

30 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

31 N^2,N^2-다이메틸-N^5-{2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-일}피리딘-2,5-다이아민

32 2-[6-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

33 2-[6-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민

34 N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

35 N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

36 N-(3-클로로-4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

37 N-(4-에톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

38 N-[4-(프로판-2-일)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

39 N-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

40 N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-아민

41 2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

42 N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4-아민

43 5-플루오로-N-(4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

[0138]

44 5-클로로-N-(4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

45 N-(4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]피리미딘-4-아민

46 2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

47 N-(4-클로로페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]피리미딘-4-아민

48 2-[6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

49 2-[6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4-아민

50 N-(4-메톡시페닐)-2-[6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

51 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

52 2-{[6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}에탄올

53 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]피리미딘-4-아민

54 2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

55 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

56 N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

57 2-{[2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]아미노}에탄올

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

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

60 N-(4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민

61 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-아민

[0139]

62 N-(4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]피리미딘-4-아민

63 2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

64 2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

65 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민

66 2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

67 N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민

68 2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

69 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

71 2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

73 2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

74 2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

75 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-4,6-다이아민

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

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

78 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-4,6-다이아민

79 N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

[0140]

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

81 2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

82 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

83 2-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

84 [3-(4-아미노-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]메탄올

85 2-(6-브로모-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

86 2-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

87 2-(6-에틸-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

88 2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

89 2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

90 2-{[2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]아미노}에탄올

91 2-(6-에테닐-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

92 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

93 2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

94 2-(6-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

95 5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

96 2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

97 2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

[0141]

98 2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

99 2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

100 2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

101 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

103 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

104 2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

105 2-(6-클로로-2-에틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

106 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

107 2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

108 5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

109 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

110 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

111 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

112 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

113 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

114 2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

[0142] **115** 2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

116 2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

117 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

118 2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민

119 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

120 2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

121 2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

122 2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

123 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

124 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

125 2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

126 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

127 2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

128 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

129 2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

130 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

131 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

132 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

133 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

[0143] 134 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

135 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

136 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

137 5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

138 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

139 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

140 2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

141 2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

142 2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

143 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

144 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

145 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

146 2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(메틸설파닐)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

147 2-[2-(1-메틸사이클로프로필)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

148 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(1-메틸사이클로프로필)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

149 2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

150 2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

151 2-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

152 2-[2-(다이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

153 2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

[0144]

154 2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

155 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

156 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

158 2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

159 2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

160 2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

161 2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

162 2-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

163 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

164 2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

165 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

166 5-클로로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

167 5-클로로-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

168 5-클로로-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

169 5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

170 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

[0145] 171 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

172 5-메틸-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

173 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

174 5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

175 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

176 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

177 5-플루오로-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

178 5-플루오로-2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

179 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

180 2-(2-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

181 [3-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일]메탄올

182 2-[2-(메틸설파닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

183 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민

184 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

185 N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

186 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

187 2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

188 N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

189 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

[0146]

190 N-(3-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

191 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

192 4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴

193 메틸 4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조에이트

194 5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

195 5-플루오로-N-(3-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

196 2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

197 N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

198 N-[4-(다이메틸아미노)페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

199 5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

200 5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

201 N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

202 4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴

203 N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

204 5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

205 N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

206 N-(2,2-다이플루오로-1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

207 N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

208 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

209 N-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

210 4-{[6-아미노-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴

[0147]

211 2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-니트로페닐)피리미딘-4,6-다이아민

212 N-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

213 2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

214 2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

215 N-(4-클로로페닐)-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

216 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

217 5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

218 5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

219 N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민

220 5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

221 2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

222 1-(4-아미노-5-플루오로-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴

223 1-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴

224 1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메틸페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴

225 1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴

226 1-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

227 1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메틸페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

228 1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

229 1-(4-아미노-5-플루오로-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

[0148]

230 1-{4-아미노-6-[(4-클로로페닐)아미노]-5-플루오로피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴

231 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

232 5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

233 5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

234 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

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

236 5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

237 N-(4-클로로페닐)-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

238 2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

239 5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

240 N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

241 2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

242 2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

243 2-(5,7-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

244 5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

245 N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

246 5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

247 N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

[0149]

248 5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

249 5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

250 N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

251 N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민

252 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

253 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

254 5-플루오로-2-(2-메틸-5-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

255 5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-5-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

256 2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

257 2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

258 2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

259 N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

260 N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

261 N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

262 N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

263 N-(4-클로로페닐)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

264 2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

265 2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

[0150]

266 N-[4-(다이메틸아미노)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

267 N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

268 2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

269 N-(2,2-다이플루오로-1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민

270 2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

271 2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

272 2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

273 N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

274 N-(4-클로로페닐)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

275 N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

276 2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

277 2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

278 2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민

279 N-(4-클로로페닐)-2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

280 N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민

281 5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민

282 5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민

[0151] **283** 5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민, 및

[0152] **284** 2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민;

[0153] 상기에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접 화합물, 다형체, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택된다.

[0154] <u>용어</u>

[0155] 상기에서 기술되고 본 명세서 전체에서 사용되는 화합물 용어들은, 다르게 명시되어 있지 않은 한, 당해 기술 분야의 당업자는 아래 표시된 의미를 가지는 것으로 이해할 것이다.

[0156] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬"은 일반적으로 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소수 1-8의 포화된 탄화수소 라디칼이며, 비제한적인 예로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등이 있다. 일부 구현예에서, C_{1-8}알킬은 C_{1-6}알킬, C_{1-4}알킬 등을 포함한다. C_{1-8}알킬 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0157] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소수 1-8의 부분적으로 불포화된 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로는 에테닐, 알릴, 프로페닐 등이 있다. 일부 구현예에서, C_{2-8}알케닐은 C_{2-6}알케닐, C_{2-4}알케닐 등을 포함한다. C_{2-8}알케닐 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0158] 본원에서, 용어 "C_{2-8}알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소수 2-8의 부분적으로 불포화된 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 에티닐, 프로피닐 등이 있다. 일부 구현예에서, C_{2-8}알키닐은 C_{2-6}알키닐, C_{2-4}알키닐 등을 포함한다. C_{2-8}알키닐 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0159] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시"는 식: -O-C_{1-8}알킬의 직쇄 또는 분지쇄 구조의 탄소수 1-8의 포화된 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시 등이 있다. 일부 구현예에서, C_{1-8}알콕시는 C_{1-6}알콕시, C_{1-4}알콕시 등을 포함한다. C_{1-8}알콕시 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0160] 본원에서, 용어 "C_{3-14}사이클로알킬"은 포화된 단환식, 이환식 또는 다환식의 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1H-인다닐, 인데닐, 2,3-다이하이드로-1H-인데닐, 테트라하이드로-나프탈레닐 등이 있다. 일부 구현예에서, C_{3-14}사이클로알킬은 C_{3-8}사이클로알킬, C_{5-8}사이클로알킬, C_{3-10}사이클로알킬 등을 포함한다. C_{3-14}사이클로알킬 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0161] 본원에서, 용어 "아릴"은 단환식, 이환식 또는 다환식의 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로 페닐, 나프틸 (나프탈레닐이라고도 지칭됨), 안트라세닐, 플루오레닐, 아줄레닐, 페난트레닐 등을 포함한다. 아릴 라디칼은 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 선택적으로 치환될 수 있다.

[0162] 본원에서, 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 탄소 원자 고리 구성원이 구조적인 안정성이 허용되는 경우 O, S 또는 N 원자와 같은 하나 이상의 이종원자로 치환된, 단환식, 이환식 또는 다환식의 방향족 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 푸라닐, 티에닐(또는 티오페닐), 피롤릴, 피라졸릴 (1H-피라졸릴이라고도 지칭됨), 이미다졸릴 (1H-이미다졸릴이라고도 지칭됨), 이속사졸릴 (1,2-옥사졸릴이라고도 지칭됨), 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피라닐, 티오피라닐, 피리디닐, 피리미디닐 (피리딜이라고도 지칭됨), 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 인돌릴 (1H-인돌릴이라고도 지칭됨), 아자인돌릴, 인다졸릴 (2H-인다졸릴이라고도 지칭됨), 아자인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴 (1H-벤즈이미다졸릴이라고도 지칭됨), 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-c]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 7H-퓨리닐, 9H-퓨리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 아크리디닐 등과 이의 관련된 호모로그(homolog) 및 레지오이성질체(regioisomer)가 있다. 헤테로아릴 라디칼은 이용가능한 원자가가 허용가능한 경우 탄소 또는 질소 원자 고리 구성원 상에서 선택적으로 치환될 수 있다.

[0163] 본원에서, 용어 "헤테로사이클릴"은 하나 이상의 탄소 원자 구리 구성원이 구조적인 안정성이 허용되는 경우 O, S 또는 N 원자와 같은 이종원자로 치환된, 포화 또는 부분적으로 불포화된 단환식, 이환식 또는 다환식 탄소 원자 고리 구조 라디칼을 지칭하며, 비제한적인 예로, 옥시라닐, 옥세타닐, 아제티디닐, 다이하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 다이하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 다이하이드로피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 다이하이드로이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 트리아졸리닐, 트리아졸리디닐, 옥사디아졸리닐, 옥사디아졸리디닐, 티아디아졸리닐, 티아디아졸리디닐, 테트라졸리닐, 테트라졸리디닐, 1,3-다이옥솔라닐, 다이하이드로-2H-피라닐, 테트라하이드로-2H-피라닐, 다이하이드로-피리디닐, 테트라하이드로-피리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 헥사하이드로-피리디닐, 다이하이드로-피리미디닐, 테트라하이드로-피리미디닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐, 다이하이드로-피라지닐, 테트라하이드로-피라지닐, 다이하이드로-피리다지닐, 테트라하이드로-피리다지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 다이하이드로-트리아지닐, 테트라하이드로-트리아지닐, 헥사하이드로-트리아지닐,

1,4-다이아제파닐, 다이하이드로-인돌릴, 인돌리닐, 테트라하이드로-인돌릴, 다이하이드로-인다졸릴, 테트라하이드로-인다졸릴, 다이하이드로-이소인돌릴, 다이하이드로-벤조푸라닐, 테트라하이드로-벤조푸라닐, 다이하이드로-벤조티에닐, 테트라하이드로-벤조티에닐, 다이하이드로-벤조이미다졸릴, 테트라하이드로-벤조이미다졸릴, 다이하이드로-벤조옥사졸릴, 테트라하이드로-벤조옥사졸릴, 다이하이드로-벤조옥사지닐, 테트라하이드로-벤조옥사지닐, 벤조[1,3]다이옥솔릴 (1,3-벤조다이옥솔릴이라고도 지칭됨), 벤조[1,4]다이옥사닐 (1,4-벤조다이옥사닐 또는 2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥시닐이라고도 지칭됨), 벤조[1,4]다이옥시닐 (1,4-벤조다이옥시닐이라고도 지칭됨), 4,5,6,7-테트라하이드로-2H-인다졸릴, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 다이하이드로-퓨리닐, 테트라하이드로-퓨리닐, 다이하이드로-퀴놀리닐, 테트라하이드로-퀴놀리닐, 다이하이드로-이소퀴놀리닐, 테트라하이드로-이소퀴놀리닐, 다이하이드로-퀴나졸리닐, 테트라하이드로-퀴나졸리닐, 다이하이드로-퀴녹살리닐, 테트라하이드로-퀴녹살리닐 등과 이의 관련된 호모로그가 있다. 헤테로사이클릴 라디칼은 이용가능한 원자가가 허용가능한 경우 탄소 또는 질소 원자 고리 구성원 상에서 선택적으로 치환될 수 있다.

[0164] 본원에서, 용어 "$B(OR_8)_2$"는, R_8이 수소인 경우 식 -B[(-OH)(-OH)]; 또는 R_8이 독립적으로 수소 또는 C_{1-8}알킬인 경우 식 -B[(-OH)(-O-C_{1-8}알킬)]; 또는 R_8이 C_{1-8}알킬인 경우 식 -B[(-O-C_{1-8}알킬)(-O-C_{1-8}알킬)]의 라디칼을 지칭한다.

[0165] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0166] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0167] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알케닐"은 식 -C_{2-8}알케닐-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0168] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-C_{2-8}알키닐"은 식 -C_{2-8}알키닐-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0169] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-카르보닐"은 식 -C(O)-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0170] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-카르보닐-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-C(O)-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0171] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노"는 식 -NH-C(O)-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0172] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-카르보닐-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C(O)-O-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0173] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알콕시-이미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬(=N-O-C_{1-8}알킬)의 라디칼을 지칭한다.

[0174] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0175] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노"는 식 -N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0176] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0177] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0178] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0179] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0180] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐"은 식 -C(O)-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0181] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐"은 식 -C(O)-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0182] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-카르보닐-아미노"는 식 -NH-C(O)-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0183] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-카르보닐-아미노"는 식 -NH-C(O)-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0184] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-설포닐"은 식 -SO_2-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0185] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-설포닐"은 식 -SO_2-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0186] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-아미노-설포닐-아미노"는 식 -NH-SO_2-NH-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0187] 본원에서, 용어 "(C_{1-8}알킬)$_2$-아미노-설포닐-아미노"는 식 -NH-SO_2-N(C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0188] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-카르보닐"은 식 -C(O)-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0189] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노"는 식 -NH-C(O)-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0190] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-카르보닐-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C(O)-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0191] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시"는 식 -O-C(O)-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0192] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-카르보닐-옥시-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-O-C(O)-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0193] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-설포닐"은 식 -SO_2-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0194] 본원에서, 용어 "C_{1-8}알킬-티오"는 식 -S-C_{1-8}알킬의 라디칼을 지칭한다.

[0195] 본원에서, 용어 "아미노"는 식 -NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0196] 본원에서, 용어 "아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0197] 본원에서, 용어 "아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0198] 본원에서, 용어 "아미노-카르보닐"은 식 -C(O)-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0199] 본원에서, 용어 "아미노-카르보닐-아미노"는 식 -NH-C(O)-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0200] 본원에서, 용어 "아미노-설포닐"은 식 -SO_2-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0201] 본원에서, 용어 "아미노-설포닐-아미노"는 식 -NH-SO_2-NH_2의 라디칼을 지칭한다.

[0202] 본원에서, 용어 "아릴-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0203] 본원에서, 용어 "아릴-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0204] 본원에서, 용어 "아릴-아미노"는 식 -NH-아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0205] 본원에서, 용어 "카르복실"은 식 -COOH, -C(O)OH 또는 -CO_2H의 라디칼을 지칭한다.

[0206] 본원에서, 용어 "포르밀"은 식 -C(O)-H의 라디칼을 지칭한다.

[0207] 본원에서, 용어 "포르밀-옥실"은 식 -O-C(O)-H의 라디칼을 지칭한다.

[0208] 본원에서, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도(iodo) 등의 할로겐 원자 라디칼을 지칭한다.

[0209] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알콕시"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -O-C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 할로-C_{1-8}알콕시는 할로-C_{1-6}알콕시, 할로-C_{1-4}알콕시 등을 포함한다.

[0210] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알콕시-카르보닐"은 식 -C(O)-O-C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.

[0211] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알킬"은, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 할로겐 원자로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭한다다. 일부 구현예에서, 할로-C_{1-8}알킬로는 할로-C_{1-6}알킬, 할로-C_{1-4}알킬 등을 포함한다.

[0212] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알킬-카르보닐"은 식 -C(O)-C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.

[0213] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알킬-설포닐"은 식 -SO_2-C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.

[0214] 본원에서, 용어 "할로-C_{1-8}알킬-티오"는 식 -S-C_{1-8}알킬-할로의 라디칼을 지칭한다.

[0215] 본원에서, 용어 "헤테로아릴-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-헤테로아릴의 라디칼을 지칭한다.

[0216] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알콕시"는, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -O-C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0217] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알킬"은, C_{1-8}알킬이 이용가능한 원자가에 의해 허용되는 경우 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 일부 또는 전부 치환될 수 있는, 식 -C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0218] 본원에서, 용어 "하이드록실-아미노"는 식 -NH-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0219] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

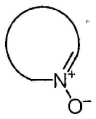
[0220] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

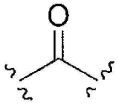
[0221] 본원에서, 용어 "하이드록실-C_{1-8}알킬-아미노-C_{1-8}알킬-아미노"는 식 -NH-C_{1-8}알킬-NH-C_{1-8}알킬-OH의 라디칼을 지칭한다.

[0222] 본원에서, 용어 "하이드록실-이미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬(=N-OH)의 라디칼을 지칭한다.

[0223] 본원에서, 용어 "이미노"는 식 =NH의 라디칼을 지칭한다.

[0224] 본원에서, 용어 "이미노-C_{1-8}알킬"은 식 -C_{1-8}알킬(=NH)의 라디칼을 지칭한다.

[0225] 본원에서, 용어 "N-옥사이드"는 식  의 모이어티를 지칭한다.

[0226] 본원에서, 용어 "옥소"는 식  의 모이어티를 지칭한다.

[0227] 본원에서, 용어 "P(O)(R_7)$_2$-아미노"는, R_7이 독립적으로 하이드록실 및 (C_{1-8}알콕시)$_n$ (여기서, n은 1임)인 경우 식 -NH-P(O)(-O-C_{1-8}알킬)(OH)의 라디칼; 또는 R_7이 하이드록실인 경우 -NH-P(O)(OH)$_2$; 또는 R_7이 (C_{1-8}알콕시)$_n$ (여기서, n은 1임)인 경우 -NH-P(O)(-O-C_{1-8}알킬)$_2$의 라디칼을 지칭한다.

[0228] 본원에서, 용어 "치환기"는 지정된 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환하는, 지정된 원자 위치에서 치환되는 코어 분자의 원자 상에서의 위치 변수 (positional variable)를 의미하나, 단, 결합 원자는 이용가능한 원자가 또는 공유(shared) 원자가를 초과하지 않으며, 치환의 결과로 안정적인 화합물이 형성된다. 따라서, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합으로 안정적인 화합물이 형성되는 경우에는 허용가능하다. 임의의 탄소 원자 뿐만 아니라, 본원에 기술되거나 나타낸 바와 같이 불충분한 것으로 보이는 원자가를 가지는 헤테로원자는, 기술되거나 확인되는 원자가를 충족시키는 충분한 수의 수소 원자(들)를 가지는 것으로 간주되는 것을 유념하여야 한다.

[0229] 본원에서, 용어 "등"은, 본원에 제시된 화학적 용어들에 대한 정의와 관련하여, 당해 기술 분야의 당업자가 예측할 수 있는 화학 구조들에서의 변형이, 비제한적인 예로, 이성질체 (체인, 분지 또는 위치 구조성 이성질체), 고리 시스템의 수화 (단환식, 이환식 또는 다환식 고리 구조체의 포화 또는 부분 불포화 포함) 및 안정한 화합물을 형성시키는 이용가능한 원자가로 허용가능한 기외 모든 변형을 포함하는 것을 의미한다.

[0230] 본 발명에서, 식 (I)의 화합물에 대한 하나 이상의 치환 변수가 식 (I)의 화합물에 통합된 작용기들을 포괄하는

경우, 언급된 화합물내 임의의 위치에서 나타나는 각각의 작용기들은 독립적으로 선택될 수 있으며, 적절하게는 독립적으로 및/또는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0231] 본원에서, 용어 "독립적으로 선택된다," 또는 "각각 선택된다"는, 코어 분자의 구조에 2회 이상 부착될 수 있는 치환기 리스트에서 작용기 변수를 지칭하며, 치환 패턴은 각각의 경우에 임의의 다른 경우에서의 패턴과는 독립적이다. 아울러, 본 발명의 화합물에 대한 코어 구조에서의, 일반적인 치환기 변수의 사용은, 일반적인 치환기를 특정 종류에 속하는 치환기 종들로 치환하는 것을 포함하는 것으로 이해되며, 예컨대 아릴은 페닐 또는 나프탈레닐 등으로 치환될 수 있으며, 제조되는 화합물은 본원에 기술된 화합물의 범위에 포함되는 것으로 이해된다.

[0232] 본원에서, 용어 "선택적으로 치환된"은 지정된 치환기 변수, 기, 라디칼 또는 모이어티가 속(genus)의 범위를 나타내며, 코어 분자의 지정된 부착 원자에서 하나 이상의 수소 원자를 치환하는 데 필요한 것으로 독립적으로 선택될 수 있음을 의미한다.

[0233] 본원에서, 용어 "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는, 반응 혼합물 및 이의 포뮬레이션으로부터 사용가능한 순도로 유용한 치료 제제를 분리하는데 충분히 견고한 화합물을 의미한다.

[0234] 본원에서 사용되는 화합물 명칭은 ACD Labs의 ACD Labs Index Name 소프트웨어, 및/또는 CambridgeSoft의 ChemDraw Ultra 소프트웨어를 이용하여 입수하였다. 본원에 언급된 화합물 명칭이 도시된 구조와 모순되는 경우, 도시된 구조가 의도한 화합물을 규정하기 위해 사용되는 명칭을 대신할 것이다.

[0235] <u>화합물 형태</u>

[0236] 본원에서, 용어 "식 (Ia)의 화합물," "식 (II)의 화합물," "식(IIa)의 화합물," "식(III)의 화합물," "식(IIIa)의 화합물," "식 (IV)의 화합물" 또는 "식 (IVa)의 화합물"은, 상기에 정의된 바와 같이, 식 (I)의 화합물의 아속(sub-genus) 또는 이의 형태를 지칭한다. 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 다양한 아속을 반복 기술하기보다는, 용어 "식 (I)의 화합물(들) 또는 이의 형태"를 이용하여 식 (Ia)의 화합물 또는 이의 형태, 식 (II)의 화합물 또는 이의 형태, 식(IIa)의 화합물 또는 이의 형태, 식(III)의 화합물 또는 이의 형태, 식 (IIIa)의 화합물 또는 이의 형태, 식 (IV)의 화합물 또는 이의 형태, 또는 식 (IVa)의 화합물 또는 이의 형태를 개별적으로 또는 함께 포괄하여 지칭한다. 즉, "식 (I)의 화합물"에 대한 구현예와 언급은 식 (Ia)의 화합물, 식 (II)의 화합물, 식(IIa)의 화합물, 식(III)의 화합물, 식 (IIIa)의 화합물, 식 (IV)의 화합물, 또는 식 (IVa)의 화합물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0237] 본원에서, 용어 "형태(form)"는 이의 유리 산, 유리 염기, 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 포접 화합물, 다형체, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택되는 식 (I)의 화합물을 의미한다.

[0238] 본원의 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 염, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택된다.

[0239] 본원의 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리 산, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택된다.

[0240] 본원의 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리 염기, 동위이성질체, 입체이성질체, 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 호변이성질체로부터 선택된다.

[0241] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 유리 산, 유리 염기 또는 염이다.

[0242] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 동위이성질체이다.

[0243] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 이의 입체이성체, 라세메이트, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다.

[0244] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 호변이성질체이다.

[0245] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물의 형태는 약제학적으로 허용가능한 형태이다.

[0246] 본원에 기술된 소정의 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 사용하기 위해 분리된 것이다.

[0247] 본원에서, 용어 "분리된(isolated)"은, 본원에 기술되거나 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 분리, 단리(separation) 또는 정제 공정 또는 공정들 (예를 들어, 크로마토그래피, 재결정화 등)에 따라, 합성 공정

(예를 들어, 반응 혼합물)으로, 천연 소스나 이의 조합으로부터 분리 및/또는 단리 및/또는 정제한 이후의, 본원에 언급되거나 당업자에게 잘 공지된 표준 분석 기법으로 특정화가 가능한 충분한 순도인, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 물리적 상태를 의미한다.

[0248] 본원에서, 용어 "보호된"은 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에서의 작용기가 화합물의 반응시 관능기의 부적절한 부반응을 방지하도록 변형된 형태인 것을 지칭한다. 적합한 보호기는 당해 기술 분야의 일반 당업자 뿐만 아니라 예컨대 T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2007), Wiley, New York 등의 표준 문헌을 참조하여 알 수 있을 것이다.

[0249] 또한, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 프로드럭 및 용매화물도 포함된다.

[0250] 본원에서, 용어 "프로드럭"은, 식 (I)의 화합물의 관능기가 생체내에서 변형되어 식 (I)의 활성 또는 보다 활성인 화합물 또는 이의 형태로 제조되는 형태 (예를 들어, 활성 또는 불활성 약물 전구체로서 작용함)임을 의미한다. 변형은 예컨대 혈액 및/또는 기타 장기 및 조직에서의 가수분해 및/또는 대사에 의해서와 같이, 다양한 대사(예를 들어, 대사성 및/또는 비-대사성 화학적 공정에 의해)에 의해 이루어질 수 있다. 프로드럭의 사용에 대한 논의는 V.J. Stella, et. al., "Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Progrugs: Challenges and Rewards," American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007에서 제공된다.

[0251] 일례로, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 카르복시산 작용기가 포함된 경우, 프로드럭은 산 기의 수소 원자를 알킬 등의 작용기로 치환함으로써 형성되는 에스테르를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 알코올 작용기가 포함된 경우, 프로드럭은 알코올기의 수소 원자를 알킬 또는 카르보닐옥시 등의 작용기로 치환함으로써 만들 수 있다. 다른 예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 아민 작용기가 포함된 경우, 프로드럭은 하나 이상의 아민 수소 원자를 알킬 또는 치환된 카르보닐 등의 작용기로 치환시켜 제조할 수 있다.

[0252] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 약제학적으로 허용가능한 프로드럭으로는, 하기의 기 중 하나 이상으로 치환된 화합물이 포함된다: 카르복실산 에스테르, 설포네이트 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스포네이트 에스테르 (예를 들어, 포스포르아미드산을 유도하는 데 사용되는 포스포르아미드산) 및 적절한 경우 알킬로 추가적으로 치환되는 모노-, 다이- 또는 트리포스페이트 에스테르. 본원에 기술되는 바와 같이, 당해 기술분야의 당업자는, 이러한 치환기들 중 하나 이상은 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 프로드럭으로서 제공하는 데 사용될 수 있음을 이해한다.

[0253] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도되는 염을 형성할 수 있다. 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 참조는, 달리 언급되지 않는 한, 이의 염에 대한 참조를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 이용되는 바와 같이, 용어 "염(들)"은 무기 산 및/또는 유기 산으로 형성된 산성 염, 뿐만 아니라 무기 염기 및/또는 유기 염기로 형성된 염기성 염을 지칭한다. 또한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 염이 비제한적인 예로 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 모이어티, 및 비제한적인 예로 카르복실산과 같은 산성 모이어티 둘 다 포함하는 경우, 쯔비터이온 ("내부(inner) 염")이 형성될 수 있으며 본원에 사용되는 용어 "염(들)"에 포함된다.

[0254] 다른 염들도 유용하지만, 본원에서, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(들)"은 생물학적 활성을 가지며 포유류에게 사용하기에 안전하며 효과적인, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 염 (즉, 무독성의, 생리학적으로 허용가능한)을 의미한다. 식 (I)의 화합물의 염은, 예컨대, 식 (I)의 화합물을 일정량, 예컨대 당량의 산 또는 염기와, 염을 석출시키는 매질 또는 수성 매질 등의 매질 중에서 반응시킨 다음, 동결건조시켜, 제조할 수 있다.

[0255] 약제학적으로 허용가능한 염은 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 존재하는 산성 기와 염기성 기의 하나 이상의 염들을 포함한다. 산 부가 염의 예로는, 비제한적인 예로, 아세테이트, 산 포스페이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 부티레이트, 클로라이드, 사이트레이트, 캄포레이트, 장뇌설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 젠티시네이트 (gentisinate), 글루코네이트, 글루카로네이트, 글루타메이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 다이하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 이소니코티네이트, 락테이트, 말리에이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 나이트레이트, 옥살레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 사카레이트 (saccharate), 살리실레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트 (토실레이트라고도 함), 트리플루오로아세테이트, 트리플루오로아세트산 염 등을 포함한다. 산 부가염에 대한 하나 이

상의 구현예로는, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 다이하이드로클로라이드, 트리하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 아세테이트, 다이아세테이트, 메탄설포네이트, 설페이트, 트리플루오로아세테이트, 트리플루오로아세트산 염 등이 포함된다. 보다 특정한 구현예로는, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 다이하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 메탄설포네이트, 설페이트, 트리플루오로아세테이트, 트리플루오로아세트산 염 등이 포함된다.

[0256] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 소정의 구현예에서, 화합물은 염 형태로서 분리되며, 이 화합물은 비제한적인 예로 "화합물:염 (A:B)"로서 표시되는 비율로 염과 공액되며, 여기서, "A" 및 "B"는 분리된 형태의 염에 대한 화합물의 당량을 나타낸다.

[0257] 추가적으로, 염기성의 약학적 화합물로부터 약제학적으로 이용가능한 염을 형성하는데 적합한 것으로 간주되는 산은, 예컨대, P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website)에 기술되어 있다. 이들 문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0258] 적합한 염기성 염으로는, 비제한적인 예로, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 아연 및 디에탄올아민 염들을 포함한다. 또한, 본원에 기술된 식 (I)의 특정 화합물 또는 이의 형태는, 비제한적인 예로, 디사이클로헥실아민, tert-부틸 아민 등의 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민)와, 및 비제한적인 예로, 아르기닌, 라이신 등의 다양한 아미노산과, 약제학적으로 허용가능한 염을 혈성할 수 있다. 염기성의 질소-함유 기들은 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 설페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아랄킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 등의 물질로 4급화될 수 있다.

[0259] 이러한 산 염 및 염기 염 모두 본원에 기술된 약제학적으로 허용가능한 염의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 아울러, 이러한 모든 산 염 및 염기 염은 본원에서 해당되는 화합물의 유리 형태와 등가로 간주된다.

[0260] 식 (I)의 화합물 및 이의 형태는 호변이성질체 형태로도 존재할 수 있다. 이러한 호변이성질체 형태들 모두 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위 안에 포함되는 것으로 의도된다.

[0261] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 비대칭 또는 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본원은 식 (I)의 화합물의 모든 입체이성질체 형태들 뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세믹 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0262] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하나 이상의 키랄 센터를 포함할 수 있으며, 이로써 라세믹 혼합물 (*R/S*) 또는 실질적으로 순수한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 또한, 화합물은 (하나의 키랄 센터가 존재하는 경우) 실질적으로 순수한 (*R*) 또는 (들) 거울상이성질체로서 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 (들) 이성질체이며, 이는 오직 (들) 이성질체만을 실질적으로 포함하는 거울상이성질체 측면에서 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 (*R*) 이성질체이고, 이는 (*R*) 이성질체만을 실질적으로 포함하는 거울상이성질체 측면에서 순수한 조성물로서 존재할 수 있다. 당해 기술 분야의 당업자가 인지하는 바와 같이, 하나 이상의 키랄 센터가 존재한다면, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 IUPAC 명명 권고안에 의해 피정되는 바와 같이, (*R,R*), (*R,S*), (*S,R*) 또는 (*S,S*) 이성질체로도 존재할 수 있다.

[0263] 본원에서, 용어 "실질적으로 순수한"은, 실질적으로 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 또는 100% 수준의 단일 이성질체로 구성된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 지칭한다.

[0264] 본원의 일 측면에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%의 함량으로 존재하는 실질적으로 순수한 (들) 거울상이성질체이다.

[0265] 본원의 일 측면에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 90% 이상, 92% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%의 함량으로 존재하는 실질적으로 순수한 (*R*) 거울상이성질체이다.

[0266] 본원에서, 용어 "라세메이트"는 "거울상이성질체 측면에서 순수"하지 않은 이성질체 형태들의 임의의 혼합물을

지칭하며, 그 예로는 약 50/50, 약 60/40, 약 70/30, 약 80/20, 약 85/15 또는 약 90/10의 비율의 혼합물이 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0267] 또한, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체를 포괄한다. 예를 들어, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 이중 결합 또는 융합된 고리가 포함되어 있다면, 시스- 및 트랜스-형태들 둘다, 그리고 이의 혼합은 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위에 포함된다.

[0268] 부분입체이성질체 혼합물은, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화 (fractional crystallization)에 의해 서와 같이, 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 방법들을 통해, 이의 물리 화학적 차이를 기반으로, 이의 개별 부분입체이성질체들로 분리시킬 수 있다. 거울상이성질체들은 키랄 HPLC 컬럼을 사용하거나 또는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 그외 크로마토그래피 방법을 이용하여 분리할 수 있다.

[0269] 거울상이성질체, 역시, 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조체, 예컨대 키랄 알코올 또는 Mosher의 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 변환시키고, 이 부분입체이성질체를 분리시키고, 개별 부분입체이성질체를 대응되는 순수한 거울상이성질체들로 변환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써, 분리할 수 있다.

[0270] 본 발명에 따른 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등) (이의 염, 용매화물, 에스테르, 프로드럭, 및 변형된 프로드럭), 예컨대 거울상이성질체 형태 (비대칭성 탄소의 존재 하에서도 존재할 수 있음), 로타머 형태, 회전장애 이성질체, 부분입체이성질체 및 레지오이성질체 형태 등의, 다양한 치환기 상의 비대칭성 탄소로 인해 존재할 수 있는 것들도 본 발명의 범위에 포함된다. 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한 개별 입체이성질체들은, 전술한 바와 같이, 예컨대 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있거나, 또는 라세믹 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0271] 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "프로드럭" 등의 사용은, 본 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 로타머, 호변이성질체, 위치 이성질체, 라세메이트, 동위이성질체 또는 프로드럭에 동일하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0272] 용어 "동위이성질체"는, 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 및 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자로 치환된 점을 제외하고는, 본원에 언급된 것과 동일한 본원에 기술된 동위원소 측면에서 농화된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 지칭한다. 본 발명의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 혼입시킬 수 있는 동위원소의 예로는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 H^2, H^3, C^{13}, C^{14}, N^{15}, O^{18}, O^{17}, P^{31}, P^{32}, S^{35}, F^{18}, Cl^{35} 및 Cl^{36}이 있으며, 이들 각각은 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

[0273] 본원에 기술된 특정한 동위원소가 농화된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 (예를 들어, H^3 및 C^{14}로 표지된 화합물)는 화합물 및/또는 기질의 조직 분포 분석에 유용하다. 3중 수소화된 (즉, H^3) 및 탄소-14 (즉, C^{14}) 동위원소가 특히 제조 및 검출 용이성 측면에서 바람직하다. 아울러, 중수소 (즉, "중수소 농화된") 등의 보다 무거운 동위원소로 치환하면, 대사 안정성을 높이거나 (예를 들어, 생체내 반감기 증가, 용해도 증가, 필요 용량 감소 (예를 들어, 생체적합성 증가)) 또는 독성을 감소시키는 (예를 들어, 대사 효소의 저해 감소) 특별한 치료학적 이점을 부여할 수 있으며, 그래서 일부 경우들에서는 바람직할 수 있다.

[0274] 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 비-용매화된(unsolvated) 형태 뿐만 아니라 물, 에탄올 등의 약제학적으로 허용가능한 용매와의 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 본원은 용매화된 형태와 비용매화된 형태 둘다를 포함하는 것으로 의도된다.

[0275] 본원에서, 용어 "용매화물"은 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 하나 이상의 용매 분자와의 물리적 관계를 의미한다. 이러한 물리적 관계는 수소 결합 등의 다양한 수준의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예컨대 하나 이상의 용매 분자가 결정 고체의 결정 격자내에 병합되었을 때, 수득가능할 것이다. 본원에서, "용매화물"은 액상 및 분리가능한 용매화물 둘다를 포괄한다. 적합한 용매의 예로는 에타놀레이트, 메타놀레이트 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0276] 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 선택적으로 용매화물로 변환될 수 있다. 용매화물의 제조는 일반적으로 공지되어 있다. 전형적이며 비제한적인 공정으로는, 주위 온도보다 고온에서 바람직한 용매 (유기 또는 물 또는 이들의 혼합물)의 바람직한 양에 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 용해시키는 단계,

및 이 용액을 결정 생성에 충분한 속도로 냉각시키고 이를 표준 방법으로 분리하는 단계를 포함한다. 예컨대, 적외선 분광법 등의 분석 기법으로, 용매화물 (또는 수화물)로서 결정내 용매 (또는 물)의 존재가 확인된다.

[0277] 본원에서, 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물이다.

[0278] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 다형체 결정(polymorphic crystalline) 및 비정질 형태, 그리고 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 염, 용매화물, 에스테르 및 프로드럭은, 본원에 기술되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위에 포함되는 것으로 추가적으로 의도된다.

[0279] <u>화합물 용도</u>

[0280] *Bmi-1* 종양 유전자는 먼저, 1990년대 초기에 몰로니 쥣과 백혈병 바이러스의 주요 삽입/활성화 영역의 일부로서 규명되었다 (*1-6*). *Bmi-1*은 전사 억제자의 폴리콤 군 (PcG)의 구성원이며, 조혈모 줄기세포 (HSC) 자가 재생의 필수적인 조절자로서 동정되었다 (*76*, *77*). Park은, Bmi-1이 정제된 마우스 HSC 및 인간 HSC에서 고도로 발현되며, *Bmi-1* 넉아웃 마우스로 나타나는 바와 같이 Bmi-1이 존재하지 않으면 모든 조혈모 계통이 점진적으로 상실된다는 것을 확인하였다 (*76*). 더욱이, 14.5일째에 *Bmi-1*$^{-/-}$ 배아 간 세포를 치명적으로 조사된 정상 마우스에 이식하면, *Bmi-1*$^{-/-}$ HSC가 재생될 수 없었기 때문에, 상기 세포가 골수종 세포, B 세포, 및 T 세포를 재구성할 수 없었던 것으로 나타났다 (*76*).

[0281] HSC 자가 재생에 있어서 *Bmi-1*의 역할 외에도, *Bmi-1* 이식 유전자(transgene)의 발현은 마우스에서 림프종을 유발하는 것으로 확인되었다 (*2*). Bmi-1은 또한, 급성 골수종 백혈병, 수모 세포종(medulloblastoma), 신경모세포종, 결장직장암, 폐암 및 전립선암을 비롯한 많은 종양 타입에서 과발현되는 것으로 확인되었으며, 악성과 더불어 증가하는 것으로 확인되었다 (*34*, *78*, *61*, *79*, *80*, *65*, *43*). 다양한 인간 암 세포주에서 *Bmi-1* 특이적인 RNA 간섭 (RNAi)을 통한 Bmi-1의 감소는 급성 세포 사멸 및 생장 저해를 유도하는 것으로 나타났으며, 반면, 다양한 정상 세포주에서 Bmi-1은 온건한(moderate) 생장 저해만 유도하며 유의한 세포 사멸은 유도하지 않는 것으로 나타났다 (*69*). 따라서, Bmi-1은 암 세포의 생존에는 필수적이지만, 정상 세포의 생존에는 최소의 효과를 가진다.

[0282] *Bmi-1*은 종양 유전자로서 작용하는 것으로 실험적으로 확인되었으며, 특히 c-myc와 더불어 마우스에서 림프종을 개시하는 잠재력이 있는 것으로 입증되었다 (*7*, *8*). 림프종 형성에 있어서 Bmi-1의 역할은 부분적으로는 INK4a 유전자 좌 (p16^{INK4A} 및 p14^{ARF} 유전자를 둘 다 포함함)의 전사 억제로 인한 것으로, 이를 통해 암 세포와 종양 세포의 증식을 유지하고 분화를 방지한다 (*7*, *9*). 프로모터 침묵으로 인한 INK4a 유전자 좌의 발현 상실은 심도있게 연구되고 있으며, 많은 타입의 혈액암의 진행 및 진단 모두에 중요하다 (*10*, *11*). INK4a 유전자 좌는 간혹 백혈병 및 림프종에서 결손에 의해 없어진다 (*12*, *13*).

[0283] 그러나, Bmi-1은 INK4a 유전자 좌가 결핍된 모델에서 종양을 형성하는 역할을 하는 것으로 나타났으며, 이는 암에 중요한 다른 유전자 좌들이 이 단백질에 의해 조절됨을 의미한다 (*14*). 실험 결과, Bmi-1의 상실은 INK4a가 결핍된 것으로 알려진 섬유육종 세포에서 생장 억제 및 노화를 유도하는 것으로 추가적으로 나타났다 (*15*). Bmi-1이 유방암에서 헤지호그(hedgehog) (Hh) 경로에 중요하다는 증거 또한 존재한다. Hh 신호전달의 활성화는 *Bmi-1* 발현을 증가시키는 한편, (siRNA를 통한) *Bmi-1*의 하향-조절은, 시험관 내에서 맘모스피어(mammosphere)의 형성에 미치는 Hh 신호전달의 효과를 무효화하며, 마우스에서 도관(ductal)/포(aveolar) 발달을 저해한다 (*16*). 최근의 연구는 Hox 유전자 발현의 조절에서 Bmi-1의 역할을 언급한 바 있다. Bmi-1의 녹다운은 H2A 유비퀴틴화의 전반적인 상실 및 유전자 좌-특이적인 상실, HoxC5 유전자의 상향-조절, 및 HeLa 세포의 생장 저해를 야기하였다 (*17*). 또 다른 연구에서, E2F6 및 Bmi-1은 Hox 유전자 (특히 Hox C10 및 B9) 발현의 조절에서 서로 협력하며, 그 결과 중축 골격(axial skeleton) 발달에 영향을 미치지만, Ink4a-Arf 유전자 좌의 억제에는 관여하지 않는 것으로 언급되었다. 이들 발견은, E2F6-Bmi-1 상호작용의 유의성을 강조하며, Hox 및 Ink4a-Arf 유전자 좌가 다소 다른 Bmi-1-의존적인 기전에 의해 조절됨을 제시한다 (*18*). 현재의 연구는, Bmi-1이 세포 타입 및/또는 발달 단계에 따라 상이한 역할을 가짐을 제시한다. Bmi-1에 의해 조절되는 그외 유전자들은 동정될 것으로 남아 있다.

[0284] Bmi-1은 미만성 큰 B 세포 림프종(DLBCL), B 세포 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 급성 골수종 백혈병, 결장직장 암종, 간 암종, 비-소 세포 폐암, 유방 암종 및 수모 세포종 등의 악성 종양에서 고도로 발현되는 것으로 확인된다. *Bmi-1* 넉아웃 마우스를 사용한 연구에서, Bmi-1이 백혈병 및 정상 조혈모 줄기세포 둘 다의 자가-재생에 필요하다는 것으로 밝혀졌다.

[0285] 추가적으로, Bmi-1의 수준을 혈액 종양 타입, 특히 버킷 림프종, 맨틀 세포 림프종, 호지킨 림프종 (*21-23*), 비-호지킨 림프종, 일부 T 세포 림프종 (*2, 24-31*), 급성 골수종 백혈병 및 T-ALL (*32-35*)을 연결하는 증거가 있다. Raaphorst 등은, 호지킨 림프종에서, 리드-스텐베르그 세포 (Reed-Sternberg; HRS)가 Bmi-1, EZH2, 및 Mib-1/Ki-67을 공동-발현하는 것을 관찰하였다. HRS 세포는 Bmi-1을 발현하는 저미널 센터(germinal center) 림프구로부터 기원하는 것으로 생각되기 때문에, 이러한 림프구는 분화됨에 따라 Bmi-1을 발현하는 능력을 상실해야 한다 (그리고 EZH2를 발현하는 능력을 획득해야 함). 이들 관찰은, 호지킨 림프종이 이들 세포에서 Bmi-1 및 EZH2의 비정상적인(aberrant) 공동-발현과 관련 있음을 제시한다 (*22*). van Gosliga 등에 의한 급성 골수종 백혈병 줄기세포군의 평가 (*36*)는, 2회 이상의 증식(expansion)을 통해 골수 기질 상에서 백혈병-코블스톤 (leukemic-cobblestone) 콜로니를 형성할 수 있는 $CD34^+/CD38^-$ 세포가 극소수의 세포군을 나타냄을 보여주었다. 추가적인 분석에서, 이 세포군은 *Bmi-1* mRNA를 높은 수준으로 발현하며 마우스에서 공격적인 백혈병을 구축할 수 있는 한편, *Bmi-1* mRNA를 보다 낮은 수준으로 가지는 세포는 그러지 못하는 것으로 나타났다 (*36*). 이러한 연구는, 종양 생장 및 세포 생존율에서 Bmi-1가 연루됨을 보여주며, 종양 개시와 암 및 종양 줄기세포의 유지에 있어서 중추적인 기능을 제시한다.

[0286] Bmi-1의 수준은 다수의 종양 타입에서 진단 관련성을 가지는 것으로 나타났다. 이의 예는 64명의 환자에서 높은 Bmi-1 수준의 진단 값을 평가하는 연구 결과를 토대로 급성 골수종 백혈병에서 확인된다 (*32*). Bmi-1의 중앙 값 (54.58%)을 토대로, 환자를 2 그룹으로 나누었으며, 생존율을 모니터링하였다. Bmi-1 양성이 더 낮은 환자 (<55%, n=33)는 연령 그룹과는 무관하게 Bmi-1 수준이 더 높은 환자 (각각 >55%, n=31)와 비교해, 유의하게 더 긴 총 생존율 (P=0.0001), 무-재발 생존율 (P=0.0072) 및 완화 기간 (P=0.0065)을 가졌다. 마찬가지로, Van Galen 등 (*37*)은, Bmi-1의 수준이 미만성 큰 B 세포 림프종(DLBCL)에서 매우 진단적임을 보여주었다 (*37*). DLBCL 사례에서 신생 세포는 저미널 센터 B (germinal centre B; GCB) 세포 또는 이들의 자손 세포로부터 기원한다 (*38*). 최근의 마이크로어레이 분석에서, 일부 DLBCL은 표현형적으로 비-신생 GCB 세포와 닮아있는 것으로 나타났으며, 한편, 일부에서는 발현 프로파일이 활성화된 B 세포 (ABC)와 유사한 것으로 나타났다 (*39*).

[0287] 더욱이, GCB-유사 표현형을 가진 환자는 ABC-유사 표현형을 가진 환자보다 상당히 더 양호한 진단력(prognosis)을 가진다 (*40*). *Bmi-1*은 ABC-유사 DLBCL을 구별하는 유전자들 중 하나로서 동정되었다 (*39*),(*41*). 다른 그룹들은 상승된 Bmi-1 수준을 맨틀 세포 림프종(MCL), 비-호지킨 림프종 및 기타 백혈병 (*22, 26, 27, 29, 42-44*), 뿐만 아니라 신경모세포종, 신경교모종, 간세포 암종을 비롯한 다수의 기타 종양 타입, 및 유방암, 결장직장암, 전립선암, 폐암, 위암 및 침샘암에서의 불량한 진단력과 연관지었다 (*45-57*). INK4A 유전자 좌로부터의 발현 상실 역시, 진단 값을 가지는 것으로 확인된 바 있다 (*12, 13*). 종합하자면, 이들 데이터는 암에서 Bmi-1의 연관성을 강하게 보여주며, 암 세포, 종양 세포, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포에서 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시킴으로써 비-조절된 세포 증식을 저해하는 것은 복수의 암 타입을 가진 환자, 특히 혈액암을 앓고 있는 환자에서 유익한 치료 효과를 가질 것이다.

[0288] 예를 들어, MCL은 불응성 (즉, 종래의 화학치료법에 내성)이며 불량한 진단과 관련된, 희귀하며, 공격적이고 불치성인 B 세포 비-호지킨 림프종이다. MCL은 t(11;14)(q13;q32) 전좌를 특징으로 하며, 이 전좌는, 조혈모 줄기세포의 자가-재생에 정상적으로 작용하지만 과발현 시 종양을 유도하는 능력을 가진 폴리콤 군 유전자 *Bmi-1*의 증폭 및 과발현을 유도한다.

[0289] 다발성 골수종은, 비정상적인 혈장 세포가 골수에 축적되는 것을 특징으로 하는 또 다른 치명적인 B-세포 악성 종양이다. 다발성 골수종의 표준 치료법은 MCL에 대한 과정과 유사하며, 통상 60-70%의 반응율을 종종 초래하는 조합 화학치료법으로 구성된다. 그러나, 대부분의 환자는 결국 재발하게 될 것이며, 환자는 제한적인 치료 옵션을 가지게 된다. 다발성 골수종 세포에 대한 최근의 유전자 발현 프로파일링은, 면역블로팅에 의해 확인되는 바와 같이, 정상적인 혈장 세포에서와 비교해 Bmi-1이 상승 발현되는 것을 밝혀내었다.

[0290] *Bmi-1*은 SALL4, FoxM1, c-Myc, E2F-1 및 Mel18을 비롯한 다수의 인자들에 의해 전사적으로 조절되는 것으로 나타난 바 있다. Bmi-1 및 SALL4는, 줄기세포 전분화능(pluripotency)을 조절하며 백혈병 형성 (백혈병 유발이라고도 지칭됨)에서 역할을 하는 추정되는(putative) 종양 유전자이다. 쥣과 Sal14는 또한, ES (배아 줄기) 세포의 특성을 유지하고 원시 내부 세포(primitive inner cell) 덩어리(mass)의 운명을 결정하는 데 있어서 필수적인 역할을 하는 것으로 확인되었다. Yang 등은, *Bmi-1* 프로모터로부터의 전사는 SALL4에 의해 투여량-의존적인 방식으로 크게 활성화된다고 언급하였다 (*35*). 포크헤드 박스(Forkhead box) 전사 인자 FoxM1은 증식중인 세포에서 발현되며, 형질전환된 NIH 3T3 세포에서 c-myc 활성화를 통해 산화적 스트레스에 반응하여 Bmi-1의 수준을

상향조절하는 것으로 확인된 바 있다 (*58*). *Bmi-1* 호모로그인 Mel18은 Bmi-1의 발현에서 잠재적인 억제자로서 작용한다. *Bmi-1* 프로모터 영역은, c-Myc 및 Mel-18이 *Bmi-1* 발현을 조절할 수 있는 기능적인 E-박스를 포함한다. Mel18이 c-Myc 발현을 하향-조절하고 *Bmi-1*이 c-Myc 표적이기 때문에, 이들 데이터는, Mel18이 세포의 노화 동안 c-Myc의 억제를 통해 Bmi-1의 발현을 조절하며, 따라서 c-Myc 및 폴리콤 기능을 연관짓는 것으로 제시한다 (*59*). 마찬가지로, 최근의 보고는, E2F-1 역시 신경모세포종에서 Bmi-1의 수준을 조절할 수 있음을 제시한다 (*60*). *Bmi-1* 프로모터는 E2F-1에 의한 *Bmi-1* 프로모터-의존적인 리포터 구축물의 활성화에 필요한 추정적인 E2F 결합 부위를 포함한다. Bmi-1 생성의 전사-후 조절 또는 번역-후 조절 어느 것도 보고된 바 없다.

[0291] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 아넥신-V 발현, 뿐만 아니라 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(PARP) 및 카스파제-9와 카스파제-7의 절단에 의해 측정되는 세포자살 경로를 활성화한다. 이들 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태로 처리된 세포의 세포 주기 분석은 G_2/M 기에서의 차단과, 후속해서 배수성(polyploidy)의 발달을 추가적으로 나타내었다. 이들 발견은, Bmi-1이 또한 DNA 복구 및/또는 유사 분열의 조절에 있어서 역할을 할 수 있다고 제안한다. 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 Bmi-1의 기능의 유용한 저해제이며, Bmi-1 단백질의 수준을 감소시키므로, Bmi-1을 과발현하는 임의의 암 세포, 종양 세포, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포에 대한 잠재적인 치료제이다. 추가적으로, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 Bmi-1의 기능을 저해하며, 암 줄기세포 및 종양 줄기세포 환경에서 Bmi-1의 수준을 감소시키므로, 현재의 치료법 (예를 들어, 대분자 및 소분자 화학치료제 및 방사선 치료법을 사용하는 방법, 뿐만 아니라 주로 유사 분열 세포를 무분별하게 손상시킴으로써 작용하는 표적화된 치료법)에 내성인 것으로 나타나는 암 세포군을 표적화하는 데 유용하다.

[0292] 본원에서, 달리 언급되거나 또는 명세서의 맥락에서 명확하지 않는 한, 이탤릭체로 나타낸 "*Bmi-1*"은 *Bmi-1* 유전자를 지칭한다. 비-이탤릭체의 "Bmi-1", 대문자체의 "BMI-1" 또는 용어 "Bmi-1 단백질"은 달리 언급되거나 또는 명세서의 맥락에서 명확하지 않는 한, 총괄하여 Bmi-1 단백질을 지칭한다.

[0293] 본원에서, 용어 "Bmi-1 저해제" 또는 구어 (또는 이의 변형된 표현) "Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시킨다"는, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포, 또는 암 줄기세포 및 종양 줄기세포를 포함하는, 비제한적인 예로 시험관내 및 생체내 환경을 비롯한 종양 환경에 존재하는 Bmi-1 단백질의 수준을 감소시키는, Bmi-1 단백질의 기능의 번역-후 저해 및 후속적인 분해를 지칭한다.

[0294] 본 발명의 상세한 설명에 따르면, Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시키는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 또한, *시험관내* 및 *생체내*에서 종양 세포의 증식을 저해하고, 본질적으로 화학치료법에 내성인 세포군 (예를 들어, "암 줄기세포," "종양 줄기세포" 또는 둘 다)의 감수성을 증강시킨다. 인간 Bmi-1의 발현 상승은 복수의 암 샘플 및 암 세포주에서 보고된 바 있다 (*2, 42, 51, 56, 61-68*). 출원인은, *시험관내* 및 *생체내*에서 Bmi-1의 기능을 저해하며 Bmi-1의 수준을 감소시키고 생체내에서 종양 세포의 생장 및 이종 이식의 생장을 동시에 저해하는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 동정하였다.

[0295] 본원에 기술된 일 구현예는, 개체로부터 유래되며 Bmi-1 수준이 상승된 세포를 소정량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계, 이 세포에서 Bmi-1의 기능을 저해하는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 결정하는 단계, 및 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시켜 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이 세포는 암 세포, 종양 세포, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포로부터 선택된다.

[0296] 본원에 기술된 또 다른 구현예는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시켜 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0297] 본원에 기술된 또 다른 구현예는, 개체로부터 유래되며 Bmi-1 수준이 상승된 세포를 소정량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이 세포는 암 세포, 종양 세포, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포로부터 선택된다.

[0298] 본원에 기술된 또 다른 구현예는, 개체로부터 유래되며 Bmi-1 수준이 상승된 세포를 소정량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 접촉시키는 단계, 이 세포에서 Bmi-1의 기능을 저해하는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 결정하는 단계, 및 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 상기 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법에 관한 것으로서, 이 세포는 암 세포, 종양 세포, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포로부터

선택된다.

[0299] 본원에 기술된 또 다른 구현예는, 접촉된 세포에서 Bmi-1의 기능을 저해하는 것으로 결정된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량이 상기 접촉된 세포에서 Bmi-1의 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0300] 본원에 기술된 방법의 일 구현예는, 유효량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 투여하여, 생체내 또는 시험관내에서 암 세포, 생체내 또는 시험관내에서 종양 세포, 생체내 또는 시험관내에서 암 줄기세포군 또는 생체내 또는 시험관내에서 종양 줄기 세포군에서, Bmi-1의 기능을 저해하는 것을 포함한다.

[0301] 본원에 기술된 방법의 일 구현예는, 유효량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 투여하여, 생체내 또는 시험관내에서 암 세포, 생체내 또는 시험관내에서 종양 세포, 생체내 또는 시험관내에서 암 줄기세포군 또는 생체내 또는 시험관내에서 종양 줄기 세포군에서, Bmi-1의 수준을 감소시키는 것을 포함한다.

[0302] 본원에 기술된 방법의 일 구현예는, 유효량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 투여하여, 암 세포 증식, 종양 세포 증식, 암 줄기세포 증식 또는 종양 줄기세포 증식을 저해하는 것을 포함한다.

[0303] 본원에 기술된 일 구현예는, 약제를 유효량으로 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1의 수준을 감소시켜 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 약제의 제조에 있어서의, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0304] 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 과발현된 Bmi-1의 존재에 의해 매개되거나 또는 의존적인 임의의 타입의 암은 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 의도된 용도에 따라 치료될 수 있다.

[0305] 본원에서, 용어 "암"은, Bmi-1이 비정상적으로 발현되거나 또는 과발현되며 세포가 생존율 또는 증식에 있어서 Bmi-1에 의존하는 세포를 지칭한다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 이 세포는 줄기 세포와 유사하거나 또는 보다 분화된 것일 수 있지만, 상기 세포는, 비-조절된 세포 분열을 할 수 있으며 세포독성의 화학치료제에 대한 내성을 발달시키는 Bmi-1에 의존한다.

[0306] 또 다른 구현예에서, 용어 "Bmi-1에 의해 매개되는 암"은, 암을 가지지 않는 환자 (즉, 종래의 기법, 예컨대 MRI, CAT 스캔 등에 의해 측정 시, 암이 검출되지 않는 환자)의 세포와 비교해, Bmi-1을 과발현하는 암 환자의 세포 또는 세포 분획을 특징으로 하는 암을 지칭한다. 다른 예로, 상기 용어는, 당해 기술분야에 통상적으로 사용되는 방법 또는 본원에 기술된 ELISA와 같은 방법에 의해 검출 시, 주변의 정상 조직과 비교해 암 환자의 세포가 Bmi-1의 수준을 적어도 2%, 4%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 또는 그 이상 차이 나게 발현하는 세포 또는 세포 분획을 지칭한다.

[0307] 본원에 기술된 의도된 용도로 치료될 수 있는, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 비-제한적인 예로는, 백혈병, 예컨대 비-제한적인 예로, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 예컨대, 골수구성, 전골수구성, 골수단구성, 단구성, 및 적백혈구성 백혈병 및 골수이형성 증후군; 만성 백혈병, 예컨대 비-제한적인 예로, 만성 골수구성(granulocytic) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 모발상 세포 백혈병; 진성다혈구증(polycythemia vera); 림프종, 예컨대 비-제한적인 예로 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종; 다발성 골수종, 예컨대 비-제한적인 예로 스몰더링(smoldering) 다발성 골수종, 비-분비성 골수종, 골경화성 골수종, 플라캔서 세포 백혈병(placancer cell leukemia), 솔리터리 플라캔서사이토마(solitary placancercytoma) 및 엑스트라메듈러리 플라캔서사이토마(extramedullary placancercytoma); 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstroem's macroglobulinemia); 소인이 미정인 모노클로날 감마글로불린병증; 양성 모노클로날 감마글로불린병증; H쇄병; 골 및 결합 조직 육종, 예컨대 비-제한적인 예로 뼈 육종, 골육종, 연골 육종, 에빙 육종(Ewing's sarcoma), 악성 거대 세포 종양, 골 섬유육종, 척색종, 골막 육종(periosteal sarcoma), 연조직 육종, 혈관 육종(angiosarcoma) (혈관 육종(hemangiosarcoma)), 섬유육종, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 지방 육종(liposarcoma), 림프혈관 육종, 신경초종(neurilemmoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 활액막 육종(synovial sarcoma); 교질 세포 뇌종양 (즉, 신경교종(glioma)), 예컨대 비-제한적인 예로, 성상 세포종(astrocytoma), 뇌교종(ependymoma), 희돌기신경교종(oligodendroglioma), 뇌 줄기 신경교종, 안 신경교종, 확산 내재성 뇌 교종(diffuse intrinsic pontine glioma), 혼합형 신경교종 (즉, 핍지교성상세포종(oligoastrocytoma)), 신경교모종, 다형교아종(glioblastoma multiforme), 비-신경교모종(nonglial tumor), 청신경교종, 두개인두종(craniopharyngioma), 수모 세포종, 수막종(meningioma), 송과체세포종(pineocytoma), 송과체모세포종(pineoblastoma), 원발성 뇌 림프종; 비-제한적인 예로 도관 암종, 선암종, 소엽 (암 세포) 암종(lobular carcinoma), 도관내 암종(intraductal carcinoma), 수질성 유방암(medullary breast cancer), 점액성 유방암(mucinous breast cancer), 관상 유방암(tubular breast cancer), 유두상 유방

암(papillary breast cancer), 파제트 질환(Paget's disease) 및 염증성 유방암을 비롯한 유방암; 선암(adrenal cancer), 예컨대 비-제한적인 예로 크롬친화세포종(pheochromocytoma) 및 부신피질선암종(adrenocortical carcinoma); 갑상선암, 예컨대 비-제한적인 예로 유두상 또는 여포성 갑상선암, 수질성 갑상선암 및 역형성 갑상선암; 췌장암, 예컨대 비-제한적인 예로, 인슐린종, 가스트리노마(gastrinoma), 글루카곤증(glucagonoma), 비포마(vipoma), 소마토스타틴-분비 종양, 및 암양종(carcinoid) 또는 섬세포(islet cell) 종양; 뇌하수체 암, 예컨대 비제한적인 예로, 쿠싱 질환(Cushing's disease), 프로락틴-분비 종양, 말단 비대증(acromegaly), 및 요붕증(diabetes insipius); 안암, 예컨대 비-제한적인 예로 눈 흑색종(ocular melanoma), 예컨대 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 및 모양체(cilliary body) 흑색종, 및 망막아종(retinoblastoma); 질암, 예컨대 편평 세포 암종, 선암종, 및 흑색종; 외음부 암, 예컨대 편평 세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저 세포 암종, 육종, 및 파제트 질환(Paget's disease); 자궁경부암, 예컨대 비-제한적인 예로, 편평 세포 암종, 및 선암종; 자궁암, 예컨대 비-제한적인 예로 자궁내막 암종 및 자궁 육종(uterine sarcoma); 난소암, 예컨대 비-제한적인 예로, 난소 상피 암종, 경계성 종양, 생식 세포 종양(germ cell tumor), 및 기질 종양(stromal tumor); 식도암, 예컨대 비-제한적인 예로, 편평 암, 선암종, 선양 낭포 암종(adenoid cystic carcinoma), 점막표피양 암종(mucoepidermoid carcinoma), 선 편평 암종(adenosquamous carcinoma), 육종, 흑색종, 플라캔서사이토마, 우상 암종(verrucous carcinoma), 및 귀리 세포 (암 세포) 암종(oat cell carcinoma); 위암, 예컨대 비-제한적인 예로, 선암종, 종괴형(fungating) (폴립형(polypoid)), 궤양성(ulcerating), 표면 확장성(superficial spreading), 확산 확장성(diffusely spreading), 악성 림프종, 지방 육종(liposarcoma), 섬유육종, 및 암육종; 대장암; 직장암; 간암, 예컨대 비-제한적인 예로 간세포 암종 및 간모세포종(hepatoblastoma); 담낭암, 예컨대 선암종; 담관암종(cholangiocarcinoma), 예컨대 비-제한적인 예로 유두상, 결절성(nodular), 및 확산성(diffuse); 폐암, 예컨대 비-소 세포 폐암, 편평 세포 암종 (epidermoid carcinoma), 선암종, 큰-세포 암종 및 소-세포 폐암; 고환암, 예컨대 비-제한적인 예로 생식 세포 종양(germinal tumor), 정상피종(seminoma), 역형성, 클래식 (전형적인), 정모세포성(spermatocytic), 비-정상피종(nonseminoma), 배아 암종, 기형 암종(teratoma carcinoma), 융모막 암종(choriocarcinoma) (난황낭(yolk-sac) 종양), 전립선암, 예컨대 비-제한적인 예로, 전립선 상피내 종양(prostatic intraepithelial neoplasia), 선암종, 평활근육종(leiomyosarcoma), 및 횡문근육종(rhabdomyosarcoma); 페날암(penal cancer); 경구암, 예컨대 비-제한적인 예로 편평 세포 암종; 기저암(basal cancer); 침샘암, 예컨대 비-제한적인 예로 선암종, 점막표피양 암종(mucoepidermoid carcinoma), 및 선양낭성 암종(adenoidcystic carcinoma); 인두암, 예컨대 비-제한적인 예로 편평 세포 암, 및 우상암종(verrucous); 피부암, 예컨대 비-제한적인 예로, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종 및 흑색종, 표면 확장성(superficial spreading) 흑색종, 결절성(nodular) 흑색종, 흑색점(lentigo) 악성 흑색종, 말단성 흑점양 흑색종(acral lentiginous carcinoma); 신장암, 예컨대 비-제한적인 예로 신세포 암종, 선암종, 부신종(hypernephroma), 섬유육종, 이행 세포 암(transitional cell cancer) (신우 및/또는 요관(uterer)); 빌름스 종양(Wilms' tumor); 방광암, 예컨대 비-제한적인 예로 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma), 편평 세포 암, 선암종, 암육종을 포함한다. 또한, 암은 점액육종(myxosarcoma), 골원성 육종(osteogenic sarcoma), 내막 육종(endotheliosarcoma), 림프관내막 육종(lymphangioendotheliosarcoma), 중피종(mesothelioma), 활액막종(synovioma), 혈관모 세포종(hemangioblastoma), 상피 암종, 낭포선암종(cystadenocarcinoma), 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma), 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종 및 유두상 선암종 (이러한 장애에 대한 리뷰는 Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America를 참조)을 포함한다.

[0308] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 비제한적인 예로 다음과 같은, Bmi-1에 의해 매개되는 다양한 암 또는 그외 비정상적인 증식성 질환의 치료, 예방 및/또는 관리에 유용하다 (이러한 질환이 과발현된 Bmi-1 또는 상승된 수준의 Bmi-1에 의해 매개되는 경우): 방광, 유방, 대장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁경관(cervix), 갑상선 및 피부의 암종을 비롯한 암종; 편평 세포 암종; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T 세포 림프종, 버킷 림프종을 비롯한 림프 계통의 조혈모 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수구성 백혈병을 비롯한 골수종 계통의 조혈모 종양; 섬유육종 및 횡문근육종(rhabdomyoscarcoma)을 비롯한 간엽 조직 기원(mesenchymal origin)의 종양; 흑색종, 정상피종(seminoma), 기형암종(tetratocarcinoma), 신경모세포종을 비롯한 그외 종양; 성상 세포종(astrocytoma), 신경모세포종, 신경교종(glioma), 및 신경초종(Schwannomas)을 비롯한, 중추 신경계 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근육종(rhabdomyoscarama), 및 골육종을 비롯한 간엽 조직 기원(mesenchymal origin)의 종양; 및 흑색종, 색소성 건피증(xeroderma pigmentosum), 각화극세포종(keratoactanthoma), 정상피종(seminoma), 갑상선 여포성 암 및 기형암종

(teratocarcinoma)을 비롯한 그외 종양. 일부 구현예에서, 세포자살의 이상(aberration)과 관련된 암은 본원에 기술된 방법에 따라 치료된다. 이러한 암으로는, 여포성 림프종, p53 돌연변이를 가진 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존적 종양, 및 전암성(precancerous) 병변, 예컨대 가족성 샘종 폴립증(familial adenomatous polyposis), 및 골수이형성 증후군을 포함할 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 구체적인 구현예에서, 피부, 폐, 간, 골, 뇌, 위, 대장, 유방, 전립선, 방광, 신장, 췌장, 난소, 및/또는 자궁의 악성 종양 또는 이상증식성(dysproliferative) 변화 (예컨대, 화생(metaplasias) 및 형성이상(dysplasias)), 또는 과증식성 장애는 본원에 기술된 방법에 따라 치료된다. 그외 구체적인 구현예에서, 육종, 또는 흑색종은 본원에 기술된 바와 같이 치료된다.

[0309] 구체적인 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 치료되는 Bmi-1에 의해 매개되는 암은 백혈병, 림프종 또는 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종)이다. 본원에 기술된 방법으로 치료될 수 있는, Bmi-1에 의해 매개되는 백혈병 및 그외 혈액계 암의 비제한적인 예로는, 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 급성 림프아구성 B-세포 백혈병, 급성 림프아구성 T-세포 백혈병, 급성 골수구성 백혈병(AML), 급성 전골수구성 백혈병(APL), 급성 단핵아구성(monoblastic) 백혈병, 급성 적백혈구성(erythroleukemic) 백혈병, 급성 거핵아구성(megakaryoblastic) 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 급성 비-림프구성(nonlymphocyctic) 백혈병, 급성 미분화성(undifferentiated) 백혈병, 만성 골수구성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 및 모발상 세포 백혈병을 포함한다.

[0310] 본원에 기술된 방법으로 치료될 수 있는, Bmi-1에 의해 매개되는 림프종의 비제한적인 예로는, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, H쇄병, 및 진성다혈구증(polycythemia vera)을 포함한다.

[0311] 또 다른 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같이 치료되는, Bmi-1에 의해 매개되는 암은 고형 종양이다. 본원에 기술된 방법으로 치료될 수 있는 고형 종양의 예로는, 섬유육종, 점액육종(myxosarcoma), 지방 육종(liposarcoma), 연골 육종, 골원성 육종(osteogenic sarcoma), 척색종, 혈관 육종(angiosarcoma), 내막 육종(endotheliosarcoma), 림프관 육종(angiosarcoma), 림프관내막 육종(lymphangioendotheliosarcoma), 활액막종(synovioma), 중피종(mesothelioma), 에빙 종양, 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 대장암, 결장직장 암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암, 경구암, 코암, 인후암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭포선암종(cystadenocarcinoma), 수질성 암종, 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma), 신세포 암종, 간종양, 담관 암종, 융모막 암종(choriocarcinoma), 정상피종(seminoma), 배아 암종, 빌름스종양(Wilms' tumor), 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 소세포 폐암종, 방광암종, 폐암, 상피 암종, 신경교종(glioma), 다형교아종(glioblastoma multiforme), 성상 세포종(astrocytoma), 수모 세포종, 두개인두종(craniopharyngioma), 뇌교종(ependymoma), 송과체종(pinealoma), 혈관모 세포종(hemangioblastoma), 청신경종(acoustic neuroma), 희돌기 신경교종(glioma), 수막종(meningioma), 피부암, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막아종(retinoblastoma)을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0312] 소정의 구현예에서, Bmi-1에 의해 매개되는 암으로는, 뇌암, 위 암, 혈액암, 폐암, 비-소 세포 폐암, 췌장암, 전립선암, 침샘 암, 결장직장 암종, 간세포 암종, 간 암종, 유방 암종 또는 육종, 식도암종 또는 육종, 위암종 또는 육종, 섬유육종, 신경교모종, 확산 내재성 뇌 교종, 수모 세포종, 신경모세포종, 미만성 큰 B 세포 림프종, B 세포 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종 또는 만성 또는 급성 골수종 백혈병을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0313] 소정의 구현예에서, Bmi-1에 의해 매개되는 암으로는, 향상된 수술적 및 방사선 기법에도 불구하고, 치료 후에 재발하는 종양을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 종양 재발은 다수의 원인으로 발생할 수 있으며, 하나의 타당한 설명으로는, 종양 집단에 암 줄기세포(CSC) 또는 종양 줄기세포 (종양 개시 세포)가 존재하는 것이다. CSC는 임의의 유형의 혈액암, 고형 종양 암 또는 전이성 암에 대한, 줄기세포군으로서 정의된다. 종양 줄기세포는 종양 내에서 특이적으로 확인되는 것이다. 둘 다 정상 줄기세포과 유사한 특징을 가진다. 정상 줄기세포와 마찬가지로, CSC 및 종양 줄기세포는 자가 재생하는 잠재력을 가진다. 정상 줄기세포와는 달리, 고수준의 Bmi-1의 지속적인 존재로 인해, CSC 및 종양 줄기세포는 결국 점검되지 않은 채 분화하고 증식하는 데 실패한다. 이들의 증강된 DNA 복구 능력은 또한, 암세포 및 종양세포를 없애도록 설계된 세포독성의 화학치료 약물에 내성을 가지게 할 수 있다. 따라서, Bmi-1을 과발현하는 CSC 및 종양 줄기세포를 표적으로 하는 것은 효과적인 암 치료를 위한 접근일 수 있었다. 하나의 추가적인 접근은, CSC 및 종양 줄기세포의 자가 재생 능력

의 유지에 관여하는 다양한 전사 인자들을 표적으로 하는 것이다.

[0314] 본원에서, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은, (i) 아직 질환, 장애 및/또는 증상을 앓는 것으로 진단되진 않았지만, 상기 질환, 장애 및/또는 증상의 소인이 있을 수 있는, 개체에서의 질환, 장애 또는 증상의 예방; (ii) 질환, 장애 및/또는 증상의 저해, 즉 발병 억제; 및/또는 (iii) 질환, 장애 및/또는 증상의 경감, 즉 질환, 장애 및/또는 증상의 퇴행 유발을 의미한다.

[0315] 본원에서, 용어 "개체"는 인간, 말, 돼지, 소, 쥣과, 쥐(rattus), 개 및 고양이 종에 속하는 구성원을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체는 포유류 또는 온혈 척추 동물이다. 다른 구현예에서, 개체는 인간이다. 본원에서, 용어 "환자"는 "개체" 및 "인간"과 상호 호환적으로 사용될 수 있다.

[0316] 소정의 구현예에서, 개체는 연령이 0-6개월, 6-12개월, 6-18개월, 18-36개월, 1-5세, 5-10세, 10-15세, 15-20세, 20-25세, 25-30세, 30-35세, 35-40세, 40-45세, 45-50세, 50-55세, 55-60세, 60-65세, 65-70세, 70-75세, 75-80세, 80-85세, 85-90세, 90-95세 또는 95-100세인 인간이다. 일부 구현예에서, 개체는 영아이다. 다른 구현예에서, 개체는 유아이다. 다른 구현예에서, 개체는 어린이이다. 다른 구현예에서, 개체는 성인이다. 보다 다른 구현예에서, 개체는 노인이다.

[0317] 본원에서, 용어 "노인"은 65세 이상의 인간을 지칭하며; 용어 "성인"은 18세 이상의 인간을 지칭하며; 용어 "어린이"는 1-18세의 인간을 지칭하며; 용어 "영아"는 신생아부터 1세 이하의 인간을 지칭하며; 용어 "유아"는 1-3세의 인간을 지칭한다.

[0318] 소정의 구현예에서, 개체는 면역약화된(immunocompromised) 상태 또는 면역억제된 상태이거나, 또는 면역약화 또는 면역억제될 위험이 있는 상태이다. 소정의 구현예에서, 개체는 면역억제 치료법을 받고 있거나 또는 이로부터 회복되는 중이다. 소정의 구현예에서, 개체는 암, AIDS, 또는 박테리아 감염에 걸려 있거나 또는 그럴 위험에 있다. 소정의 구현예에서, 개체는 수술, 화학치료법 및/또는 방사선 치료를 받을 예정이거나 또는 받은 적이 있다. 소정의 구현예에서, 개체는 낭포성 섬유증, 폐 섬유증 또는 폐에 영향을 미치는 또 다른 증상을 가지고 있다. 소정의 구현예에서, 개체는 조직 이식을 받을 예정이거나 또는 받았다.

[0319] 일부 구현예에서, 암 세포, 종양 세포, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포에서 Bmi-1의 과발현으로 인한 개체의 암은 종래의 "표준 케어" 치료법에 불응성인 것으로 입증된 바 있으며 (식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 이용한 치료는 예외로 함), 그 결과 환자는 종래의 치료법을 중단한 바 있다. 일 구현예에서, 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 용어 "불응성"은, 암 세포, 종양 세포, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포 중 적어도 일부 유의한 부분이 치료법에도 불구하고 Bmi-1의 과발현으로 인해 계속해서 증식하는 것을 의미한다. 특정 치료법에 대한 암의 불응성에 대한 결정은, 암 세포, 종양 세포, 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포에 대한 치료 효과를 분석하는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생체내 또는 시험관내에서 이러한 맥락에서 "불응성"에 대한 당해 기술에서 허용된 의미를 이용해 이루어질 수 있다. 소정의 구현예에서, Bmi-1의 과발현으로 인해 불응성 암을 가진 환자는 종래의 또는 "표준 케어" 치료법에 비-반응성이거나 또는 내성인 암을 가진 환자이다. 소정의 구현예에서, 불응성 암 환자는 Bmi-1에 의해 매개되어 진행되는 암을 가진다. 질환의 진행은 치료법에 대한 임상적인 반응의 부재(lack)로서, 종양 또는 신생물이 유의하게 제거되지 않거나 및/또는 증상이 유의하게 완화되지 않는 경우에 언급된다. 불응성 Bmi-1에 의해 매개되는 암 환자인지에 대한 결정은, 암 치료에 대한 치료법의 효능을 분석하는 당해 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생체내 또는 시험관내에서 이러한 맥락에서 "불응성"에 대한 당해 기술에서 허용된 의미를 이용해 이루어질 수 있다.

[0320] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 방법에 따라 치료를 받을 환자는, 이미 항생제, 항바이러스제, 항진균제, 또는 그외 생물학적 치료법, 면역치료법 또는 항암 치료법으로 치료를 받고 있는 환자이다. 이들 환자 중에는, 불응성 Bmi-1에 의해 매개되는 암 환자, 또는 종래의 치료법을 받기에는 너무 어린 환자도 있다. 일부 구현예에서, 치료를 받을 환자는 임의의 선행 치료를 받은 적이 없이 처음 치료를 받는 환자이다. 전술한 구현예 중 임의의 구현예에서, 치료를 받을 환자는 소분자 치료법을 받을 수 있다.

[0321] 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 암 발병의 위험이 있는 환자에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 개시를 예방하기 위해 예방차원에서 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 종래의 치료법에 대해 부작용을 일으키기 쉬운 환자에게 치료차원에서 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 투여될 개체는 선행 치료법을 받은 적이 없다. 다른 구현예에서, 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 선행 치료법을 받은 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 투여될 개체는 치료를 통한 이득의 부재, 치료로 인한 부작용, 또는

허용불가한 수준의 독성으로 인해, 선행 치료법을 중단한 바 있다.

[0322] 일부 구현예에서, 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태가 투여될 개체는 수술, 화학치료법, 항체 치료법, 호르몬 치료법 및/또는 방사선 치료를 받게 되거나 또는 받은 적이 있다. 소정의 구현예에서, 환자는 종양 또는 신생물 제거 수술을 받은 적이 있다. 소정의 구현예에서, 개체는 조직 또는 장기 이식을 받게 되거나, 받은 적이 있거나 또는 받고 있다.

[0323] 본원에서, 용어 "유효량," "예방적 유효량" 또는 "치료적 유효량"은, Bmi-1 단백질의 기능을 저해하고 Bmi-1 단백질의 수준을 감소시켜서, 이를 필요로 하는 환자에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암에 대해 원하는 예방, 치료, 완화, 저해 또는 방지 효과를 발휘하는 데 효과적인, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 양을 의미한다.

[0324] 본원에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 환자에게 투여하는 맥락에서 용어 "유효량"은, 적용가능한 경우, 환자 또는 환자 세포(들)에서 다음의 효과들 중 적어도 한가지 이상을 달성하기에 충분한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 양을 지칭한다: (i) Bmi-1 단백질 기능의 저해; (ii) Bmi-1 단백질의 수준 또는 양의 감소; (iii) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 이와 관련된 증상의 중증도 감소 또는 완화; (iv) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 이와 관련된 증상의 진행 예방; (v) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 이와 관련된 증상의 억제; (vi) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 이와 관련된 증상의 발병 또는 개시의 예방; (vii) Bmi-1에 의해 매개되는 암 또는 Bmi-1에 의해 매개되는 암과 관련된 증상의 재발 방지; (viii) Bmi-1에 의해 매개되는 암과 관련된 증상의 기간 단축; (ix) 암 줄기세포 또는 종양 줄기세포군의 감소 또는 제거; (x) Bmi-1을 과발현하는 종양 또는 신생물의 생장 저하 또는 제거; (xi) 암 세포 또는 종양 세포의 증식 저하 또는 제거; (xii) Bmi-1을 과발현하는 종양 또는 신생물의 형성 저하 또는 제거; (xiii) Bmi-1에 의해 매개되는 원발성, 국소성 및/또는 전이성 암의 제거 또는 조절; (xiv) 환자 사망률 감소; (xv) 차도가 있는 환자 수의 증가; (xvi) 환자 차도의 기간 증가; (xvii) Bmi-1을 과발현하는 종양 또는 신생물의 크기를, 상기 크기가 MRI, X-선 및 CAT 스캔 등의 당해 기술분야의 당업자에게 이용가능한 종래의 방법에 의해 측정 시, 표준 치료법 투여 후의 종양 크기보다 증가하지 않거나 작게 증가하도록, 유지 또는 조절하는 것; (xviii) 질환 진행의 지연 증가; (xix) 환자 생존율 증가; (xx) 환자 입원 횟수 감소; (xxi) 환자 입원 기간 단축; (xxii) 또 다른 치료법의 예방 또는 치료 효과(들)의 증강 또는 향상; (xxiii) Bmi-1에 의해 매개되는 암과 관련된 증상 수 감소; (xxiv) 환자의 암이 없는 경우의 생존율 증가; 및/또는 (xxv) 암 환자의 무증상 생존율 증가.

[0325] 일반적으로, 용어 "유효량"은 또한, 약 40 - 200 kg 체중 (이 범위 보다 높거나 낮은 환자 또는 개체, 특히 40 kg 이하의 어린이의 경우에는, 투여량이 조정될 수 있음)의 환자 또는 개체에 대해, 1회로, 분할하여, 또는 연속 투여로, 0.001 mg/Kg/day 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 0.01 mg/Kg/day 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg/Kg/day, 또는 약 1.0 mg/day 내지 약 500 mg/Kg/day 범위인, 환자에게 투여되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 양을 포함한다. 전형적인 성인 개체는 평균 체중이 약 60 내지 약 100 Kg일 것으로 예상된다. 개체에 대한 유효량은 또한, 개체의 체중, 크기 및 건강 상태를 비롯한 여러 가지 인자들에 따라 다를 것이다. 주어진 환자에 대한 유효량은 임상의의 기술 및 판단에 따라 결정될 수 있다.

[0326] 다른 구현예에서, 개체 또는 환자의 체중을 기초로 1일 투여량이 조정되는 경우, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 약 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.06, 0.075, 0.08, 0.09. 0.10, 0.20, 0.25, 0.30, 0.50, 0.60, 0.75, 0.80, 0.90, 1.0, 1.10, 1.20, 1.25, 1.50, 1.75, 2.0, 5.0, 10, 20 또는 50 mg/Kg/day로 전달되도록 제형화될 수 있다. 개체 또는 환자의 체중을 토대로 조정되는 1일 투여량은 1회 투여, 분할 투여 또는 연속 투여로서 투여될 수 있다. 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 투여량이 1일 당 2회 이상으로 투여되는 구현예에서, 투여량은 1일 당 1, 2, 3 또는 그 이상의 횟수로 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 개체는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 1회 이상의 투여량으로 투여받으며, 각 투여량에 대한 유효량은 동일하지 않을 수 있다.

[0327] 본원에 기술된 또 다른 구현예는 약 0.001 mg/Kg/day 내지 약 500 mg/Kg/day 범위의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 포함한다.

[0328] 본원에 기술된 범위 내에서, Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하기 위한 약제의 제조 또는 이를 필요로 하는 개체에서 치료하는 방법에 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 "유효량"은, 일일 약 0.1 ng 내지 약 3500 mg의 투여량; 일일 약 0.1 ㎍ 내지 약 3500 mg의 투여량; 일일 약 0.1 mg 내지 약 3500 mg의 투여량; 일일 약 1 mg 내지 약 3500 mg의 투여량; 일일 약 1 mg 내지 약 3000 mg의 투여량; 일일 약 0.05 mg 내지 약 1500 mg의 투여량; 일일 약 0.5 mg 내지 약 1500 mg의 투여량; 일일 약 1 mg 내지 약 1500 mg의 투여량; 일일

약 5 mg 내지 약 1500 mg의 투여량; 일일 약 10 mg 내지 약 600 mg의 투여량; 일일 약 0.5 mg 내지 약 2000 mg의 투여량; 또는 일일 약 5.0 mg 내지 약 1500 mg의 투여량을 포함하는 것으로 의도된다.

[0329] 본원에 기술된 또 다른 구현예는 약 0.1 ng 내지 약 3500 mg 범위의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 유효량을 포함한다.

[0330] 임의의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대한, 유효량은 마우스, 침팬지, 마모셋(marmoset) 또는 타마린(tamarin) 동물 모델과 같은 적절한 동물 모델이나 세포 배양 분석으로 우선 추측할 수 있다. 또한, 적절한 동물 모델을 사용하여, 적절한 농도 범위와 투여 경로를 결정할 수 있다. 그런 다음, 이러한 정보를 이용하여 인간에서의 유용한 용량과 투여 경로를 결정할 수 있다. 치료 효능과 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준적인 약제학적 방법에 의해, 예컨대 ED_{50} (집단의 50%에서 치료학적으로 유효한 용량) 및 LD_{50} (집단의 50%에 치사성을 나타내는 용량)을 측정할 수 있다. 독성과 치료 효능 간의 용량 비율은 치료 인덱스로 지칭되며, 비율, LD_{50}/ED_{50}로 표시될 수 있다. 일부 구현예에서, 유효량은 높은 치료 인덱스를 달성하는 수준이다. 추가적인 구현예에서, 투여량은 독성이 매우 낮거나 없는 ED_{50}를 포함하는 혈장 농도 범위 내이다. 투여량은 사용되는 투약 형태, 환자의 민감성 및 투여 경로에 따라서 상기한 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0331] 보다 구체적으로, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 대해 관찰된 농도-생물학적 효과 (약력학적(pharmacodynamic)) 관계에서, 타겟 혈장 농도는 약 0.001 ㎍/mL 내지 약 50 ㎍/mL, 약 0.01 ㎍/mL 내지 약 20 ㎍/mL, 약 0.05 ㎍/mL 내지 약 10 ㎍/mL, 또는 약 0.1 ㎍/mL 내지 약 5 ㎍/mL의 범위이다. 이러한 혈장 농도를 달성하기 위해, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 체중 약 40 - 약 100 kg의 환자에 대해, 1회 투여, 분할 투여 또는 연속 투여로, 투여 경로에 따라, 0.001 ㎍ - 100,000 mg에서 변경되는 투여량으로 투여할 수 있다 (상기 체중 범위 보다 높거나 낮은 환자, 특히 40 kg 미만의 어린이의 경우에는 투여량을 조절할 수 있음).

[0332] 실제 투여량은 개체와 관련된 인자를 고려하여 전문가에 의해 결정될 것이다. 투여량과 투여를 조절하여, 활성 물질(들)을 충분한 수준으로 제공하거나 바람직한 효과를 유지할 수 있다. 고려될 수 있는 투여 인자로는, 질병 상태의 중증도, 개체의 전반적인 건강 상태, 개체의 인종, 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 간격, 약물 조합(들), 반응 민감성, 약물 대사 산물과 관련된 독성에 대한 허용성(tolerance), 기타 암 치료 및 투약 방식(regimen)에 대한 경험, 및 이러한 치료 및 투약 방식에 대한 허용성/반응성이 있다. 장시간 작용하는 약제학적 조성물은 특정 제형의 반감기와 소거율에 따라 2, 3 또는 4일마다, 매주 1회 또는 2주마다 1회로 투여될 수 있다.

[0333] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 당해 기술 분야에 공지된 임의의 약물 전달 경로를 통해 개체에게 투여할 수 있다. 비제한적인 예로, 경구, 눈, 직장, 볼, 국소, 코, 안과(ophthalmic), 피하, 근육내, 정맥내 (볼루스 및 주입), 뇌내, 경피 및 폐 경로 투여를 포함한다.

[0334] <u>화합물의 대사 산물</u>

[0335] 또한, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 생체내 대사 산물도 본 발명의 범위에 포함된다. 이러한 산물은, 예컨대, 일차적으로 효소적 과정으로 인해, 투여된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 글루쿠론화(glucuronidation), 에스테르화 등으로 생길 수 있다. 즉, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 이의 대사 산물 산출에 충분한 시간 동안 포유류 조직이나 포유류에 접촉시키는 단계를 포함하는 과정에 의해 생성되는 화합물을 포함한다.

[0336] 이러한 산물은, 전형적으로, 본원에 기술된 화합물의 방사능-표지된 (예를 들어, C^{14} 또는 H^{3}) 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 제조하는 단계, 이 방사능-표지된 화합물을 검출가능한 용량 (예를 들어, 약 0.5 mg/kg 보다 많은 양)으로 랫, 마우스, 기니아피그, 원숭이 또는 인간과 같은 포유류에 투여하는 단계, 대사가 이루어지는 충분한 시간 (전형적으로 약 30초 내지 약 30시간)을 방치하는 단계, 및 뇨, 혈액 또는 그외 생물 샘플로부터 대사 변환 산물을 분리하는 단계에 의해 동정된다. 이러한 산물들은 표지되기 때문에, 용이하게 분리된다 (다른 것은 대사 산물에 남아있는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리함). 대사 산물 구조체들은, 예컨대 MS 또는 NMR 분석에 의해 통상적인 방식으로 측정한다. 일반적으로, 대사 산물의 분석은 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려진 통상적인 약물 대사 연구로서 동일한 방식으로 행해질 수 있다. 변환 산물은, 생체내에서 발견되지 않은 한, 그 자체가 생물 활성을 가지고 있지 않더라도 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 치료학적 투여에 대한 진단 분석에 유용한다.

[0337] 조합 치료법

[0338] 본원에 기술된 것 외에도 이를 필요로 하는 개체에서 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 방법은, 유효량의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 중 하나 이상을 단독으로 또는 항암제, 항증식제, 화학치료제, 염증조절제, 항혈관신생제, 항염증제, 알킬화제, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항염증제, 통증 완화제, 류코트리엔 길항제, β2-작용제, 콜린억제제, 호르몬제, 생물학 제제, 튜불린 결합제, 당질코르티코이드, 코르티코스테로이드제, 항균제, 항히스타민, 항말라리아제, 항바이러스제, 항생제 등으로부터 선택되는 1종 이상의 부가적인 제제; 및 선택적으로 방사선 치료와 조합하여 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0339] 또 다른 구현예에서, 단독으로 또는 1종 이상의 부가적인 제제와 조합된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는, Bmi-1에 의해 매개되는 암에 효과를 가지지 않는 보조(supportive) 치료법, 통증 완화 치료법, 또는 그 외 치료법과 조합하여 개체에게 투여될 수 있다.

[0340] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 제제는 동일한 약제학적 조성물로서 투여된다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 제제는 상이한 약제학적 조성물에서 투여된다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 제제는 동일한 투여 경로에 의해 투여된다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 제제는 상이한 투여 경로에 의해 투여된다.

[0341] 다른 구현예에서, 본 발명은 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서, 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 유용한 1종 이상의 부가적인 제제와 조합된 산물로서 투여된다. 당업자는, 다양한 활성 성분들이 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 투여될 수 있으며, 이로써 산물은 부가적인 제제(들) 및 본원에 기술된 식 (I)의 화합물(들) 또는 이의 형태 중 하나 또는 둘 다의 항암 활성을 증가시키거나 또는 상승작용에 의해 증강시키도록 작용할 수 있음을 알게 될 것이다.

[0342] 본원에서, 용어 "상승작용의"는, 2종 이상의 단일 제제의 상가 효과보다 더 효율적인, 본원에 기술된 조합 산물의 투여 효과를 지칭한다. 구체적인 구현예에서, 조합 산물의 상승작용 효과는 1종 이상의 제제를 보다 낮은 용량을 사용할 수 있게 하거나 및/또는 Bmi-1에 의해 매개되는 암 환자에게 상기 제제를 보다 낮은 빈도로 투여하게 할 수 있다. 소정의 구현예에서, 제제를 보다 낮은 투여량으로 이용하게 하거나 및/또는 상기 제제를 보다 낮은 빈도로 투여하게 하는 능력은, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 예방 또는 치료에서 상기 제제의 효능을 줄이는 일 없이, 개체에의 상기 제제의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 상승작용 효과는 Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 데 있어서 제제 각각의 효능을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 제제의 조합이 가진 상승작용 효과는 단일 제제의 사용과 관련된 유해하거나 또는 원하지 않는 부작용을 방지하거나 또는 감소시킨다. 이러한 산물에서 제제들의 조합은 동일한 약제학적 조성물에서 개체에게 투여될 수 있다. 다른 예로, 제제들은 개별 약제학적 조성물에서 개체에게 동시에 투여될 수 있다. 제제는 또한, 동일하거나 또는 상이한 투여 경로에 의해 개체에게 투여될 수 있다. 구체적인 구현예에서, 1종 이상의 제제는 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태이다.

[0343] 치료가 필요한 환자에게 동시에 또는 연속해서 투여되고자 하는 일원화된(unitary) 투여 형태 또는 개별 투여 형태에서 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함하는, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 유용한 이러한 부가적인 제제와 조합하는 것이 또한, 가능하다. 연속해서 투여되는 경우, 조합물은 2회 이상 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 본원에 기술된 1종 이상의 부가적인 제제를 상이한 경로에 의해 투여할 수 있다.

[0344] 본원에 기술된 방법에 따르면, 조합 산물은 활성 성분의 조합을 포함할 수 있으며, 이는, (1) 조합된 제형에서 동시에 공동-제형화 및 투여 또는 전달; (2) 개별 제형으로서 연속해서 또는 동시에 전달; 또는 (3) 당해 기술 분야에 공지된 그외 조합 계획에 의해 수행될 수 있다. 다른 치료법에서 개별 제형으로서 전달되는 경우, 본원에 기술된 방법은 예를 들어, 비제한적인 예로, 개별 용액, 에멀젼, 현탁액, 정제, 알약 또는 캡슐에서의 투여 또는 전달, 또는 개별 주사기에서의 상이한 주사에 의한 투여 또는 전달되는 것을 포함할 수 있다. 일반적으로, 교대로 투여 시, 각각의 활성 성분의 유효 용량은 교대로 연속해서 투여된다. 이와는 대조적으로, 함께 또는 동시에 투여되는 경우, 2종 이상의 활성 성분의 유효 용량은 함께 투여된다. 간헐적인 연속 또는 평행 조합 투여의 다양한 여러 가지 조합들이 또한 이용될 수 있다.

[0345] 이러한 제제의 구체적인 예로는, 염증조절제 (예를 들어, 인터페론, 페니실라민 등), 항혈관신생제, 항염증제 (예를 들어, 아드레노코르티코이드(adrenocorticoids), 코르티코스테로이드 (예를 들어, 베클로메타손(beclomethasone), 부데소나이드(budesonide), 플루니솔라이드(flunisolide), 플루티카손(fluticasone), 트리암시놀론(triamcinolone), 메틸프레드니솔론(prednisolone), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니손(prednisone), 하이드로코르티손(hydrocortisone)), 당질코르티코이드, 스테로이드계 및 비-스테로이드계 항-염증성 약물 (예를 들어, 아스피린, 이부프로펜(ibuprofen), 디클로페낙(diclofenac), 및 COX-2 저해제)), 통증 완화제, 류코트리엔 길항제 (예를 들어, 몬테루카스트(montelukast), 메틸 산틴(xanthines), 자피르루카스트(zafirlukast), 및 질레우톤(zileuton)), β2-작용제 (예를 들어, 알부테롤(albuterol), 비테롤(biterol), 페노테롤(fenoterol), 이소에타리에(isoetharie), 메타프로테레놀(metaproterenol), 피르부테롤(pirbuterol), 살부타몰(salbutamol), 테르부탈린 포르모테롤(terbutalin formoterol), 살메테롤(salmeterol), 및 살부타몰 테르부탈린(salbutamol terbutaline)), 콜린억제제 (예를 들어, 이프라트로퓸(ipratropium) 브로마이드 및 옥시트로퓸(oxitropium) 브로마이드), 항균제 (예를 들어, 술파살라진(sulphasalazine), 답손(dapsone) 등), 항히스타민, 항말라리아제 (예를 들어, 하이드록시클로로퀸), 항바이러스제 (예를 들어, 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들어, 지도부딘(zidovudine), 아사이클로비르(acyclovir), 강사이클로비르(gangcyclovir), 비다라빈(vidarabine), 이독수리딘(idoxuridine), 트리프루리딘(trifluridine), 리바비린(ribavirin), 포스카르넷(foscarnet), 아만타딘(amantadine), 리만타딘(rimantadine), 사퀴나비르(saquinavir), 인디나비르(indinavir), 리토나비르(ritonavir), 및 AZT) 및 항생제 (예를 들어, 닥티노마이신(dactinomycin) (이전에는 악티노마이신(actinomycin)), 블레오마이신(bleomycin), 에리트로마이신(erythomycin), 페니실린(penicillin), 미트라마이신(mithramycin), 및 안트라마이신(anthramycin (AMC))를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0346] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 부가적인 제제의 구체적인 예로는, 액티비신(acivicin); 아클라루비신(aclarubicin); 아코다졸 하이드로클로라이드(acodazole hydrochloride); 아크로닌(acronine); 아도젤레신(adozelesin); 알데스루긴(aldesleukin); 알트레타민(altretamine); 암보마이신(ambomycin); 아메탄트론 아세데이트(ametantrone acetate); 아미노글루테티미드(aminoglutethimide); 암사크린(amsacrine); 아나스트로졸(anastrozole); 안트라마이신(anthramycin); 아스파라기나아제(asparaginase); 아스펄린(asperlin); 아자시티딘(azacitidine); 아제테파(azetepa); 아조토마이신(azotomycin); 바티마스댓(batimastat); 벤조데파(benzodepa); 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌 하이드로클로라이드(bisantrene hydrochloride); 비스나피드 디메실레이트(bisnafide dimesylate); 비스포네이트 (예를 들어, 파미드로네이트(pamidronate) (Aredria®), 소듐 클론드로네이트(clondronate) (Bonefos®), 졸레드론산(zoledronic acid) (Zometa®), 알렌드로네이트(alendronate) (Fosamax®), 에티드로네이트(etidronate), 이반드로네이트(ibandornate), 시마드로네이트(cimadronate), 리세드로메이트(risedromate), 및 틸루드로메이트(tiludromate)); 비젤레신(bizelesin); 블레오마이신 설페이트(bleomycin sulfate); 브레퀴나르 나트륨(brequinar sodium); 브로피리민(bropirimine); 부설판(busulfan); 칵티노마이신(cactinomycin); 칼루스데론(calusterone); 카라세미드(caracemide); 카르베티머(carbetimer); 카르보플라틴(carboplatin); 카르무스틴(carmustine); 카루비신 하이드로클로라이드(carubicin hydrochloride); 카르젤레신(carzelesin); 세데핑골(cedefingol); 클로람부실(chlorambucil); 키롤레마이신(cirolemycin); 시스플라틴(cisplatin); 클라드리빈(cladribine); 크리스나톨 메실레이트(crisnatol mesylate); 사이클로포스파미드(cyclophosphamide); 시타라빈(cytarabine); 다카르바진(dacarbazine); 닥티노마이신(dactinomycin); 다우노루비신 하이드로클로라이드(daunorubicin hydrochloride); 데시타빈(decitabine); 데메틸화 제제(demethylation agent); 덱소르마플라틴(dexormaplatin); 데자구아닌(dezaguanine); 데자구아닌 메실레이트(dezaguanine mesylate); 디아지쿠온(diaziquone); 도세탁셀(docetaxel); 독소루비신(doxorubicin); 독소루비신 하이드로클로라이드(doxorubicin hydrochloride); 드롤록시펜(droloxifene); 드롤록시펜 시트레이트(droloxifene citrate); 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate); 두아조마이신(duazomycin); 에다트렉세이트(edatrexate); 에플로르니틴 하이드로클로라이드(eflornithine hydrochloride); EphA2 저해제; 엘사미트루신(elsamitrucin); 엔로플라틴(enloplatin); 엔프로메이트(enpromate); 에피프로피딘(epipropidine); 에피루비신 하이드로클로라이드(epirubicin hydrochloride); 에르불로졸(erbulozole); 에소루비신 하이드로클로라이드(esorubicin hydrochloride); 에스트라무스틴(estramustine); 에스트라무스틴포스페이트나트륨(estramustine phosphate sodium); 에타니다졸(etanidazole); 에토포사이드(etoposide); 에토포사이드 포스페이트(etoposide phosphate); 에토프린(etoprine); 파드로졸 하이드로클로라이드(fadrozole hydrochloride); 파자라빈(fazarabine); 펜레티니드(fenretinide); 플록스우리딘(floxuridine); 플루다라빈 포스페이트(fludarabine phosphate); 5-플루오로우라실(5-fluorouracil); 플루오로시타빈(flurocitabine); 포스퀴돈(fosquidone); 포스

트리에신 나트륨(fostriecin sodium); 젬시타빈(gemcitabine); 젬시타빈 하이드로클로라이드(gemcitabine hydrochloride); 히스톤 데아세틸화제 저해제; 하이드록시우레아(hydroxyurea); 이다루비신 하이드로클라이드(idarubicin hydrochloride); 이포스파미드(ifosfamide); 일모포신(ilmofosine); 이마티닙 메실레이트(imatinib mesylate); 인터루킨 II (재조합인터루킨 II, 또는 rIL2를 포함함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론베타-Ia; 인터페론 감마-Ib; 이프로플라틴(iproplatin); 이리노테칸 하이드로클로라이드(irinotecan hydrochloride); 란레오티드 아세테이트(lanreotide acetate); 레날리도마이드(lenalidomide); 레트로졸(letrozole); 루프롤리드 아세테이트(leuprolide acetate); 리아로졸 하이드로클로라이드(liarozole hydrochloride); 로메트렉솔 나트륨(lometrexol sodium); 로무스틴(lomustine); 로속산트론 하이드로클로라이드(losoxantrone hydrochloride); 마소프로콜(masoprocol); 마이탄신(maytansine); 메클로레타민 하이드로클로라이드(mechlorethamine hydrochloride); 항-CD2 항체; 메제스트롤 아세테이트(megestrol acetate); 멜렌제스트롤 아세테이트(melengestrol acetate); 멜팔란(melphalan); 메노가릴(menogaril); 머캅토퓨린(mercaptopurine); 메토트렉세이트(methotrexate); 메토트렉세이트 나트륨; 메토프린(metoprine); 메투레데파(meturedepa); 미틴도미드(mitindomide); 미토카르신(mitocarcin); 미토크로민(mitocromin); 미토길린(mitogillin); 미토말신(mitomalcin); 미토마이신(mitomycin); 미토스퍼(mitosper); 미토탄(mitotane); 미톡산트론 하이드로클로라이드(mitoxantrone hydrochloride); 미코페놀산(mycophenolicacid); 노코다졸(nocodazole); 노갈라마이신(nogalamycin); 오르마플라틴(ormaplatin); 옥시수란(oxisuran); 파클리타셀(paclitaxel); 페가스파라가아제(pegaspargase); 펠리오마이신(peliomycin); 펜타무스틴(pentamustine); 페플로마이신 설페이토(peplomycin sulfate); 퍼포스파미드(perfosfamide); 피포브로만(pipobroman); 피포설판(piposulfan); 피록산트론 하이드로클로라이드(piroxantrone hydrochloride); 플리카마이신(plicamycin); 플로메스탄(plomestane); 프로피머 나트륨(porfimer sodium); 프로피로마이신(porfiromycin); 프레드니무스틴(prednimustine); 프로카르바진 하이드로클로라이드(procarbazine hydrochloride); 푸로마이신(puromycin); 푸로마이신 하이드로클로라이드(puromycin hydrochloride); 피라조퓨린(pyrazofurin); 리보프린(riboprine); 로글레티미드(rogletimide); 사핑골(safingol); 사핑골 하이드로클로라이드(safingol hydrochloride); 세무스틴(semustine); 심트라젠(simtrazene); 스파르포세이트 나트륨(sparfosate sodium); 스파르소마이신(sparsomycin); 스파이로게르마늄 하이드로클로라이드(spirogermanium hydrochloride); 스파이로무스틴(spiromustine); 스파이로플라틴(spiroplatin); 스트렙토니그린(streptonigrin); 스트렙토조신(streptozocin); 술로페누르(sulofenur); 탈리소마이신(talisomycin); 테코갈란 나트륨(tecogalan sodium); 테가퓨르(tegafur); 텔록산트론 하이드로클로라이드(teloxantrone hydrochloride); 테모포르핀(temoporfin); 테니포시드(teniposide); 테록시론(teroxirone); 테스토락톤(testolactone); 티아미프린(thiamiprine); 티오구아닌(thioguanine); 티오테파(thiotepa); 티아조퓨린(tiazofurin); 티라파자민(tirapazamine); 토레미펜 시트레이트(toremifene citrate); 트레스톨론 아세데이트(trestolone acetate); 트리시리빈 포스페이트(triciribine phosphate); 트리메트렉세이트(trimetrexate); 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트(trimetrexate glucuronate); 트립토렐린(triptorelin); 투불로졸 하이드로클로라이드(tubulozole hydrochloride); 우라실 머스타드(uracil mustard); 우레데파(uredepa); 바프레오티드(vapreotide); 베르테포핀(verteporfin); 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트(vincristine sulfate); 빈데신(vindesine); 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트(vinepidine sulfate); 빈글리시네이트 설페이트(vinglycinate sulfate); 빈루로신 설페이트(vinleurosine sulfate); 비노렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate); 빈로시딘설페이트(vinrosidine sulfate); 빈졸리딘 설페이트(vinzolidine sulfate); 볼리티닙(volitinib); 보로졸(vorozole); 제니플라틴(zeniplatin); 지노스타틴(zinostatin); 조루비신 하이드로클로라이드(zorubicin hydrochloride) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0347] Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 그외 예로는, 항암제 또는 항증식제를 이용한 치료를 포함하며, 여기서, 항암제 또는 항증식제는, 비-제한적인 예로, 20-에피-1,25-다이하이드록시비타민 D3 (MC 1288, MC 1301, KH 1060); 5-에티닐우라실; 아비라테론(abiraterone); 아클라루비신(aclarubicin); 아실풀벤(acylfulvene); 아데시페놀(adecypenol); 아도젤레신(adozelesin); 알데스루킨(aldesleukin); ALL-TK 길항제; 알트레타민(altretamine); 암바무스틴(ambamustine); 아미독스(amidox); 아미포스틴(amifostine); 아미노레불린산(aminolevulinic acid); 암루비신(amrubicin); 암사크린(amsacrine); 아나그렐리드(anagrelide); 아나스트로졸(anastrozole); 안드로그라폴리드(andrographolide); 항혈관신생제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스(antarelix); 항-도살라이징 형태형성(anti-dorsalizingmorphogenetic) 단백질-1; 항안드로겐; 항에스트로겐; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포자살 유전자 조절인자; 세포자살 조절인자; 아푸린산(apurinicacid); 아라-CDP-DL-PTBA (O-팔미토일-1-티오글리세롤); 아르기닌

데아미나아제; 아술라크린(asulacrine); 아타메스탄(atamestane); 아트리무스틴(atrimustine); 악시나스타틴 1(axinastatin 1); 악시나스타틴 2;악시나스타틴 3; 아자세트론(azasetron); 아자톡신(azatoxin); 아자티로신(azathyrosine); 바카틴(baccatin) III 유도체; 발라놀(balanol); 바티마스탯(batimastat); BCR/ABL 길항제; 벤조클로린(benzochlorin); 벤조일스타우로스포린(benzoylstaurosporine); 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴(beta-alethine); 베타클라마이신 B(betaclamycin B); 베툴린산(betulinicacid); bFGF 저해제; 비칼루타미드(bicalutamide); 비산트렌(bisantrene); 비스아지리디닐스퍼민(bisaziridinylspermine); 비스나피드(bisnafide); 비스트라텐 A(bistratene A); 비젤레신(bizelesin); 브레플레이트(breflate); 브로피리민(bropirimine); 부도티탄(budotitane); 부티오닌 설폭시민(buthionine sulfoximine); 칼시포트리올(calcipotriol); 칼포스틴 C(calphostin C);캄프토테신(camptothecin) 유도체;카나리폭스(canarypox) IL-2; 카페시타빈(카페시타빈(capecitabine)); 카복사미드-아미노-트라이아졸(CaRest M3); CARN 700; 연골 유래의 저해제; 카르젤레신(carzelesin); 카세인 키나아제 저해제(ICOS); 카스타노스퍼민(castanospermine); 세크로핀(cecropin) B; 세트로렐릭스(cetrorelix); 클로를른(chlorlns); 클로로퀴녹살린 설폰아미드(chloroquinoxaline sulfonamide); 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린; 클라드리빈(cladribine); 클로미펜(clomifene) 유사체; 클로트리마졸(clotrimazole); 콜리스마이신(collismycin) A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴(combretastatin) A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌(conagenin); 크람베스시딘(crambescidin) 816; 크리스나톨(crisnatol); 크립토파이신(cryptophycin) 8; 크립토파이신 A 유도체; 쿠라신(curacin) A; 사이클로펜타안트라퀴논(cyclopentanthraquinone); 사이클로플라탐(cycloplatam); 시페마이신(cypemycin); 시타라빈 옥토스페이트(cytarabine ocfosfate)(YNK01 또는 Starasid®); 세포용혈 인자; 사이토스타틴(cytostatin); 다클릭시맙(dacliximab); 데시타빈(decitabine); 데하이드로디뎀닌(dehydrodidemnin) B; 데슬로렐린(deslorelin); 덱사메타손(dexamethasone); 덱시포스파미드(dexifosfamide); 덱스라족산(dexrazoxane); 덱스베라파밀(dexverapamil); 디아지쿠온(diaziquone); 디뎀닌(didemnin)B; 디독스(didox); 다이에틸노르스퍼민(diethylnorspermine); 다이하이드로-5-아자시티딘; 다이하이드로탁솔; 다이옥사마이신; 다이페닐 스파이로무스틴(spiromustine); 도세탁셀; 도코사놀(docosanol); 돌라세트론(dolasetron); 독시플루리딘(doxifluridine); 드롤록시펜(droloxifene); 드로나비놀(dronabinol); 두오카르마이신(duocarmycin) SA; 엡셀렌(ebselen); 에코무스틴(ecomustine); 에델포신(edelfosine); 에드레콜로맙(edrecolomab); 에플로르니틴(eflornithine); 엘레멘(elemene); 에미테퓨르(emitefur); 에피루비신(epirubicin); 에프리스테리드(epristeride); 에스트라무스틴(estramustine) 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸(etanidazole); 에토포사이드(etoposide) 포스페이트; 엑세메스탄(exemestane); 파드로졸(fadrozole); 파자라빈(fazarabine); 펜레티니드(fenretinide); 필그라스팀(filgrastim); 피나스테리드(finasteride); 플라보피리돌(flavopiridol); 플레젤라스틴(flezelastine); 플루아스테론(fluasterone); 플루다라빈(fludarabine); 플루오로다우노루니신(fluorodaunorunicin) 하이드로클로라이드; 포르페니멕스(forfenimex); 포르메스탄(formestane); 포스트리에신(fostriecin); 포테무스틴(fotemustine); 가돌리늄 텍사피린(gadolinium texaphyrin); 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈(galocitabine); 가니렐릭스(ganirelix); 젤라티나아제(gelatinase) 저해제; 젬시타빈(gemcitabine); 글루타티온 저해제; HMG CoA 환원효소 저해제 (예를 들어, 아토르바스타틴(atorvastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 레스콜(lescol), 루피토르(lupitor), 로바스타틴(lovastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin) 및 심바스사틴(simvastatin)); 헵술팜(hepsulfam); 헤레귤린(heregulin); 헥사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신(hypericin); 이반드론산(ibandronicacid); 이다루비신(idarubicin); 이독시펜(idoxifene); 이드라만톤(idramantone); 일모포신(ilmofosine); 일로마스탯(ilomastat); 이미다조아크리돈(imidazoacridone); 이미퀴모드(imiquimod); 면역자극 펩타이드; 인슐린-유사 성장인자-1 수용체 저해제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안(iobenguane); 요오도독소루비신(iododoxorubicin); 이포메아놀(ipomeanol), 4-이로플라크트(iroplact); 이르소글라딘(irsogladine); 이소벤가졸(isobengazole); 이소호모할리콘드린(isohomohalicondrin) B; 이타세트론(itasetron); 자스플라키놀리드(jasplakinolide); 카할랄리드(kahalalide) F; 라멜라린(lamellarin)-N 트라이아세테이트; 란레오티드(lanreotide); 레이나마이신(leinamycin); 레노그라스팀(lenograstim); 렌티난 설페이트(lentinansulfate); 렙톨스타틴(leptolstatin); 레트로졸(letrozole); 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 루프롤리드(leuprolide)/에스트로겐/프로게스테론 조합; 루프로렐린(leuprorelin); 레바미솔(levamisole); LFA-3TIP (국제 특허 공개 WO93/0686 및 미국 특허 6,162,432 참조); 리아로졸(liarozole); 선형 폴리아민 유사체; 친지질성 이당류 펩타이드; 친지질성 백금 화합물; 리소클리나미드(lissoclinamide) 7; 로바플라틴(lobaplatin); 롬브리신(lombricine); 로메트렉솔(lometrexol); 로니다민(lonidamine); 로속산트론(losoxantrone); 로바스타틴(lovastatin); 록소리빈(loxoribine); 루르토테칸(lurtotecan); 루테튬 텍사피린(lutetium texaphyrin); 리소필린(lysofylline); 용혈

펩타이드; 마이탄신(maitansine); 만노스타틴(mannostatin) A; 마리마스탯(marimastat); 마소프로콜(masoprocol); 마스핀(maspin); 마트릴리신(matrilysin) 저해제; 기질 메탈로프로테인아제 저해제; 메노가릴(menogaril); 메르바론(merbarone); 메테렐린(meterelin); 메티오니나아제; 메토클로프라미드(metoclopramide); MIF 토토머라제 저해제; 미페프리스톤(mifepristone); 밀테포신(miltefosine); 미리모스팀(mirimostim); 미스매치된 이중가닥 RNA; 미토구아존(mitoguazone); 미토락톨(mitolactol); 미토마이신(mitomycin) 유사체; 미토나피드(mitonafide); 모토톡신 섬유모세포 성장인자-사포린(saporin); 미톡산트론(mitoxantrone); 모파로텐(mofarotene); 몰그라모스팀(molgramostim); 모노클로날 항체, 인간 융모막 성선자극 호르몬; 모노포스포릴 지질 A/미오박테리아(myobacterium) 세포벽 골격 (CWS/MPL); 모피다몰(mopidamol); 다중 약물 내성 유전자 저해제; 다발성 종양 저해제 1-기재 치료제; 머스터드 항암제; 미카퍼옥사이드(mycaperoxide) B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론(myriaporone); N-아세틸디날린(acetyldinaline); N-치환된 벤즈아미드; 나파렐린(nafarelin); 나그레스팁(nagrestip); 날록손(naloxone)/펜타조신(pentazocine) 조합; 나파빈(napavin); 나프테르핀(naphterpin); 나르토그라스팀(nartograstim); 네다플라틴(nedaplatin); 네모루비신(nemorubicin); 네리드론산(neridronicacid); 중성 엔도펩티다아제; 닐루타미드(nilutamide); 니사마이신(nisamycin); 산화질소 조절인자; 니트록사이드 항산화제; 니트룰린(nitrullyn); O6-벤질구아닌; 옥트레오티드(octreotide); 오키세논(okicenone); 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤(onapristone); 오라신(oracin); 경구 사이토카인 유도제; 오르마플라틴(ormaplatin); 오사테론(osaterone); 옥살리플라틴(oxaliplatin); 옥사우노마이신(oxaunomycin); 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민(palauamine); 팔미토일리족신(palmitoylrhizoxin); 파미드론산(pamidronic acid); 파낙시트라이올(panaxytriol); 파노미펜(panomifene); 파라박틴(parabactin); 파젤리프틴(pazelliptine); 페가스파르가아제(pegaspargase); 펠데신(peldesine)(BCX-34); 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴(pentostatin); 펜트로졸(pentrozole); 퍼플루브론(perflubron); 퍼포스파미드(perfosfamide); 페릴릴 알코올 탈수소효소; 페나지노마이신(phenazinomycin); 페닐아세테이트(phenylacetate); 포스파타아제 저해제; 피시바닐(picibanil); 필로카르핀(pilocarpine) 하이드로클로라이드; 피라루비신(pirarubicin); 피리트렉심(piritrexim); 플라세틴(placetin) A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성인자 저해제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트라이아민 착물; 포르피머(porfimer) 나트륨; 포르피로마이신(porfiromycin); 프레드니손(prednisone); 프로필 비스-아크리돈(bis-acridone); 프로스타글란딘 J2; 프로테아솜(proteasome) 저해제; 단백질 A-기재 면역 조절인자; 단백질 키나아제 C 저해제; 미세조류(microalgal); 단백질 티로신 포스파타아제 저해제; 퓨린 뉴클레오사이드 포스포릴라아제 저해제; 푸르푸린(purpurin); 피라졸로아그리딘(pyrazoloacridine); 피리독실화된 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨쥬게이트; raf 길항제; 랄티트렉세드(raltitrexed); 라모세트론(ramosetron); ras 파르네실 단백질 트랜스페라아제 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 메틸-제거된(demethylated) 레텔립틴(retelliptine); 레늄(rhenium) Re186 에티드로네이트(etidronate); 리족신(rhizoxin); 리보자임; RII 레틴아미드; 로글레티미드(rogletimide); 로히투카인(rohitukine); 로무르티드(romurtide); 로퀴니멕스(roquinimex); 루비기논(rubiginone) B1; 루복실(ruboxyl); 사핑골(safingol); 사인토핀(saintopin); SarCNU; 사르코파이톨(sarcophytol) A; 사르그라모스팀(sargramostim); Sdi1 모방체(mimetic); 세무스틴(semustine); 노화-유래 저해제 1; 센스 올리고뉴클레오타이드; 신호전달 저해제; 신호전달 조절인자; 단일사슬 항원 결합 단백질; 시조피란(sizofiran); 소부족산(sobuzoxane); 나트륨 보로캅테이트(sodium borocaptate); 나트륨 페닐아세테이트; 솔베롤(solverol); 소마토메딘(somatomedin) 결합 단백질; 소네르민(sonermin); 스파르포스산(sparfosicacid); 스피카마이신(spicamycin) D; 스파이로무스틴(spiromustine); 스플레노펜틴(splenopentin); 스폰지스타틴(spongistatin) 1; 스쿠알라민(squalamine); 줄기세포 저해제;줄기세포 분열 저해제; 스티피아미드(stipiamide); 스트로멜리신(stromelysin) 저해제; 술피노신(sulfinosine); 과활성의 혈관작용 장 펩타이드 길항제; 수라디스타(suradista); 수라민(suramin); 스와인소닌(swainsonine); 합성 글리코사미노글리칸; 탈리무스틴(tallimustine); 5-플루오로우라실; 레우코보린(leucovorin); 타목시펜 메티오다이드(tamoxifenmethiodide); 타우로무스틴(tauromustine); 타자로텐(tazarotene); 테코갈란(tecogalan) 나트륨; 테가퓨르(tegafur); 텔루라피릴륨(tellurapyrylium); 텔로머라아제 저해제; 테모포르핀(temoporfin); 테모졸로마이드(temozolomide); 테니포시드(teniposide); 테트라클로로데카옥사이드(tetrachlorodecaoxide); 테트라조민(tetrazomine); 탈리블라스틴(thaliblastine); 티오코랄린(thiocoraline); 트롬보포이어틴(thrombopoietin); 트롬보포이어틴 모방체; 티말파신(thymalfasin); 티모포이어틴(thymopoietin) 수용체 작용제; 티모트리난(thymotrinan); 갑상선자극 호르몬; 주석 에틸 에티오푸르푸린(etiopurpurin); 티라파자민(tirapazamine); 티타노센 바이클로라이드(titanocene bichloride); 톱센틴(topsentin); 토레미펜(toremifene); 전능성 줄기세포 인자; 번역 저해제; 트레티노인(tretinoin); 트라이아세딜우리딘(triacetyluridine); 트리시리빈(triciribine); 트리메트렉세이트; 트립토렐린(트립토렐린); 트로피세트론(tropisetron); 투로스테라이드(turosteride); 티로신 키나아제 저해제;

티르포스틴(tyrphostin); UBC 저해제;유베니멕스(ubenimex); 비뇨생식동-유래의 성장 억제 인자; 우로키나아제 수용체 길항제; 바프레오티드(vapreotide); 바리올린(variolin) B; 벡터시스템, 적혈구 유전자 치료법; 벨라레솔(velaresol); 베라민(veramine); 베르딘(verdin); 베르테포르핀(verteporfin); 비노렐빈(vinorelbine); 빈크살틴(vinxaltine); 볼리티닙(volitinib); 보로졸(vorozole); 자노테론(zanoterone); 제니플라틴(zeniplatin); 질라스코르브(zilascorb); 및 지노스타틴 스티말라머(zinostatin stimalamer) 등으로부터 선택된다.

[0348] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용되는 부가적인 제제는 하나 이상의 면역조절제(들)이다. 염증조절제의 비제한적인 예로는, 단백질성 제제, 예컨대 사이토카인, 펩타이드 모방체(펩타이드 mimetic), 및 항체 (예를 들어, 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, Fvs, ScFvs, Fab 또는 $F(ab)_2$ 단편 또는 에피토프 결합 단편), 핵산 분자 (예를 들어, 안티센스 핵산 분자 및 삼중 나선체(triple helices)), 암 분자, 유기 화합물, 및 무기 화합물을 포함한다.

[0349] 특히, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 하나 이상의 염증조절제로는, 메토트렉세이트(methotrexate), 레플루노마이드(leflunomide), 사이클로포스파미드, 사이톡산(cytoxan), 사이클로스포린 A, 미노사이클린(minocycline), 아자티오프린(azathipprine) (Imuran®), 항생제 (예를 들어, FK506 (타크롤리무스(tacrolimus))), 메틸프레드니솔론(prednisolone) (MP), 코르티코스테로이드, 스테로이드, 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 라파마이신(rapamycin) (시롤리무스(sirolimus)), 미조리빈(mizoribine), 데옥시스페르구알린(deoxyspergualin), 브레퀴나르(brequinar), 말로노니트릴로아민데스(malononitriloamindes) (예를 들어, 레플루로나미드(leflunamide)), T 세포 수용체 조절제, 사이토카인 수용체 조절제, 및 비만 세포 조절제를 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0350] 일 구현예에서, 면역조절제는 화학치료제이다. 다른 구현예에서, 면역조절제는 화학치료제 이외의 면역조절제이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 사용되는 부가적인 제제는 면역조절제가 아니다.

[0351] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 부가적인 제제는 하나 이상의 항혈관신생제(들)이다. 항혈관신생제의 비제한적인 예로는, 혈관신생을 감소 또는 저해하는, 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드, 융합 단백질, 항체 (예를 들어, 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, Fvs, ScFvs, Fab 또는 $F(ab)_2$ 단편 또는 에피토프 결합 단편), 예컨대 TNF-α에 면역특이적으로 결합하는 항체, 핵산 분자 (예를 들어, 안티센스 분자 또는 삼중 나선체), 유기 분자, 무기 분자, 및 암 분자를 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 부가적인 제제는 항혈관신생제가 아니다.

[0352] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 부가적인 제제는 1종 이상의 항염증제(들)이다. 항염증제의 비제한적인 예로는, 염증성 장애의 치료에 유용한 임의의 항염증제를 포함한다. 항염증제의 비제한적인 예로는, 비-스테로이드계 항-염증성 약물(NSAID), 스테로이드계 항-염증성 약물, 콜린억제제(예를 들어, 아트로핀(atropine) 설페이트, 아트로핀 메틸니트레이트, 및 이프라트로퓸(ipratropium) 브로마이드 (ATROVENT®), β2-작용제 (예를 들어, 알부테롤(albuterol) (VENTOLIN® 및 PROVENTIL®), 비톨테롤(bitolterol) (TORNALATE®), 레브알부테롤(levalbuterol) (XOPONEX®), 메타프로테레놀(metaproterenol) (ALUPENT®), 피르부테롤(pirbuterol) (MAXAIR®), 테르부틀라인(terbutlaine) (BRETHAIRE® 및 BRETHINE®), 알부테롤(albuterol) (PROVENTIL®, REPETABS®, 및 VOLMAX®), 포르모테롤(formoterol) (FORADIL AEROLIZER®), 살메테롤(salmeterol) (SEREVENT® 및 SEREVENT DISKUS®), 메틸산틴(xanthines) (예를 들어, 테오필린(theophylline) (UNIPHYL®, THEO-DUR®, SLO-BID®, 및 TEHO-42®)) 등을 포함한다. NSAID의 예로는, 아스피린, 이부프로펜(ibuprofen), 셀렉콕시브(celecoxib) (CELEBREX®), 디클로페낙(diclofenac) (VOLTAREN®), 에토돌락(etodolac) (LODINE®), 페노프로펜(fenoprofen) (NALFON®), 인도메타신(indomethacin) (INDOCIN®), 케토랄락(ketoralac) (TORADOL®), 옥사프로진(oxaprozin) (DAYPRO®), 나부멘톤(nabumentone) (RELAFEN®), 술린닥(sulindac) (CLINORIL®), 톨멘틴(tolmentin) (TOLECTIN®), 로페콕시브(rofecoxib) (VIOXX®), 나프록센(naproxen) (ALEVE®, NAPROSYN®), 케토프로펜(ketoprofen) (ACTRON®), 나부메톤(nabumetone) (RELAFEN®) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이러한 NSAID는 사이클로옥시게나제 효소 (예를 들어, COX-1 및/또는 COX-2)를 저해함으로써 작용한다. 스테로이드계 항-염증성 약물의 예로는, 당

질코르티코이드, 덱사메타손 (DECADRON®), 코르티코스테로이드 (예를 들어, 메틸프레드니솔론(prednisolone) (MEDROL®)), 코르티손, 하이드로코르티손, 프레드니손(prednisone) (PREDNISONE® 및 DELTASONE®), 프레드니솔론(prednisolone) (PRELONE® 및 PEDIAPRED®), 트리암시놀론(triamcinolone), 아줄피딘(azulfidine), 에이코사노이드(eicosanoid) (예를 들어, 프로스타글란딘(prostaglandin), 트롬복산(thromboxane), 및 류코트리엔(leukotriene))의 저해제 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0353] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 부가적인 제제는 알킬화제, 니트로소우레아, 항대사물질, 안트라사이클린(anthracyclin), 토포이소머라제 II 저해제, 유사 분열 저해제 등이다. 알킬화제로는, 부설판, 시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴, 클로롬부실(cholormbucil), 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 데카르바진(decarbazine), 메클로레타민(mechlorethamine), 메팔렌(mephalen), 테모졸로마이드 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 니트로소우레아로는, 카르무스틴(carmustine) (BiCNU®), 로무스틴(lomustine) (CeeNU®) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 항대사물질로는, 5-플루오로우라실, 카페시타빈(capecitabine), 메토트렉세이트(methotrexate), 젬시타빈(gemcitabine), 시타라빈(cytarabine), 플루다라빈(fludarabine) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 안트라사이클린(anthracyclin)의 예로는, 다우노루비신(daunorubicin), 데옥소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 이다루비신(idarubicin), 미톡산트론(mitoxantrone) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 토포이소머라제 II 저해제로는, 토포테칸(topotecan), 이리노테칸(irinotecan), 에토피사이드(etopiside) (VP-16), 테니포사이드(teniposide) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 유사 분열 저해제로는, 탁산(taxane) (파클리탁셀, 도세탁셀), 및 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid) (빈블라스틴, 빈크리스틴 및 비노렐빈) 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0354] 보다 구체적인 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 부가적인 항암제, 항증식제 또는 화학치료제로는, 아플리베르셉트(aflibercept), 암사크린(amsacrine), 블레오마이신(bleomycin), 부설판, 카페시타빈(capecitabine), 카르보플라틴, 카르무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 클라드리빈(cladribine), 클로파라빈(clofarabine), 크리산타스파제(crisantaspase), 사이클로포스파미드, 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin) (IV 및 리포조말(liposomal)), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(IV 및 리포조말(liposomal)), 엔자스타우린(enzastaurin), 에피루비신(epirubicin), 에토포사이드(etoposide), 플루다라빈(fludarabine), 5-플루오로우라실 (5-FU), 젬시타빈, 글리아델 이식물(gliadel implant), 하이드록시카르바미드, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 이리노테칸, 란레오타이드(lanreotide), 레날리도마이드(lenalidomide), 레우코보린(leucovorin), 로무스틴, 멜팔란, 머캅토퓨린, 메스나(mesna), 메토트렉세이트(methotrexate), 미토마이신, 미톡산트론, 옥트레오타이드(octreotide), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀, 페메트렉세드(pemetrexed), 펜토스타틴, 프로카바진, 랄티트렉세드(raltitrexed), 사트라플라틴(satraplatin), 소라페닙(sorafenib), 스트렙토조신(streptozocin), 수니티닙(sunitinib), 테라퓨르-우라실(tegafur-uracil), 테모졸로마이드, 테니포사이드(teniposide), 탈리도마이드(thalidomide), 티오테파, 티오구아닌(tioguanine), 토포테칸, 트레오술판, 바탈라닙(vatalanib), 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 볼리티닙(volitinib), ZD6474, 모노클로날 항체 (예컨대, 베바시주맙(bevacizumab), 세툭시맙(cetuximab), IMC-A12, IMC-1121B, me다이-522, 리툭시맙(rituximab) 등), 호르몬제 (예컨대, 아나스트로졸(anastrozole), 비칼루타미드(bicalutamide), 부세렐린(buserelin), 사이프로테론(cyproterone), 다이에틸스틸베스트롤(diethylstilbestrol), 엑세메스탄(exemestane), 플루타미드, 고세렐린(goserelin) (유방 및 전립선), 레트로졸(letrozole), 루프로렐린(leuprorelin), 메드록시프로게스테론, 메제스트롤 아세테이트, 타목시펜, 토레미펜(toremifene), 트립토렐린(triptorelin) 등), 생물학 제제 (예컨대, 인터페론, 인터루킨-12 등), 혈관신생 수용체 티로신 키나아제 (RTK) 저해제 (예컨대, AE-941, 안지오스타틴, 카르복시아미도트리아졸, 실렌기티드(cilengitide), 엔도스타틴(endostatin), 할로푸기논(halofuginone) 하이드로브로마이드, 2-메톡시에스트라디이올, 스쿠알라민 락테이트, SU6668 등), 튜불린 결합제 (예컨대, 콤브레타스타틴(combretastatin) A4 포스페이트 등), 기질 메탈로프로테아제 저해제 (예컨대, BMS-275291 등) 및/또는 세린/트레오닌/티로신 키나아제 저해제 및 선택적인 비-스테로이드계 또는 COX-2 항염증제 (예컨대, 셀렉콕시브(celecoxib) 등) 또는 코르티코스테로이드 (예컨대, 프레드니손(prednisone) 등)을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0355] 보다 특정한 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있는 1종 이상의 부가적인 항암제, 항증식제 또는 화학치료제는 베바시주맙(bevacizumab), 카르보플라틴, 시스플라틴

(cisplatin), 도세탁셀, 데옥소루비신, 엑세메스탄(exemestane), 젬시타빈, 5-플루오로우라실, 이마티닙(imatinib), 이리노테칸, 소라페닙(sorafenib), 수니티닙(sunitinib), 테모졸로마이드, 볼리티닙(volitinib) 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

[0356] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 1종 이상의 부가적인 항암제, 항증식제 또는 화학치료제는, 암 세포 또는 종양 세포를 파괴하기 위해, x-선, 감마 선 및 그외 소스의 방사선의 사용을 포함하는, 방사선 치료와 조합하여 사용된다. 구체적인 구현예에서, 방사선 치료는 외부 빔 방사선 또는 텔레테라피(teletherapy)로서 수행되며, 이때, 방사선은 원격 소스로부터 조사된다. 다른 구현예에서, 방사선 치료는 내부 치료법 또는 브라키테라피(brachytherapy)로서 수행되며, 이때, 방사능 소스는 암 세포, 종양 세포 및/또는 종양 덩어리와 근접해서 위치한다.

[0357] 현재 이용가능한 항암제, 항증식제 또는 화학치료제, 이들의 투여 계획, 투여 경로, 및 단독 또는 조합 사용 시의 권고 용량은 당해 기술분야에 공지되어 있으며, *Physician's Desk Reference* 등의 문헌에 기술되어 있다.

[0358] Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 유용한 것으로 알려져 있거나 또는 사용되어 왔거나 또는 현재 사용중인 임의의 항암제, 항증식제 또는 화학치료제 또는 항암 치료법 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와 조합하여 사용될 수 있다. Bmi-1에 의해 매개되는 암의 예방, 치료 및/또는 관리에 사용되어 왔거나 또는 현재 사용중인 (예를 들어, 예방제 또는 치료제를 사용하는) 암 치료법에 관한 정보는 예를 들어, Gilman *et al.*, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. *et al.* (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, 및 Physician's Desk Reference를 참조한다.

[0359] <u>약제학적 조성물</u>

[0360] 본 발명은 또한, 유효량의, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0361] 본원에 기술되는 구현예는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하는 방법에 의해 제조되는 약제학적 조성물을 포함한다. 약제학적 조성물은 또한, 약 pH 7, 약 pH 3 내지 약 pH 11의 생리학적으로 상용가능한 pH를 달성하도록 제형화될 수 있다.

[0362] 본 발명의 또 다른 구현예는, Bmi-1에 의해 매개되는 암을 치료하는 데 있어서, 유효량의, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하는 약제학적 조성물에서 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 용도를 포함한다.

[0363] 본원에서, 용어 "조성물"은, 명시된 성분을 명시된 함량으로 포함하는 산물 뿐만 아니라 명시된 성분들을 명시된 함량으로 조합하여 직접 또는 간접적으로 제조되는 임의의 산물을 의미한다.

[0364] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은, 본원에 기술된 1종 이상의 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태와, Bmi-1에 의해 매개되는 암의 치료에 유용한 1종 이상의 부가적인 제제, 예컨대 항암제, 항증식제, 화학치료제 또는 생화학치료제와의 조합 산물을 포함할 수 있다.

[0365] 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 등의 활성 약학 제제를 투여하기 위해 제형된 약물학적 불활성 성분을 지칭한다. 이 용어는, 과도한 독성없이 투여할 수 있는 임의의 약학 부형제를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 투여 중인 특정 조성물 뿐만 아니라 특정 투여 방식 및/또는 투여 형태에 의해 어느 정도 결정될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 부형제의 비제한적인 예로, 담체, 용매, 안정제, 보강제, 희석제 등이 있다. 즉, 본원에 기술된 약제학적 조성물의 매우 다양한 적정 제형들이 존재한다 (예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences).

[0366] 적절한 부형제는 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리머 아미노산, 아미노산 공중합체 및 불활성 바이러스 입자 등의 크고, 느리게 대사되는 거대 분자인, 운반체(carrier) 분자일 수 있다. 다른 예시적인 부형제로는, 아스코르브산과 같은 항산화제; EDTA와 같은 킬레이트제; 덱스트린, 하이드록시알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬메틸셀룰로스, 스테아르산 등의 탄수화물; 오일, 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올 등의 액체; 습윤제 또는 유화제; pH 완충성 물질 등이 있다. 또한, 리포좀도 약제학적으로 허용가능한 부형제의 정의에 포함된다.

[0367] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 의도한 투여 방법에 적합한 임의의 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여에 적합한 제형으로는 고체, 액상 용액제 (liquid solution), 에멀젼제 및 현탁제가 있으며, 폐 투여에 적합한 흡

입 제형으로는 액제와 산제가 있다. 다른 제형으로는 시럽제, 크림제, 연고제, 정제 및 투여하기 전에 생리적으로 적합한 용매를 이용하여 재구성할 수 있는 동결건조된 고형제(lyophilized solid)가 있다.

[0368] 경구용으로 의도되는 경우, 예컨대 정제, 트로키제, 로젠제, 수성 또는 오일성 현탁제, 비수성 용액제, 분산성 산제 또는 과립제 (미소화된 입자 또는 나노입자 포함), 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐제, 시럽제 또는 엘릭서제(elixir)로 제조할 수 있다. 경구용으로 의도되는 조성물은 약제학적 조성물 제조에 대해 당해 기술 분야에 공지된 임의 방법에 따라 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 풍미를 위해 감미제, 향제, 착색제 및 보존제 등의 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다.

[0369] 정제와 함께 사용하기 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제로는, 예를 들어, 불활성 충전제, 예컨대 셀룰로스, 칼슘 또는 소듐 카보네이트, 락토스, 칼슘 또는 소듐 포스페이트; 붕해제, 예컨대 크로스카멜로스 소듐, 가교된 포비돈, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 포비돈, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크가 있다. 정제는, 장관에서의 분해 및 흡수를 지연시켜 장기간 동안 지속적인 작용을 제공하기 위해, 마이크로엔캡슐화 등의 공지된 기법으로 피복하거나 또는 피복하지 않을 수 있다.

[0370] 또한, 경구용 제형은, 활성 성분을 불활성 고체 희석제, 예컨대 셀룰로스, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합한 경질 젤라틴 캡슐제로서, 또는 활성 성분을 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 같은 비수성 또는 오일성 매질과 혼합한, 연질 젤라틴 캡슐제로서 제공될 수 있다.

[0371] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은, 현탁제의 제조에 적합한 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 형태로 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 포함하는, 현탁제로서 제형화될 수 있다. 또다른 구현예에서, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제(들)를 첨가하여 현탁제의 제조에 적합한 분산성 산제 및 과립제로서 제형화될 수 있다.

[0372] 현탁제와 함께 사용하기 적합한 부형제로는, 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검, 아카시아검, 분산제 또는 습윤제, 예컨대 천연 인지질 (예를 들어, 렉시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트)의 축합 산물, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올)의 축합 산물, 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수화물로부터 유래된 부분 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)와의 축합 산물; 및 증점제, 예컨대 카보머, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올이 있다. 또한, 현탁제에, 아세트산, 메틸 및/또는 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트 등의 하나 이상의 보존제; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 향제; 및 슈크로스 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미제를 포함시킬 수 있다.

[0373] 또한, 본원에 기술된 약제학적 조성물은 수중유 에멀젼 형태일 수 있다. 오일상은, 올리브유 또는 아라키스 오일 등의 식물성 오일, 액체 파라핀 등의 미네랄 오일 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제로는, 아카시아검 및 트라가칸트검 등의 천연 검; 대두 렉시틴, 지방산 유래의 에스테르 또는 부분 에스테르 등의, 천연 인지질; 소르비탄 모노올레이트 등의 무수 헥시톨; 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 등의, 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 산물이 있다. 또한, 에멀젼에는 감미제와 향제가 포함될 수 있다. 시럽제 및 엘릭서제는 글리세롤, 소르비톨 또는 슈크로스 등의 감미제와 함께 제형화될 수 있다. 또한, 이들 제형은 연화제(demulcent), 보존제, 향제 또는 착색제를 추가로 포함할 수 있다.

[0374] 추가적으로, 본원에 기술된 약제학적 조성물은, 무균성 주사용 수성 에멀젼제 또는 오일성 현탁제 등의 무균성 주사용 조제물의 형태일 수 있다. 이러한 에멀젼제 또는 현탁제는 상기에 언급된 적합한 분산제나 습윤제 및 현탁화제를 이용하여 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이 제형화할 수 있다. 또한, 무균 주사용 조제물은 무독성의 비-경구 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사용 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,2-프로판-다이올 중의 용액일 수 있다. 무균 주사용 조제물은 또한 동결건조된 분말로도 제조될 수 있다. 특히 채택될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거액, 등장성 소듐 클로라이드 용액 등이다. 또한, 무균 불휘발성 오일(fixed oil)도 용매 또는 현탁성 매질로서 이용될 수 있다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드 등의 임의의 블랜드 불휘발성 오일이 사용될 수 있다. 아울러, 올레산 등의 지방산도 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0375] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 예를 들어, 에스테르화, 당화, 페길화(PEGylation) 등에

의해, 전달에 보다 적합하게 만드는 (예를 들어, 용해도 증가, 생활성 증가, 기호성(palatability) 증가, 부반응 감소 등), 화학 모이어티 또는 생화학 모이어티의 치환 또는 부가에 의해 실질적으로 변형될 수 있다.

[0376] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 이러한 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 경구 생체이용성을 증강시키는 제형에서 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 이처럼, 본원에 기술된 약제학적 조성물은, 중쇄 지방산 또는 그것의 프로필렌 글리콜 에스테르 (예를 들어, 카프릴 지방산 및 카프르 지방산 등의 식용성 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르)와 폴리옥실40 수소화된 캐스터 오일 등의 약제학적으로 허용가능한 계면활성제 중에서 선택되는, 한가지 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태를 유효량으로 포함할 수 있다.

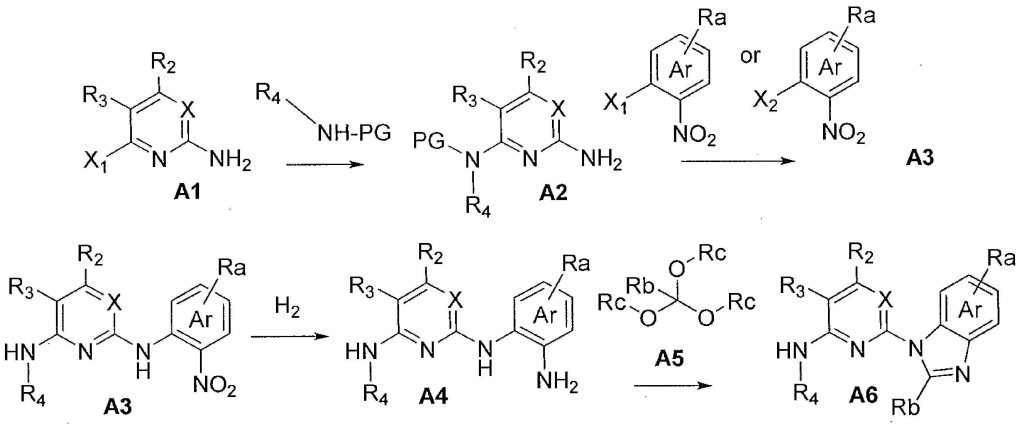
[0377] 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 생체이용성은, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하여, 비제한적인 예로 나노입자 또는 나노현탁물의 제조를 비롯한 입자 크기 최적화 기법을 이용하여 증강될 수 있다. 이러한 조제물에 존재하는 화합물 형태는 비정질 형태, 부분 비정질 형태, 부분 결정 형태 또는 결정 형태를 포함한다.

[0378] 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은, 사이클로덱스트린과 같이 하나 이상의 수계 용해도 증강제(들)를 추가로 포함할 수 있다. 사이클로덱스트린의 비제한적인 예로는, 알파-, 베타- 및 감마-사이클록덱스트린의 하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 글루코실, 말토실 및 말토트리오실 유도체들, 및 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPBC)이 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 HPBC를 약 0.1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 15%, 또는 약 2.5% 내지 약 10%의 범위로 추가로 포함한다. 용해도 증강제의 양은 조성물 내 활성 약제학적 성분의 함량에 따라 결정될 수 있다.

[0379] <u>일반적인 합성예</u>

[0380] 본원에 개시된 바와 같이, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 제조 방법은 보편적으로 표준의 잘 알려진 합성 방법을 이용한다. 다수의 출발 물질들은 상업적으로 입수가능하거나 또는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 기법을 이용하는 하기의 특정 합성예에서 제조될 수 있다. 치환기를 개질하기 위한 기능적인 변형은 또한, 화학적으로 실현가능한 경우 이루어질 수 있으며, 일반적인 도식 및 당해 기술분야의 당업자의 지식의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하기의 도식에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0381] **도식 A** 벤즈이미다졸 치환된 피리미딘 화합물



[0382]

[0383] 아민 치환된 화합물 **A1** (상기 식에서, X_1은 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)은 강염기 (예컨대, KOtBu, NaOtBu, NaO^{t}Am, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 용매 (예컨대, THF, DMF 등) 내에서 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 (여기서, PG는 아민 상에서 모노치환된 선택적으로 존재하는 보호기임)과 커플링되어, 화합물 **A2**를 제공한다.

[0384] R_2 및 R_3 중 하나 또는 둘 다가 선택적으로 할로겐인 경우, 생성물인 화합물 **A2**는 레지오이성질체의 혼합물로서 수득되며, 여기서, 용어 "Sep"는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 분리 기술을 이용해 혼합물로부터 수행되는 원하는 화합물 **A2** 이성질체의 분리를 지칭하며, 이어서 탈보호가 수행된다.

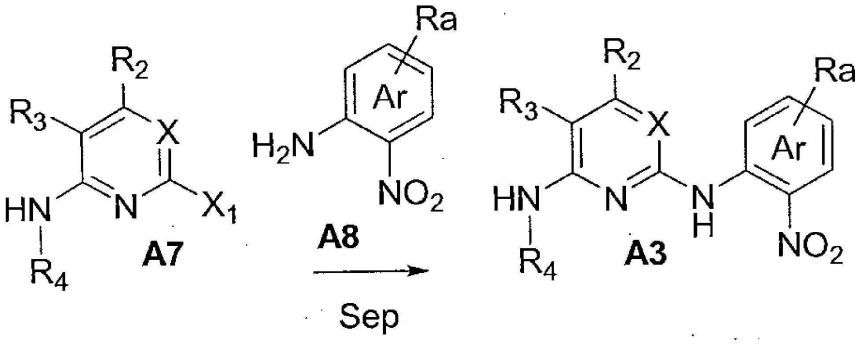
[0385] 다른 예로, 화합물 A2는 포스피노 리간드:팔라듐 소스 (여기서, 팔라듐 소스는 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$(알릴), $PdCl_2$(ACN), $[Pd(OAc)_2]_3$ 등으로부터 선택되며, 포스피노 리간드는 PCy_3, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되며; 다른 예로, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등과 같은 상업적으로 입수가능한 촉매가 사용될 수 있음)의 혼합물의 존재 하에 화합물 A1을 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 (여기서, 보호기는 존재하지 않음)과 반응시킨 후, 필요에 따라 분리됨으로써 제조될 수 있다.

[0386] 화합물 A3은 전이 금속 촉매 (예컨대, 구리, 팔라듐 등으로부터 선택되는 금속을 포함하는 촉매)의 존재 하에 화합물 A2를 치환된 오르토-할로-니트로 벤젠 (상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0387] 다른 예로, 화합물 A3는 강염기 (예컨대, KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 용매 (예컨대, THF, DMF 등) 내에서 화합물 A2를 치환된 오르토-할로-니트로 벤젠 (상기 식에서, X_2는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0388] 화합물 A4는 수소 및 촉매 (예컨대, 니켈, 백금, 탄소상 팔라듐 등)의 존재 하에 화합물 A3를 반응시킴으로써 제조된다.

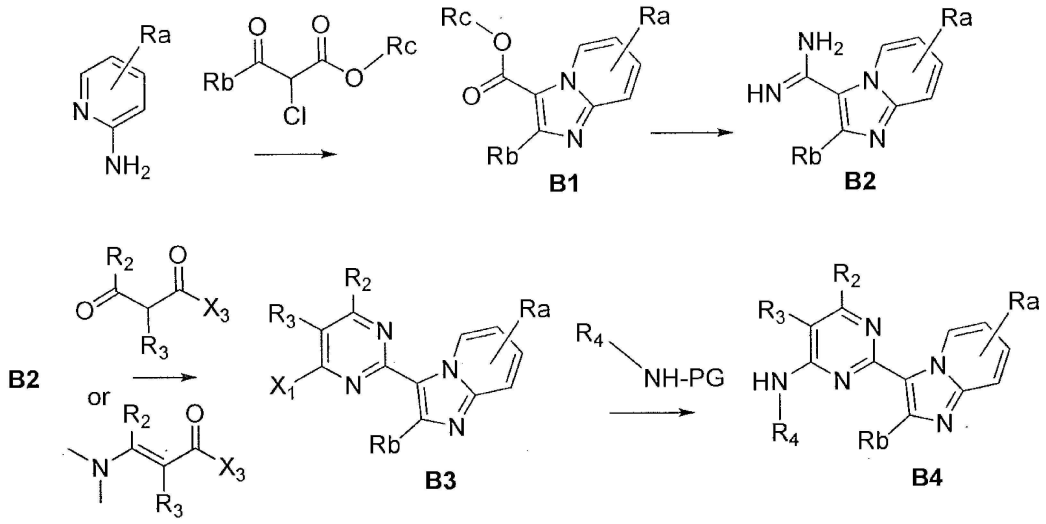
[0389] 화합물 A6는 오르토에스테르 화합물 A5 (여기서, Rb는 부가적인 선택적인 R_5 치환기이며, Rc는 C_{1-3}알킬임)를 사용한 화합물 A4의 축합에 의해 제조된다. 화합물 A6는 또한, 다양한 반응물을 사용해 선택적인 R_5 치환기를 첨가하여 화합물 A4를 고리화함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 반응물은 TCDI일 수 있으며, 여기서, 부가적인 선택적인 R_5 치환기는 추가적으로 치환될 수 있는 티오-카르보닐이다.

[0390] 

[0391] 다른 예로, 화합물 A3는, 포스피노 리간드:팔라듐 소스 (여기서, 팔라듐 소스는 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$(알릴), $PdCl_2$(ACN), $[Pd(OAc)_2]_3$ 등으로부터 선택되며, 포스피노 리간드는 PCy_3, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되며; 다른 예로, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등과 같은 상업적으로 입수가능한 촉매를 사용할 수 있음)의 혼합물을 사용한 팔라듐 촉매화된 가교-커플링 반응을 통해, 화합물 A7 (상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)을 니트로 치환된 아민 화합물 A8 (여기서, Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리이며; Ra는 1, 2 또는 3개의 선택적인 R_5 치환기임)과 가교-커플링함으로써 제조된다.

[0392] R_2 및 R_3 중 하나 또는 둘 다가 선택적으로 할로겐인 경우, 생성물인 화합물 A3는 레지오이성질체의 혼합물로서 수득되며, 여기서, 용어 "Sep"는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 분리 기술을 이용해 혼합물로부터 수행되는 원하는 화합물 A3 이성질체의 분리를 지칭한다.

[0393] **도식 B** 이미다조[1,2-a]피리딘 치환된 피리미딘 화합물



[0394]

[0395] 화합물 B1은 α-할로겐화된 케토에스테르 (여기서, Rb는 부가적인 선택적인 R_5 치환기이며, Rc는 C_{1-3}알킬임)를 이용한, 치환된 2-아미노-피리딘 (여기서, Ra는 1,2 또는 3개의 선택적인 R_5 치환기임)의 축합에 의해 제조된다.

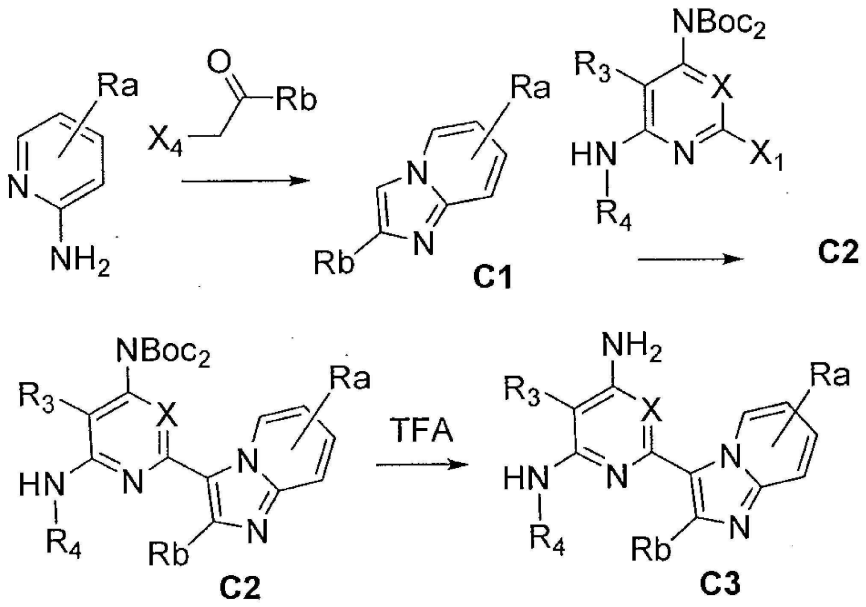
[0396] 화합물 B2는 유기알루미늄 시약 (예컨대, 톨루엔 중의 $AlMe_3$ 등)의 존재 하에 화합물 B1을 암모니아 소스 (예컨대, NH_4Cl, NH_3 등)로 처리함으로써 제조된다.

[0397] 화합물 B3 (상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)는, 화합물 B2를 치환된 알킬 에스테르 (예컨대, 페닐 에테르 등의 용매 내에서 β-케토 에스테르 또는 치환된 아크릴레이트; 상기 식에서, X_3는 C_{1-3}알콕시, 벤족시 또는 할로겐과 같은 이탈기임)를 사용해 축합하고, 할로겐화 시약 (예컨대, $POCl_3$, $POBr_3$ 등)의 존재 하에 환류함으로써 제조된다.

[0398] 화합물 B4는 강염기 (예컨대, KOtBu, NaOtBu, NaO^{t}Am, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 용매 (예컨대, THF, DMF 등) 내에서 화합물 B3를 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 (여기서, PG는 아민 상에서 모노치환된 선택적으로 존재하는 보호기임)과 커플링함으로써 제조된다.

[0399] 다른 예로, 화합물 B4는 포스피노 리간드:팔라듐 소스의 혼합물 (여기서, 팔라듐 소스는 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$(알릴), $PdCl_2$(ACN), $[Pd(OAc)_2]_3$ 등으로부터 선택되며, 포스피노 리간드는 PCy_3, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되며; 다른 예로, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등의 상업적으로 입수가능한 촉매가 사용될 수 있음)을 사용한 팔라듐 촉매화된 가교-커플링 반응을 통해 화합물 B3를 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 (여기서, 보호기는 존재하지 않음)과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0400] **도식 C** 4,6-다이아미노 치환된 피리미딘 화합물



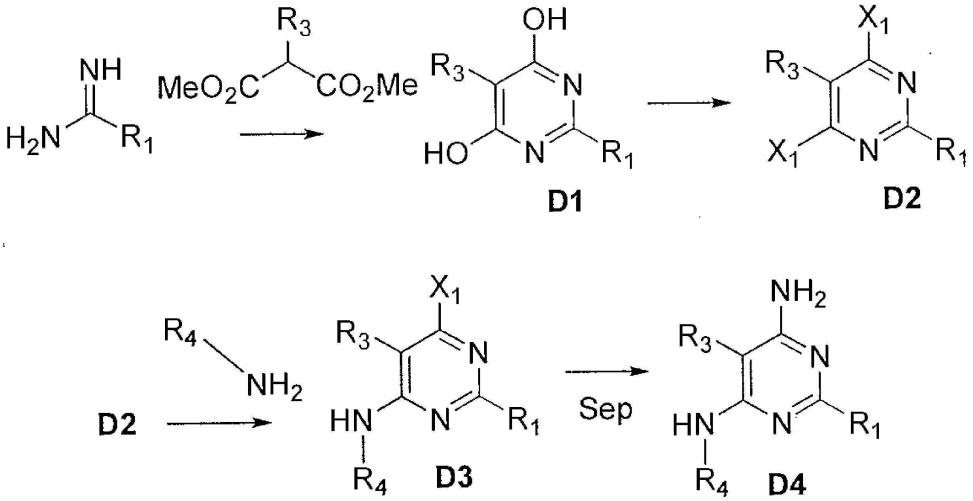
[0401]

[0402] 화합물 C1은 유기 용매 (예컨대, 아세토니트릴 등) 내에서 환류 하에, 치환된 2-아미노-피리딘 (여기서, Ra는 1,2 또는 3개의 선택적인 R_5 치환기임) 및 α-할로겐화된 케톤 (상기 식에서, X_4는 클로로 또는 브로모와 같은 이탈기이며, Rb는 부가적인 선택적인 R_5 치환기임)의 축합에 의해 제조된다.

[0403] 화합물 C2는 유기 용매 (예컨대, 다이메틸아세타미드 등)에서 포스피노 리간드:팔라듐 소스의 혼합물 (여기서, 팔라듐 소스는 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$(알릴), $PdCl_2$(ACN), $[Pd(OAc)_2]_3$ 등으로부터 선택되며, 포스피노 리간드는 PCy_3, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되며; 다른 예로, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등의 상업적으로 입수가능한 촉매가 사용될 수 있음) 및 염기 2 당량 (예컨대, 세슘 아세테이트 등)을 사용한 팔라듐 촉매화된 가교-커플링 반응을 통해 화합물 C1을 치환된 피리미딘 화합물 (상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)과 반응시켜, Heck 커플링을 수행함으로써 제조된다. 반응은 100℃ 이하의 승온된 온도에서 수행될 수 있다.

[0404] 화합물 C3는 주위 온도 또는 승온된 온도에서 화합물 C2를 탈보호 시약 (예컨대, DCM 중의 20-40% TFA 등)으로 처리함으로써 제조된다.

[0405] **도식 D** 4,6-다이아미노 치환된 피리미딘 화합물



[0406]

[0407] 화합물 D1은 소듐 알콕사이드-용매 혼합물 (예컨대, MeOH 중의 NaOMe 또는 EtOH 중의 NaOEt 등)을 포함하는 용

액 내에서 치환된 말로네이트 화합물 및 아미드화된 R_1 기의 축합 반응에 의해 제조된다.

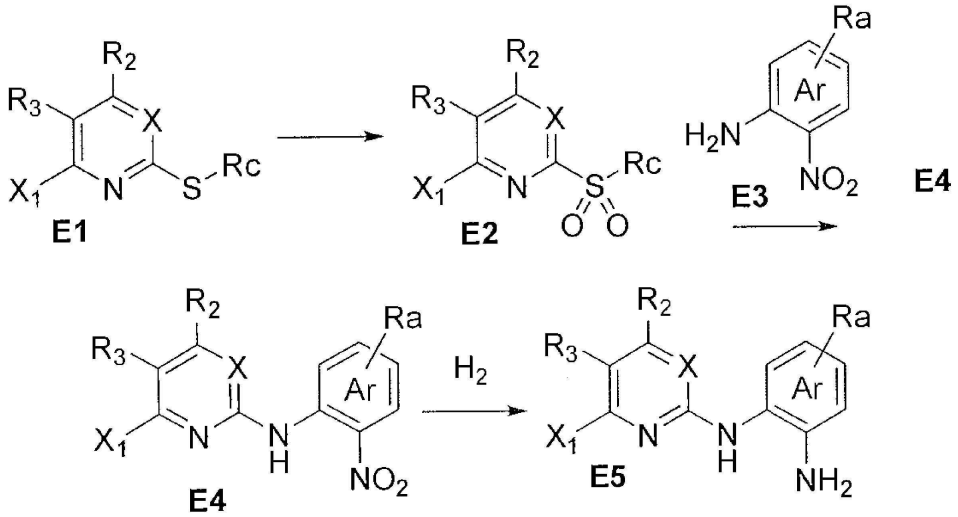
[0408] 화합물 D2 (상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)는 할로겐화 시약 (예컨대, $POCl_3$, $POBr_3$ 등)의 존재 하에 화합물 D1을 환류함으로써 제조된다.

[0409] 화합물 D3는 용매 (여기서, 용매는 EtOH, THF, DMF, 이들의 혼합물 등으로부터 선택됨) 내에서 화합물 D2를 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민을 사용해 모노-아민화함으로써 제조된다.

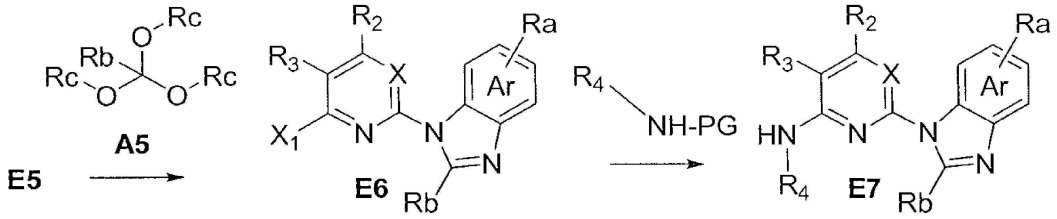
[0410] 화합물 D4는 용매 (여기서, 용매는 CH_3CN, DMSO, 이들의 혼합물 등으로부터 선택됨)를 포함하는 혼합물에서 화합물 D3를 수성 암모니아 소스로 처리함으로써 제조된다.

[0411] **도식 E** 벤즈이미다졸 치환된 피리미딘 화합물

[0412]



[0413]



[0414] 2-메틸설포닐 치환된 화합물 E2는 적절한 온도에서 용매 (예컨대, CH_2Cl_2 등) 내에서 2-메틸티오 치환된 피리미딘 화합물 E1 (상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자이며, Rc는 C_{1-3}알킬임)을 산화제 (예컨대, mCPBA, MPS 등)와 반응시킴으로써 제조된다.

[0415] 화합물 E4는 강염기 (예컨대, KOtBu, NaOtBu, NaO^{t}Am, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 용매 (예컨대, THF, DMF 등) 내에서 화합물 E2를 니트로 치환된 아민 화합물 E3 (여기서, Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리이며; Ra는 1,2 또는 3개의 선택적인 R_5 치환기임)와 반응시킴으로써 제조된다. 화합물 E3 상의 아민 치환기는 아민 상에서 보호기로 선택적으로 모노치환될 수 있다.

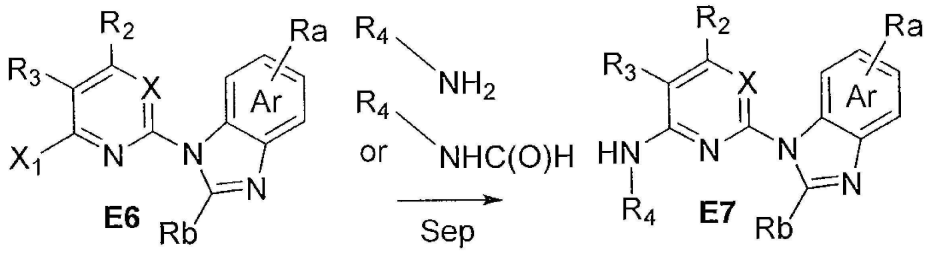
[0416] 화합물 E5는 수소 및 촉매 (예컨대, 니켈, 백금, 탄소상 팔라듐 등)의 존재 하에 화합물 E4를 반응시킴으로써 제조된다.

[0417] 화합물 E6는 오르토에스테르 화합물 A5 (여기서, Rb는 부가적인 선택적인 R_5 치환기이며, Rc는 C_{1-3}알킬임)를 사용한 화합물 E5의 축합에 의해 제조된다. 화합물 E6는 또한, 다양한 반응물을 사용해 선택적인 R_5 치환기를 첨가하여 화합물 E5를 고리화함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 반응물은 TCDI일 수 있으며, 여기서, 부가적인 선택적인 R_5 치환기는 추가적으로 치환될 수 있는 티오-카르보닐이다.

[0418] 화합물 E7은 용매 (여기서, 용매는 EtOH, THF, DMF, 이들의 혼합물 등으로부터 선택됨)에서 화합물 E6를 다양한

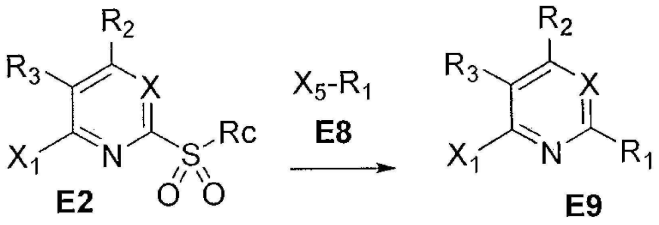
치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0419] R_3가 선택적으로 할로겐인 경우, 생성물인 화합물 E7은 레지오이성질체의 혼합물로서 수득되며, 여기서, 용어 "Sep"는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 분리 기술을 이용해 혼합물로부터 수행되는 원하는 화합물 E7 이성질체의 분리를 지칭한다.



[0420]

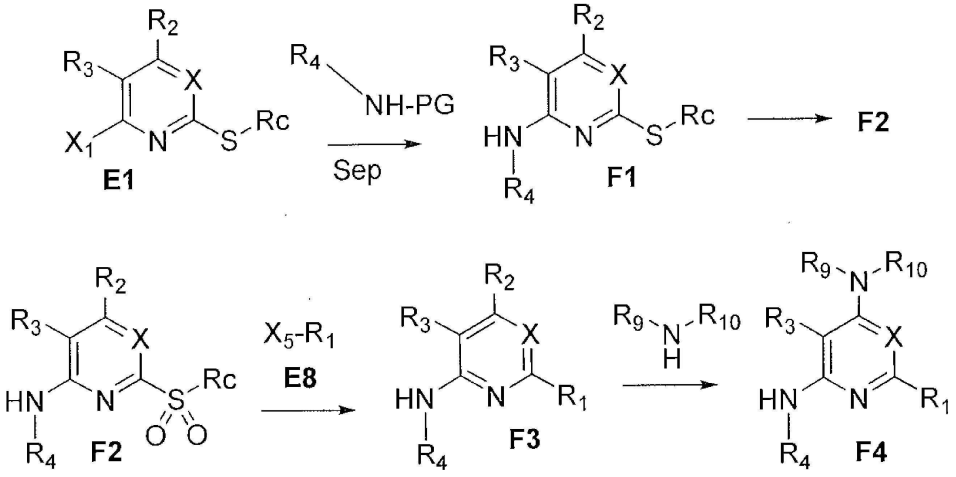
[0421] 다른 예로, 화합물 E7은 포스피노 리간드:팔라듐 소스의 혼합물 (여기서, 팔라듐 소스는 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$(알릴), $PdCl_2$(ACN), $[Pd(OAc)_2]_3$ 등으로부터 선택되며, 포스피노 리간드는 PCy_3, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되며; 다른 예로, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등의 상업적으로 입수가능한 촉매가 사용될 수 있음)을 사용한 팔라듐 촉매화된 가교-커플링 반응을 통해 화합물 E6를 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 또는 아미드 (여기서, 보호기는 존재하지 않음)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.



[0422]

[0423] 화합물 E9는 강염기 (예컨대, KOtBu, NaOtBu, NaO^{t}Am, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 화합물 E2를 화합물 E8 (예컨대, 산성 양성자 기를 가진 R_1 치환기, 상기 식에서, X_5는 반응성 수소 원자임)과 반응시킴으로써 직접 제조될 수 있다. 화합물 E9은 화합물 E6 자리에서 먼저 수행되어, 식 (I)의 화합물이 제공될 수 있다.

[0424] **도식 F** 치환된 피리미딘 화합물



[0425]

[0426] 화합물 F1은 강염기 (예컨대, KOtBu, NaOtBu, NaO^{t}Am, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 용매 (예컨대, THF, DMF 등) 내에서 적절한 온도에서, 화합물 E1 (상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자이며 Rc는 C_{1-3}알킬임)을 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 (여기서, PG는 아민 상에서 모

노치환된 선택적으로 존재하는 보호기임)과 반응시킴으로써 제조된다.

[0427] R_3가 선택적으로 할로겐인 경우, 생성물인 화합물 F1은 레지오이성질체의 혼합물로서 수득되며, 여기서, 용어 "Sep"는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 분리 기술을 이용해 혼합물로부터 수행되는 원하는 화합물 F1 이성질체의 분리를 지칭한다.

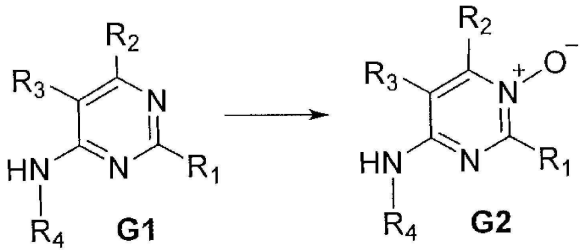
[0428] 다른 예로, 화합물 F1은 포스피노 리간드:팔라듐 소스의 혼합물 (여기서, 팔라듐 소스는 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$(알릴), $PdCl_2$(ACN), $[Pd(OAc)_2]_3$ 등으로부터 선택되며, 포스피노 리간드는 PCy_3, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되며; 다른 예로, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등의 상업적으로 입수가능한 촉매가 사용될 수 있음)을 사용한 팔라듐 촉매화된 가교-커플링 반응을 통해 화합물 E1을 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 또는 아미드 (여기서, 보호기는 존재하지 않음)와 반응시킴으로써 제조된다.

[0429] 화합물 F2는 용매 (예컨대, CH_2Cl_2 등)에서 화합물 F1을 산화제 (예컨대, mCPBA, MPS 등)와 반응시킴으로써 제조된다.

[0430] 화합물 F2는 강염기 (예컨대, KOtBu, NaOtBu, NaO^tAm, NaH, NaHMDS 등)의 존재 하에 화합물 E8 (예컨대, 산성 양성자 기를 가진 R_1 치환기, 상기 식에서, X_5는 반응성 수소 원자임)와 반응하여, 대표적인, 식 (I)의 화합물인 화합물 F3을 제공할 수 있다.

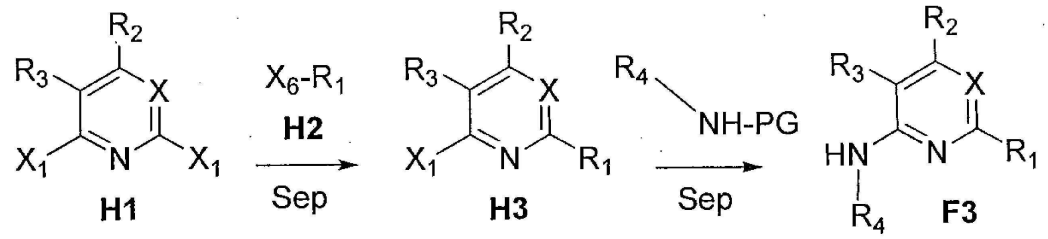
[0431] R_2가 할로겐인 경우, 화합물 F3는 용매 (여기서, 용매는 CH_3CN, DMSO, 이들의 혼합물 등으로부터 선택됨)를 포함하는 혼합물에서 치환된 아민으로 처리되어, 대표적인, 식 (III)의 화합물인 화합물 F4가 제공될 수 있다.

[0432] **도식 G** 옥사이드 치환된 피리미딘 화합물

[0433] 

[0434] 화합물 G1은 산화제 (예컨대, mCPBA, MPS 등)와 반응하여, 대표적인, 식 (IV)의 화합물인 화합물 G2가 제공될 수 있다.

[0435] **도식 H** 치환된 피리미딘 화합물

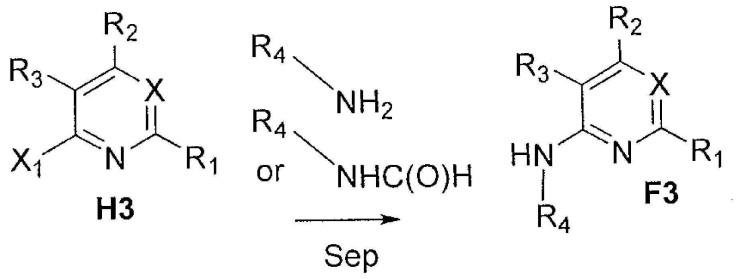
[0436] 

[0437] 화합물 H3는 포스피노 리간드:팔라듐 소스의 혼합물 (여기서, 팔라듐 소스는 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$(알릴), $PdCl_2$(ACN), $[Pd(OAc)_2]_3$ 등으로부터 선택되며, 포스피노 리간드는 PCy_3, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되며; 다른 예로, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등의 상업적으로 입수가능한 촉매가 사용될 수 있음)의 존재 하에, 화합물 H1 (상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)을 화합물 H2 (여기서, R_1은 치환된 헤테로방향족 또는 헤테로사이클릭 단환식 또는 이환식 고리 시스템이며, X_6는 R_1의 탄소 원자에 부착된 붕산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬주석, 아연 클로라이드 등의 반응성 기임)와 반응시킴으로써 제조된다.

[0438] R_2 및 R_3 중 하나 또는 둘 다가 선택적으로 할로겐인 경우, 생성물인 화합물 H3는 레지오이성질체의 혼합물로서

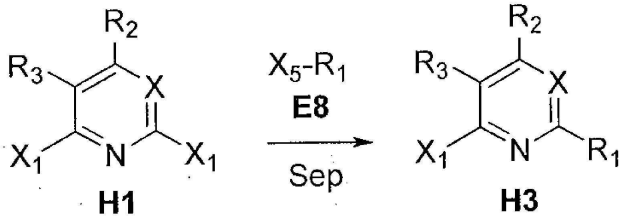
수득되며, 여기서, 용어 "Sep"는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 분리 기술을 이용해 혼합물로부터 수행되는 원하는 화합물 H3 이성질체의 분리를 지칭한다.

[0439] 화합물 F3는 용매 (여기서, PG는 아민 상에서 모노치환된 선택적으로 존재하는 보호기이며; 용매는 EtOH, THF, DMF, 이들의 혼합물 등으로부터 선택됨)에서 화합물 H3를 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민과 반응시키고, 이후 필요에 따라 분리 및 탈보호를 수행함으로써 제조된다.



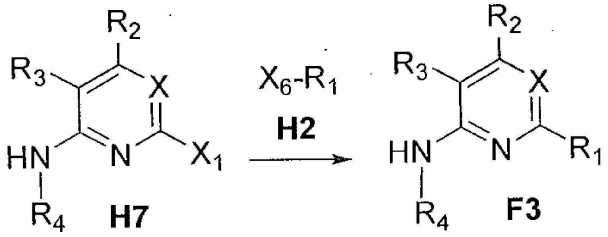
[0440]

[0441] 다른 예로, 화합물 F3는 포스피노 리간드:팔라듐 소스의 혼합물 (여기서, 팔라듐 소스는 $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$(알릴), $PdCl_2$(ACN), $[Pd(OAc)_2]_3$ 등으로부터 선택되며, 포스피노 리간드는 PCy_3, Q-Phos, XPhos 등으로부터 선택되며; 다른 예로, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ 등의 상업적으로 입수가능한 촉매가 사용될 수 있음)의 존재 하에, 화합물 H3를 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 아민 또는 아미드와 반응시킴으로써 제조된다. 화합물 H3가 아미드와 반응하는 경우, 생성되는 중간 산물은 적절한 온도에서 염기성 조건 하에 시약 (예컨대, NaOH, KOH, LiOH 등)을 사용해 가수분해되며, 이후 필요에 따라 분리되어, 생성물인 화합물 F3가 수득된다.



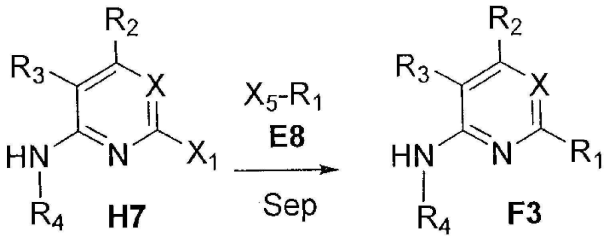
[0442]

[0443] 다른 예로, 화합물 H3는 화합물 H1와 화합물 E8의 Heck 반응과, 이후 필요에 따라 분리에 의해 제조될 수 있다.



[0444]

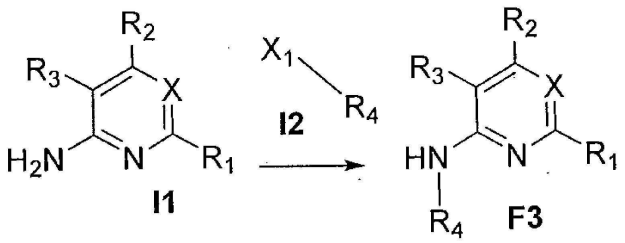
[0445] 다른 예로, 화합물 F3는 화합물 H7을 화합물 H2 (여기서, R_1은 치환된 헤테로방향족 또는 헤테로사이클릭 단환식 또는 이환식 고리 시스템이며, X_6는 R_1의 탄소 원자에 부착된 붕산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬주석, 아연 클로라이드 등의 반응성 기임)와 반응시킴으로써 제조된다.



[0446]

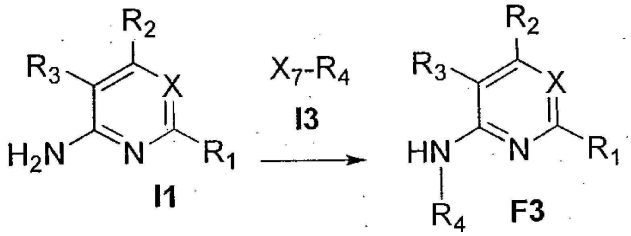
[0447] 다른 예로, 화합물 F3는 화합물 H7과 화합물 E8 (상기 식에서, X_5는 반응성 수소 기임)의 Heck 반응과, 이후 필요에 따라 분리에 의해 제조될 수 있다.

[0448] **도식 I** 치환된 피리미딘 화합물



[0449]

[0450] 화합물 F3는 전이 금속 촉매 (예컨대, 구리, 팔라듐 등으로부터 선택되는 금속을 포함하는 촉매)의 존재 하에, 치환된 화합물 I1을 화합물 I2 (예컨대, 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템, 상기 식에서, X_1 브로모, 클로로 또는 요오도로부터 선택되는 할로겐 원자임)와 반응시킴으로써 제조된다.



[0451]

[0452] 화합물 F3는 보로하이드라이드 (예컨대, $NaCNBH_3$ 또는 $NaBH(OAc)_3$ 등)의 존재 하에, 치환된 화합물 I1을 화합물 I3 (예컨대, 다양한 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 고리 시스템, 상기 식에서, X_7은 케톤 또는 알데하이드 이탈기임)와 반응시킴으로써 제조된다.

[0453] <u>특정 합성예</u>

[0454] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위에 대한 이해를 돕고자, 다음의 특정 실시예가 포함된다. 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 관한 실험은 당연하게도, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태 및 현재 알려져 있거나 또는 이후에 개발될 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 변형물의 범위는 구체적으로 제한되어서는 안 되며, 당해 기술분야의 당업자의 이해 범위 내에서 본원에 기술되며 이하 청구되는 범위에 속하는 것으로 간주된다.

[0455] 작업 실시예에서보다는, 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구항에서 사용되는 성분, 반응 조건, 실험 데이터 등의 양을 표현하는 모든 수들은 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해된다. 즉, 이러한 모든 수들은, 반응에 의해 수득되고자 하는 원하는 특성에 따라 또는 가변적인 실험 조건의 결과로서 다양할 수 있는 어림값을 나타낸다. 따라서, 예상되는 실험 재현성의 범위 내에서, 결과적인 데이터의 맥락에서 용어 "약"은, 평균에 대한 표준 편차에 따라 다양할 수 있는, 주어진 데이터에 대한 범위를 지칭한다. 마찬가지로, 주어진 실험 데이터에 있어서, 결과적인 데이터는 유효 수치의 손실 없이, 반올림 또는 반내림되어 데이터를 일관되게 나타낼 수 있다. 적어도 최소한으로는 등가물의 원칙 적용을 청구항의 범위에 제한하려는 시도 없이, 각각의 수치 파라미터는 유효 숫자 및 일상적인 반올림 기법의 면에서 이루어져야 한다.

[0456] 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 특징에 관한 수치 범이 및 파라미터가 어림값인 한편, 작업 실시예에 나타내는 수치는 가능한 한 정확하게 기록한다. 그러나, 임의의 수치는 본래, 각각의 테스트 측정에서 확인되는 표준 편차로 인해 소정의 오차를 포함한다.

[0457] 본원에 제공되는 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 하기의 비제한적인 예를 참조로 보다 상세히 설명되며, 실시예는 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 범위를 보다 전체적으로 예시하도록 제공되지만, 이의 범위를 한정하려는 것으로 간주되어서는 안된다. 실시예는, 본원에 기술된 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 제조 방법, 및 시험관내 및/또는 생체내에서 이들 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태의 테스트를 예시한다. 당해 기술분야의 당업자는, 이들 실시예에 기술되는 합성 기법이 화학 분야의 당업자의 시행에 포함되는 기법을 나타

내며, 마찬가지로 이의 시행에 대한 바람직한 방식을 구성하는 것으로 이해할 것이다. 그러나, 당해 기술분야의 당업자는, 본 개시내용의 면에서, 본원에 기술된 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 유사하거나 또는 비슷한 결과를 여전히 수득하면서도, 본원에 개시된 특정 방법에 많은 변화를 줄 수 있음을 알아야 한다.

[0458] 시약 및 용매는, 노트한 경우를 제외하고는, (다양한 공급업체로부터) 구매한 대로 사용하였다. 이용가능한 경우, 용어 "셀라이트(Celite)"는 하기의 실시예에서 나타나듯 제품명 CELITE® (규조토 브랜드)를 나타내게 사용된다. 이용가능한 경우, 크로마토그래피 분리는 상업적으로 입수가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예컨대, ISCO CombiFlash® Rf 시스템을 사용하여 수행하였다. 이용가능한 경우, NMR 스펙트럼은 상업적으로 입수가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예컨대, 표준으로서 중수소화된 용매, 예컨대 DMSO-d_6 또는 잔여 용매를 사용하는 Bruker Avance III^{500} 분광계를 사용하여, 수득하였다. 이용가능한 경우, 용융점은 상업적으로 입수가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예컨대, SRS OptiMelt® MPA100 (커렉션(correction)/보정 없이 수득된 값)을 사용하여 측정하였다. 이용가능한 경우, TLC 분석은 상업적으로 입수가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예컨대, Aldrich 254 nm 유리-백(glass-backed) 플레이트 (60 Å, 250 ㎛)를 사용하여 수행하고, UV 및 I_2 염색을 사용해 가시화하였다. 이용가능한 경우, ESI 질량 스펙트럼은 상업적으로 입수가능한 기법 및 장비를 사용하여, 예컨대, ACQUITY UPLC® 시스템을 사용하여 수득하였으며, 달리 언급되지 않는 한, $[M+H]^+$ 또는 $[M-H]^-$ 값으로서 표현한다. 이용가능한 경우, 산물의 구조는 2D NOESY (Nuclear Overhauser SpectroscopY) 실험을 통해 수득하였다.

[0459] 하기의 약어는 본원에 사용되는 용어가 당해 기술분야의 당업자에게 명확하도록 제공된다:

약어	의미
AcOH 또는 HOAc	아세트산
ACN 또는 MeCN	아세토니트릴
$AlMe_3$	트리메틸알루미늄
APC	알릴팔라듐 (II) 클로라이드 다이머
Boc	*tert*-부톡시카르보닐
CsOAc	세슘 아세테이트
DCM 또는 CH_2Cl_2	다이클로로메탄
DME	다이메틸 에테르
DMF	다이메틸 포름아미드
DMA	다이메틸아세타미드
DMAP	4-다이메틸아미노피리딘
DMSO	다이메틸설폭사이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피

[0460]

약어	의미
h, hr, min, s	시간 (h 또는 hr), 분 (min), 초 (s)
iPrMgCl*LiCl	이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체
iPrOAc	이소프로필 아세테이트
K_2CO_3	포타슘 카르보네이트
K_3PO_4	포타슘 포스페이트
KOtBu 또는 t-BuOK	포타슘 *tert*-부톡사이드
LC/MS, LCMS 또는 LC-MS	액체 크로마토그래피 질량 분광법
MeOH	메탄올
$MeNH_2$ x HCl	메탄아민 하이드로클로라이드
MS	질량 분광법
m.p.	용융점 (℃로 나타냄)
MPS	포타슘 퍼옥시모노설페이트 ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$)
NaH	소듐 하이드라이드
$NaHCO_3$	소듐 바이카르보네이트
NaHMDS	소듐 헥사메틸다이실라자이드
$NaIO_4$	소듐 퍼요오데이트
NaOH	소듐 하이드록사이드
NaOtAm	소듐 *tert*-펜톡사이드
NaOMe	소듐 메톡사이드
NaOEt	소듐 에톡사이드
NaOtBu	소듐 *tert*-부톡사이드
NCS	N-클로로숙신이미드
NH_4Cl	암모늄 클로라이드
NH_4OH	암모늄 하이드록사이드
NIS	N-요오도숙신이미드
NMP	N-메틸피롤리돈
NMR	핵 자기 공명
옥손	포타슘 퍼옥시모노설페이트
PCl_5	포스포러스 펴클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드
PCy_3	트리사이클로헥실포스핀
[Pd]	팔라듐

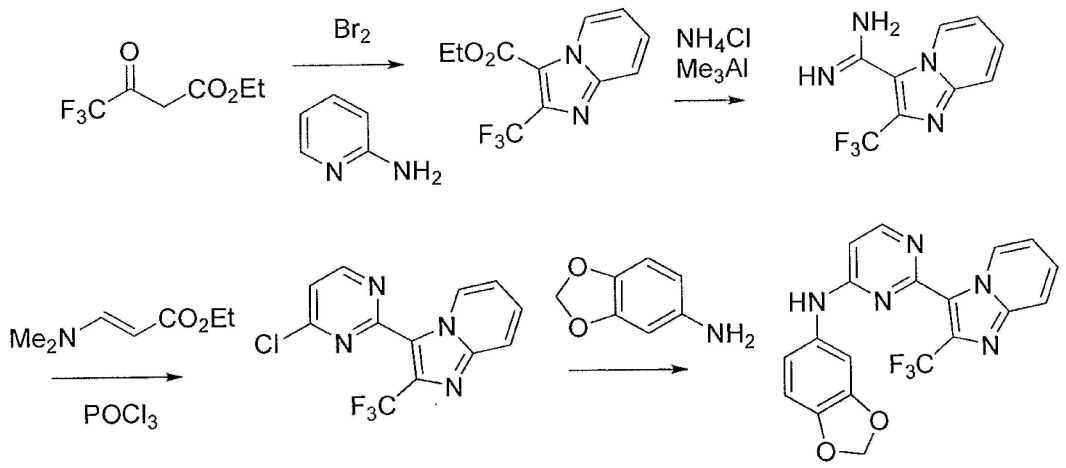
[0461]

약어	의미
Pd/C°	탄소상 팔라듐
$Pd_2(dba)_3$ 또는 Pd_2dba_3	트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-비스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II)
$PdCl_2(ACN)$	비스(아세토니트릴)다이클로로팔라듐(II)
$PdCl_2$(알릴)	클로로알릴팔라듐(II) 다이머
$[Pd(OAc)_2]_3$	팔라듐 (II) 아세테이트
$Pd(PPh_3)_4$	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐
$POCl_3$	포스포러스 옥시클로라이드
PPh_3	트리페닐포스핀
psi	제곱 인치 당 파운드 압력
Pt/C	탄소상 백금
PTSA	p-톨루엔설폰산
Q-Phos 또는 QPhos	1,2,3,4,5-펜타페닐-1′-(다이-*tert*-부틸포스피노)페로센
RT	실온
TBSO 또는 OTBS	*tert*-부틸다이메틸실릴옥시
TCDI	1,1’-티오카르보닐다이이미다졸
t-Bu	tert-부틸
TEA, NEt_3, Et_3N	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
THF	테트라하이드로푸란
TsOH X H_2O	p-톨루엔설폰산 일수화물
UPLC	초성능 액체 크로마토그래피
Xphos 또는 XPhos	2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트리이소프로필바이페닐

[0462]

[0463] <u>실시예 1</u>

[0464] N-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 (Cpd 28)



[0465]

[0466] 단계 1. CH_2Cl_2 (50 mL) 중의 에틸 4,4,4-트리플루오로-3-옥소부타노에이트 (9.0 g, 48.9 mmol)의 용액에 브롬 (2.5 mL, 49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음, 건조 질소 하에 농축시켰다. 에탄올 (30 mL) 중의 미정제(crude) 물질에 피리딘-2-아민 (5.2 g, 55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 에탄올을 증발시키고, 잔여물을 EtOAc와 물 사이에서 분별하였다. 유기층을 건조하고, 실리카 겔의 쇼트 플러그를 통해 여과한 다음, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래

피에 의해 정제하여, 에틸 2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트를 백색 고체 (5.3 g, 42%)로서 수득하였다.

[0467] 단계 2. 0℃에서 톨루엔 (20 mL) 중의 NH_4Cl (2.67 g, 50 mmol)의 현탁액에 $AlMe_3$ (톨루엔 중 2M 용액, 25 mL, 50 mmol)를 약 5분 동안 첨가한 후 가스를 발생시켰다. 현탁액을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 톨루엔 (50 mL) 중의 에틸 2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트 (2.58 g, 10 mmol)의 용액을 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 72시간 동안 가열한 다음, 얼음조에서 냉각시키고, MeOH (100 mL) 및 NaOH (2 g, 50 mmol)를 사용해 퀀칭(quenching)하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 농축시켜, 미정제 2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스이미드아미드를 갈색 고체 (2.3 g)로서 수득하였다.

[0468] 단계 3. 다이페닐 에테르 (10 mL) 중의 2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스이미드아미드 (2.3 g, 10 mmol)와 에틸 3-(다이메틸아미노)아크릴레이트 (7.2 g, 50 mmol)의 혼합물을 160℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 헥산 (200 mL)으로 희석시켰다. 침전물을 여과하고, 헥산으로 세정하여, 2-(2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4(3H)-온을 담갈색 고체로서 수득하였다. 이 고체를 아세토니트릴 (10 mL)에 용해시키고, 혼합물에 $POCl_3$ (1.9 mL, 20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 30분 동안 가열한 다음, 얼음조에서 냉각시키고, 다이클로로메탄 (100 mL)으로 희석시킨 후, $NaHCO_3$ 수용액으로 세정하였다. 유기 층을 건조하고, 셀라이트로 여과한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-(4-클로로피리미딘-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘을 담황색 고체 물질 (3단계에 걸쳐 1.09 g, 37%)로서 수득하였다.

[0469] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H).

[0470] 단계 4. 0℃에서 THF (1 mL) 중의 3-(4-클로로피리미딘-2-일)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘 (75 mg, 0.25 mmol) 및 벤조[d][1,3]다이옥솔-5-아민 (69 mg, 0. 5 mmol)의 용액에 KOtBu (THF 중의 1M 용액, 1 mL, 1 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 HOAc로 퀀칭하고, EtOAc와 물 사이에서 분별하였다. 유기 부분을 건조한 다음, 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황갈색 고체 (58 mg, 58%)로서 수득하였다.

[0471] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.70 (s, 1H), 9.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (br. s., 1H), 7.17 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H); MS *m/z* 400 $[M+H]^+$.

[0472] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 1의 절차에 따라 제조할 수 있다.

Cpd	명칭 & 데이터
2	N-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 9.45 (br. s, 1H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.98 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 4.4, 3.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.30 (m, 4H), 2.75 (s, 3H); MS *m/z* 360 $[M+H]^+$
3	2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.06 (br. s, 1H), 9.81 (dt, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (dt, J = 8.8, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H); MS *m/z* 370 $[M+H]^+$
4	N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.84 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 9.44 (br. s, 1H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (ddd, J = 8.9, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.97 - 7.00 (m, 2H), 6.95 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); MS *m/z* 332 $[M+H]^+$

[0473]

Cpd	명칭 & 데이터
5	N-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.78 (br. s, 1H), 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.40 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H); MS *m/z* 336 $[M+H]^+$
6	2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-페닐피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.85 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 9.65 (br. s, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 3H), 7.36 - 7.43 (m, 3H), 7.11 (tt, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 7.5, 5.5, 0.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H); MS *m/z* 302 $[M+H]^+$
7	2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.25 (br. s, 1H), 9.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H); MS *m/z* 424 $[M+H]^+$
8	N-(4-클로로페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.95 (br. s., 1H), 9.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 390 $[M+H]^+$
9	N-(4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (br. s, 1H), 9.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); MS *m/z* 370 $[M+H]^+$
10	N-(4-브로모페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.97 (br. s, 1H), 9.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 435 $[M+H]^+$
11	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 9.52 (dt, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 73.8 Hz, 1H); MS *m/z* 422 $[M+H]^+$

[0474]

Cpd	명칭 & 데이터
12	N-(4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 9.63 (dt, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.00 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.98 (m, 2H), 6.91 (br. s, 1H), 6.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); MS *m/z* 386 $[M+H]^+$
13	2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.24 (br. s., 1H), 9.56 - 9.72 (m, 1H), 8.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.98 (m, 3H), 7.63 - 7.74 (m, 3H), 6.90 (d, J = 5.4 Hz, 1H); MS *m/z* 458 $[M+H]^+$
14	2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 9.72 - 9.82 (m, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (br. s, 1H), 6.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 474 $[M+H]^+$
15	N-(4-브로모페닐)-2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.96 (br. s, 1H), 9.60 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.64 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 6.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 469 $[M+H]^+$
16	2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 9.60 - 9.78 (m, 1H), 8.40 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.5, 0.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (br. s, 1H), 6.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 74.4 Hz, 1H); MS *m/z* 456 $[M+H]^+$
17	N-(4-클로로페닐)-2-[6-클로로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 9.59 - 9.75 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 5H), 6.74 (br. s, 1H), 6.55 (dd, J = 6.0, 1.3 Hz, 1H); MS *m/z* 425 $[M+H]^+$
18	2-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.33 (br. s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H); MS *m/z* 438 $[M+H]^+$

[0475]

Cpd	명칭 & 데이터
19	N-(4-브로모페닐)-2-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.30 (s, 1H), 10.07 (br. s, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.96 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H); MS *m/z* 449 $[M+H]^+$
20	N-(4-메틸페닐)-2-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.83 (br. s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); MS *m/z* 384 $[M+H]^+$
21	2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.78 (s, 1H), 9.63 (br. s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 10.1, 5.4 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 10.7, 7.9, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); MS *m/z* 388 $[M+H]^+$
22	2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.63 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 10.0, 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); MS *m/z* 404 $[M+H]^+$
23	2-[5 클로로-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 8.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73 - 6.80 (m, 2H), 6.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); MS *m/z* 433 $[M+H]^+$
24	2-[5-클로로-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일]-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.47 (br. s, 1H), 8.47 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); MS *m/z* 469 $[M+H]^+$
25	N-(4-브로모페닐)-2-[5-클로로-1-메틸-2-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.24 (br. s, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 - 7.52 (m, J = 8.5 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); MS *m/z* 482 $[M+H]^+$

[0476]

Cpd	명칭 & 데이터
26	N-(4-브로모페닐)-2-(6-플루오로-2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (br. s., 1H), 9.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (td, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.46 (m, J = 7.6 Hz, 3H), 7.01 - 7.21 (m, 4H), 6.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H); MS *m/z* 461 $[M+H]^+$
27	2-(6-플루오로-2-페닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.88 (br. s, 1H), 9.49 - 9.61 (m, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 3H), 7.39 - 7.49 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); MS *m/z* 396 $[M+H]^+$
29	N-(2,3-다이하이드로-1,4-벤조다이옥신-6-일)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm9.63 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 7.15 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 0H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.29 (m, 4H); MS *m/z* 410 $[M+H]^+$
30	N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 9.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); MS *m/z* 387 $[M+H]^+$
31	N^2,N^2-다이메틸-N^5-{2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-일}피리딘-2,5-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 9.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (br. s, 1H), 7.32 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (br. s, 0H), 6.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 6H); MS *m/z* 400 $[M+H]^+$
32	2-[6-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.25 (br. s, 1H), 9.66 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 9.6, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 503 $[M+H]^+$
33	2-[6-브로모-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 9.70 - 9.86 (m, 1H), 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (br. s, 1H), 3.78 (s, 3H); MS *m/z* 465 $[M+H]^+$

[0477]

Cpd	명칭 & 데이터
34	N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.77 (s, 1H), 9.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.13 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); MS *m/z* 404 $[M+H]^+$
35	N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.80 (s, 1H), 9.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.85 (dt, J = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.1, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); MS *m/z* 420 $[M+H]^+$
36	N-(3-클로로-4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.92 (s, 1H), 9.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); MS *m/z* 404 $[M+H]^+$
37	N-(4-에톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.64 (br. s, 1H), 9.43 (br. s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 9.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS *m/z* 400 $[M+H]^+$
38	N-[4-(프로판-2-일)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (td, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.89 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 7H); MS *m/z* 398 $[M+H]^+$
39	N-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.84 (m, J = 3.5 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H); MS *m/z* 422 $[M+H]^+$

[0478]

Cpd	명칭 & 데이터
45	N-(4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.53 (br. s., 1H), 9.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H); MS *m/z* 387 $[M+H]^+$
46	2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.41 - 9.49 (m, 1H), 9.20 (br. s, 1H), 8.49 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 1H), 8.02 - 8.12 (m, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 - 7.32 (m, 2H); MS *m/z* 425 $[M+H]^+$
47	N-(4-클로로페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.53 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.20 (br. s., 1H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 391 $[M+H]^+$
48	2-[6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.31 (br. s, 1H), 9.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H); MS *m/z* 454 $[M+H]^+$
49	2-[6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.65 (br. s, 1H), 8.96 - 9.06 (m, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); MS *m/z* 470 $[M+H]^+$
50	N-(4-메톡시페닐)-2-[6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.04 (br. s, 1H), 8.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.79 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.33 (s, 3H); MS *m/z* 416 $[M+H]^+$
51	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[6-메톡시-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.90 (br. s, 1H), 8.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H); MS *m/z* 452 $[M+H]^+$

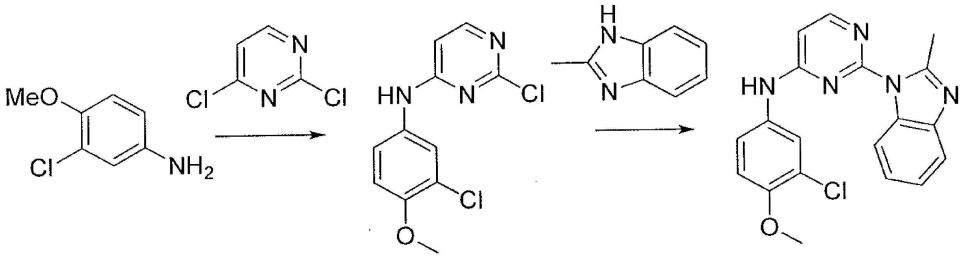
[0479]

Cpd	명칭 & 데이터
53	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.74 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.30 (br. s., 1H), 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 - 8.00 (m, 2H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 74.4 Hz, 1H); MS *m/z* 423 $[M+H]^+$
54	2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.25 (br. s, 1H), 9.58 (ddd, J = 5.7, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.8, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (ddd, J = 9.9, 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 442 $[M+H]^+$
55	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.75 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 9.10 (br. s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 9.8, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 10.0, 7.6, 2.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 2H), 6.99 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 440 $[M+H]^+$
56	N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 10.03 (br. s, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.21 - 8.36 (m, 1H), 8.00 - 8.15 (m, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H); MS *m/z* 424 $[M+H]^+$
60	N-(4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로 FORM-*d*) δ ppm 8.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.03 - 8.31 (m, 2H), 7.30 - 7.55 (m, 3H), 7.00 - 7.12 (m, 2H), 6.79 - 6.87 (m, 3H), 3.76 (s, 3H); MS *m/z* 386 $[M+H]^+$
62	N-(4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.58 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 9.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); MS *m/z* 371 $[M+H]^+$
118	2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.10 (s, 1H), 9.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (app. s, 1H), 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 - 7.86 (m, 3H), 7.46 (ddd, J = 9.1, 6.6, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H); MS *m/z* 356 $[M+H]^+$

[0480]

[0481] 실시예 2

[0482] N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-아민 (Cpd 40)



[0483]

[0484] 단계1. 3-클로로-4-메톡시아닐린 (2.07 g, 13.1 mmol), 2,4-다이클로로피리미딘 (1.95 g, 13.1 mmol) 및 트리에틸아민 (2.1 mL, 15 mmol)을 이소프로판올 (10 mL)에서 혼합하였다. 혼합물을 100℃에서 13시간 동안 가열한

다음, 부분적으로 농축시키고, 물로 희석 후, K_2CO_3를 사용해 염기성으로 만들었다. 침전물을 여과한 다음, 수세하고 헥산으로 세정하였다. 주 이성질체인 2-클로로-N-(3-클로로-4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 (2.07 g, 59%)을 메탄올로부터 백색 고체로서 재결정화하였다.

[0485] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (br. s, 1H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

[0486] 단계 2. 2-클로로-N-(3-클로로-4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 (84 mg, 0.31 mmol), 2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (82 mg, 0.62 mmol) 및 K_2CO_3 (86 mg, 0.62 mmol)를 DMF (2 mL)에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 3일 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 물과 EtOAc 사이에서 분별한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 (29 mg, 26%) 수득하였다.

[0487] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); MS *m/z* 366 $[M+H]^+$.

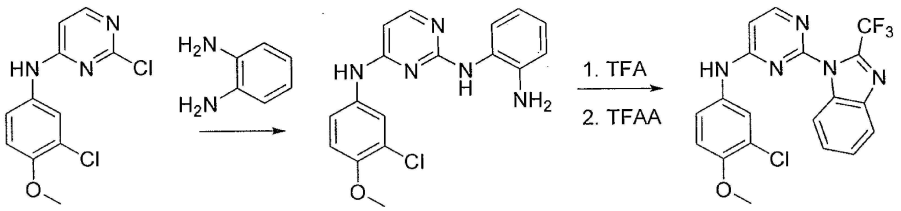
[0488] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 2의 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0489]

Cpd	명칭 & 데이터
1	N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.79 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 - 8.17 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.17 - 7.33 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); MS *m/z* 332 $[M+H]^+$
41	2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.37 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.26 (app. quind, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H); MS *m/z* 370 $[M+H]^+$
61	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8 Hz), 7.59 (3H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8 Hz), 7.0 (1H, t, J = 74 Hz), 6.69 (1H, d, J = 6 Hz), 2.82 (3H, s); MS *m/z* 368 $[M+H]^+$

[0490] <u>실시예 3</u>

[0491] N-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4-아민 (Cpd 42)



[0492]

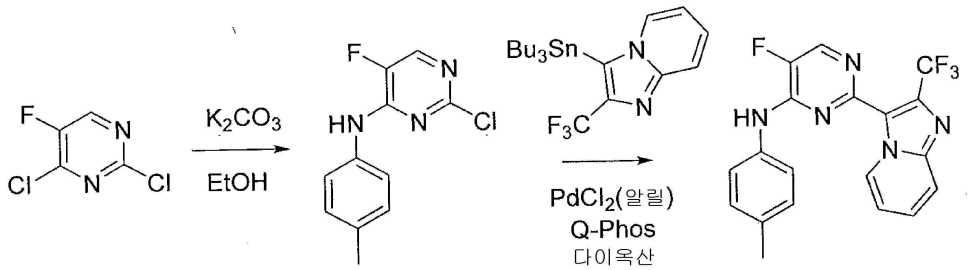
[0493] 이소프로판올 (5 mL) 중의 2-클로로-N-(3-클로로-4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민 (280 mg, 1.03 mmol)과 벤젠-1,2-다이아민 (540 mg, 5 mmol)의 혼합물을 마이크로 오븐에서 160℃에서 10분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출한 다음, 실리카 겔의 쇼트 플러그를 통해 여과하고, 농축시켜, 제1의 미정제 중간 산물인 N^2-(2-아미노페닐)-N^4-(3-클로로-4-메톡시페닐)피리미딘-2,4-다이아민을 수득하였다. 제1의 미정제 중간 산물을 다이클로로메탄 (5 mL)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산 무수물을 2번에 나누어 첨가하였다 (각각 0.5 mL). 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 세정하고, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 제2의 미정제 중간 산물인 N-(2-(4-(3-클로로-4-메톡시페닐아미노)-피리미딘-2-일아미노)페닐)-2,2,2-트리플루오로아세타미드를 수득하였다.

[0494] 아세토니트릴 (2 mL) 중의 제2의 미정제 중간 산물 (71 mg, 0.16 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로 오븐에서 180℃에서 1시간 45분 동안 가열한 다음, UPLC는 완전한 전환을 보여주었다. 최종 산물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 (40 mg, 59%) 수득하였다.

[0495] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.06 - 10.18 (m, 1H), 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.52 - 7.56 (m, J = 8.2, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); MS *m/z* 420 $[M+H]^+$.

[0496] 실시예 4

[0497] 5-플루오로-N-(4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 (Cpd 43)

[0498] 

[0499] 단계1: EtOH (10 mL) 중의 2,4-다이클로로-5-플루오로피리미딘 (1.00 g, 5.99 mmol), 4-톨루이딘 (642 mg, 5.99 mmol)과 K_2CO_3 (1.66 g, 12.0 mmol)의 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-클로로-5-플루오로-N-*p*-톨릴피리미딘-4-아민 (1.19 g, 84 %)을 수득하였다.

[0500] 단계2: 다이옥산 (1.5 mL) 중의 2-클로로-5-플루오로-N-p-톨릴피리미딘-4-아민 (165 mg, 0.69 mmol), 3-(트리부틸스타닐)-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘 (300 mg, 0.63 mmol), Q-Phos (13.5 mg, 0.019 mmol)와 $PdCl_2$(알릴) (6.9 mg, 0.019 mmol)의 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다 (213 mg, 80%).

[0501] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.24 - 9.29 (1H, m) 8.29 (1H, d, *J*=2.84 Hz) 7.66 - 7.71 (1H, m) 7.46 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.31 (1H, ddd, *J*=9.14, 6.62, 1.26 Hz) 7.14 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.82 - 6.89 (2H, m) 2.30 (3H, s); MS *m/z* 388.2 $[M+H]^+$.

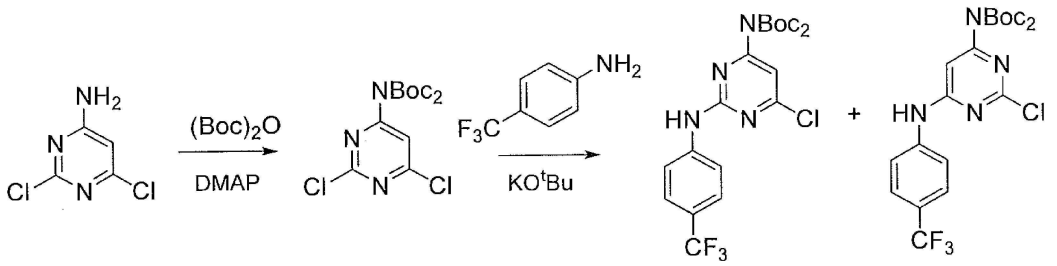
[0502] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 4의 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0503]

Cpd	명칭 & 데이터
44	5-클로로-N-(4-메틸페닐)-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4-아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로FORM-*d*) δ ppm 9.34 - 9.42 (1H, m) 8.51 (1H, s) 7.80 (1H, dd, *J*=9.14, 0.95 Hz) 7.49 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.41 (1H, ddd, *J*=8.99, 6.78, 1.26 Hz) 7.20 - 7.27 (3H, m) 6.91 (1H, td, *J*=6.94, 1.26 Hz) 2.42 (3H, s); MS *m/z* 404.2 $[M+H]^+$

[0504] 실시예 5

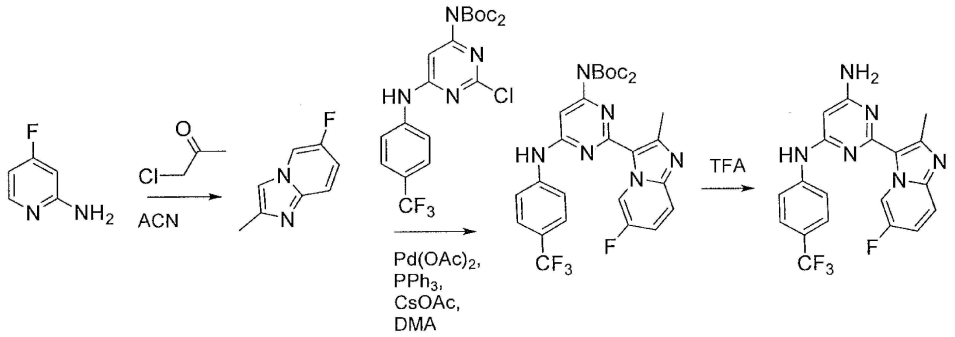
[0505] 2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 68)



[0506]

[0507] 단계 1. 다이클로로메탄 (20 mL) 중의 2,6-다이클로로피리미딘-4-아민 (3.78 g, 23.05 mmol)과 DMAP (cat.)의 혼합물을 0℃에서 다이-*tert*-부틸다이카르보네이트 (11.05 g, 50.71 mmol)로 처리하였다. 첨가 후, 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음물 (120 mL)에 붓고, 다이클로로메탄 (150 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (100 mL)로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 패드 (100 g)를 통한 여과에 의해 분리하여, 다이-*tert*-부틸 (2,6-다이클로로피리미딘-4-일)이미도다이카르보네이트를 오일 (7.55 g, 90%)로서 수득하였다.

[0508] 단계 2. THF (10 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 (2,6-다이클로로피리미딘-4-일)이미도다이카르보네이트 (1.75 g, 4.81 mmol) 및 4-트리플루오로메틸아닐린 (775.0 mg, 4.81 mmol)의 용액을 -78℃에서 포타슘 *tert*-부톡사이드 용액 (1M in THF, 9.62 mL, 9.62 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 교반되게 방치하고, 0℃로 20분 동안 가온하였다. 그런 다음, 혼합물을 얼음물 (120 mL)에 붓고, 다이클로로메탄 (150 mL)으로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (100 mL)로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산, 이후 2% 에틸 아세테이트-헥산으로 용출함으로써)에 의해 분리하여, 다이-*tert*-부틸 6-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (750.0 mg, 32% 수율), 및 (4% 에틸 아세테이트-헥산으로 용출함으로써) 다이-*tert*-부틸 2-클로로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (1.08 g, 46%)를 수득하였다.



[0509]

[0510] 단계 3. 4-플루오로피리딘-2-아민 (8.57 g, 76.44 mmol)과 클로로아세톤 (12.99 g, 71.67 mmol)을 예비-혼합하고, 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 생성되는 혼합물을 아세토니트릴 (50 mL)로 희석시키고, 밤새 환류하였다. 아세토니트릴을 증발시키고, 에틸 에테르 (200 mL)를 첨가하여, 침전물을 제조한 다음, 이를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 다이클로로메탄 (300 mL)과 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (250 mL) 사이에서 분별하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1: 1 에틸 아세테이트-헥산)에 의해 분리하여, 6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘 (5.20 g, 46%)을 유리빛 고체로서 수득하였다.

[0511] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.95 - 7.99 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.04, 9.77 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 0.63 Hz, 3H); MS *m/z* 151.0 (100) $[M+H]^+$.

[0512] 단계 4. 6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘 (445.0 mg, 2.97 mmol), 다이-*tert*-부틸 2-클로로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (1.0 g, 5.78 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (33.4 mg, 0.149 mmol), 트리페닐포스핀 (46.7 mg, 0.178 mmol), 세슘 아세테이트 (1.14 g, 5.94 mmol) 및 DMA (5 mL)의 혼합물을, 진공 펌핑과 N_2 퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기시킨 다음, 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 냉각시키고, 물 (50 mL)에 부은 다음, 이 혼합물을 다이클로로메탄으로 추출하였

다. 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔여 물질을 에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 다이-*tert*-부틸 2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (706.0 mg, 83%)를 수득하였다.

[0513] 단계 5. 다이클로로메탄 (2 mL) 중의 다이-*tert*-부틸 2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (140 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (0.4 mL)를 0℃에서 처리하였다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축시키고, 잔여 물질을 에틸 아세테이트와 포화된 $NaHCO_3$ 용액 사이에서 분별하였다. 유기 층을 분리하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 (87.0 mg, 87%) 수득하였다. m.p. 209-211℃.

[0514] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 10.40 (dd, *J* = 2.21, 5.36 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.11 - 8.27 (m, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 6.47 (br. s., 2H), 6.03 (s, 1H), 2.93 (s, 3H); MS *m/z* 403.5 (100) $[M+H]^+$, 404.4 (30).

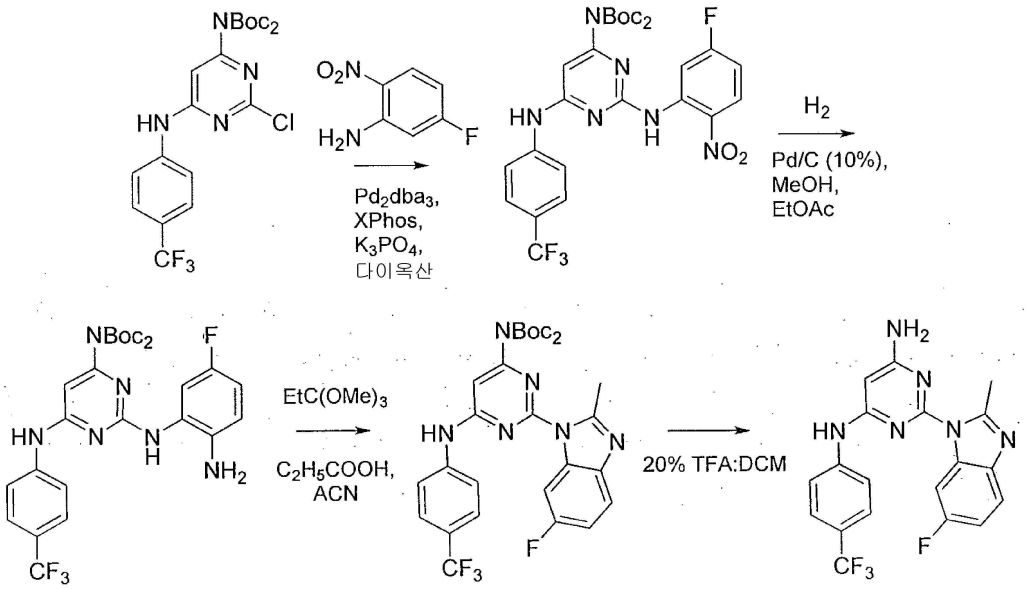
[0515] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 5의 절차에 따라 제조할 수 있다.

Cpd	명칭 & 데이터
65	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.67 (ddd, *J* = 1.10, 1.26, 7.09 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (td, *J* = 1.10, 9.14 Hz, 1H), 7.59 - 7.66 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 1.26, 6.94, 9.14 Hz, 1H), 7.15 - 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.80 – 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 6.11 (br. s., 2H), 5.96 (s, 1H); MS *m/z* 437.3 $[M+H]^+$
66	2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 m.p. 203-205 °C; MS *m/z* 439.4 $[M+H]^+$
67	N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민 m.p. 199-202 °C; MS *m/z* 455.3 $[M+H]^+$
69	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 10.41 (dd, *J* = 2.21, 5.36 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 - 7.89 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.77 Hz, 2H), 7.20 - 7.26 (d, *J* = 9.77 Hz, 2H), 6.81 – 7.11 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.36 (br, s., 2H), 5.91 (s, 1H), 2.91 (s, 3H); m.p. 136-138 °C; MS *m/z* 401.5 $[M+H]^+$
75	2-(2-사이클로프로필-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.06 (dd, *J* = 2.21, 5.99 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.70 - 7.87 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.52, 9.62 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 2.68, 7.72, 9.77 Hz, 1H), 6.98 – 7.28 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 1H), 0.89 - 1.11 (m, 4H); m.p. 198-200 °C; MS *m/z* 445.5 $[M+H]^+$
84	[3-(4-아미노-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]메탄올 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.36 - 9.77 (m, 1 H), 7.90 - 7.97 (m, 2 H), 7.59 - 7.69 (m, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.- 7.45 (m, 1 H), 6.55 - 6.58 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H); MS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$
100	2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.45 (dd, *J* = 2.84, 5.67 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.84 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 6.82 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 2.84 (s, 3H); m.p. 256-258 °C; MS *m/z* 404.3 $[M+H]^+$

[0516]

[0517] 실시예 6

[0518] 2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 71)



[0519]

[0520] 단계 1: 다이옥산 (2 mL) 중의 5-플루오로-2-니트로아닐린 (156.2 mg, 1.00 mmol), 다이-*tert*-부틸 2-클로로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (480.0 mg, 0.98 mmol), 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐 (Xphos) (56.1 mg, 0.1 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) (53.8 mg, 0.05 mmol)와 포타슘 포스페이트 (625.0 mg, 2.95 mmol)의 혼합물을 진공 펌핑과 N_2 퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기시킨 다음, 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 냉각시키고, 물 (10 mL)에 부은 다음, 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 컬럼 크로마토그래피 (1:1 다이클로로메탄:헥산 -> 1:2 에틸 아세테이트:다이클로로메탄으로 용출함)에 의해 분리하여, 다이-*tert*-부틸 2-(5-플루오로-2-니트로페닐아미노)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (483.0 mg, 81%)를 수득하였다.

[0521] 단계 2: 다이-*tert*-부틸 2-(5-플루오로-2-니트로페닐아미노)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (483.0 mg), Pd/C (10%, 습식, 48.0 mg) 및 1:1 에틸 아세테이트:메탄올 (5 mL)로 충전된 압력 반응 용기를 Parr 쉐이커에 두었다. 혼합물을 진공 펌핑과 N_2 퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기시켰다. 용기를 40 psi 수소압으로 가압한 다음, 2시간 동안 흔들었다. 챠콜(charcoal)을 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시켜, 다이-tert-부틸 2-(2-아미노-5-플루오로페닐아미노)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)-피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트를 수득하였다. 잔여 물질을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS *m/z* 579.6 (100) $[M+H]^+$, 580.6 (40).

[0522] 단계 3: 다이-tert-부틸 2-(2-아미노-5-플루오로페닐아미노)-6-(4-(트리플루오로메틸)-페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (365.0 mg, 0.63 mmol), 트리에틸 오르토아세테이트 (306.0 mg, 1.89 mmol), *p*-톨루엔설폰산 (5.0 mg, 0.025 mmol) 및 에탄올 (2.0 mL)의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각 후, 혼합물을 다이클로로메탄 (20 mL)과 $NaHCO_3$ 포화 용액 (10 mL) 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수 (10 mL)로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 후, 증발시켰다. 잔여 오일을 에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 다이-*tert*-부틸 2-(6-플루오로-2-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-1-일)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (316.0 mg, 83%)를 수득하였다. MS *m/z* 603.6 (100) $[M+H]^+$, 604.6 (40).

[0523] 단계 4: 다이클로로메탄 (3 mL) 중의 생성물 (316.0 mg, 0.52 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 0℃에서 처리하였다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔여 물질을 에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 (152.0 mg, 73%) 수득하였다. m.p. 253 - 255℃.

[0524] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.52 - 7.69 (m, 3H), 7.45

(dd, J = 1.89, 9.14 Hz, 1H), 7.01 - 7.24 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS *m/z* 403.3 (100) $[M+H]^+$.

[0525] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 6의 절차에 따라 제조할 수 있다.

Cpd	명칭 & 데이터
93	2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 5.90 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS *m/z* 419.8 $[M+H]^+$
72	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 2.21, 10.09 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 7.00 – 7.30 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (dt, J = 2.36, 9.06 Hz, 1H), 6.84 (br. s., 2H), 5.74 (s, 1H), 2.80 (s, 3H); m.p. 168-170 °C; MS *m/z* 401.5 $[M+H]^+$

[0526]

Cpd	명칭 & 데이터
76	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.14 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 12.93 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.04, 8.20 Hz, 1H), 7.00 – 7.28 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.20 Hz, 1H), 6.94 (br. s., 2H), 5.80 (s, 1H), 2.50 (br. s., 3H); m.p. 182-183 °C; MS *m/z* 419.4 $[M+H]^+$
77	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47 (br. s., 1H), 7.90 (d, J = 9.14 Hz, 1H), 7.50 - 7.74 (m, 2H), 7.29 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 7.00 – 7.28 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 6.93 (br. s., 2H), 5.80 (s, 1H), 3.27 (m,2H), 1.28 (t, J = 6.62 Hz, 3H); m.p. 156-158 °C; MS *m/z* 433.5 $[M+H]^+$
81	2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.64 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.52, 10.09 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.05 - 7.13 (m, 1H), 6.98 (br. s., 2H), 5.88 (s, 1H), 3.28 (q, J = 7.46 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.57 Hz, 3H); m.p. 201-203 °C; MS *m/z* 417.2 $[M+H]^+$
96	2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.11 (br. s, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 13.9, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.57 (br. s., 2H), 6.07 (s, 1H), 2.87 (s, 3H); MS *m/z* 437.8 $[M+H]^+$
97	2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.56 (br. s, 1H), 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.35 (br. s., 2H), 5.91 (s, 1H), 2.85 (s, 3H); MS *m/z* 418.0 $[M+H]^+$
98	2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (br. s, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 14.3, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (br. s, 2H), 5.93 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS *m/z* 437.8 $[M+H]^+$

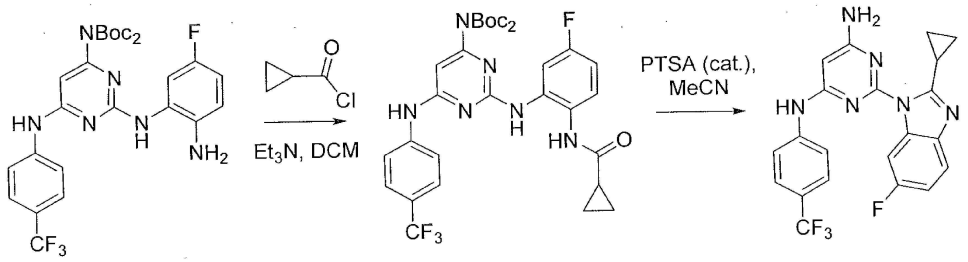
[0527]

Cpd	명칭 & 데이터
99	2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (br. s, 1H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 2H), 7.65 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.79 (br. s., 2H), 6.38 (s, 1H), 3.32 (s, 3H); MS *m/z* 417.8 $[M+H]^+$
144	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 7.84 - 8.12 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 5.04, 8.51 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.01 – 7.31 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.20 Hz, 2H), 7.04 - 7.13 (m, 1H), 6.84 (br. s., 2H), 5.76 (s, 1H), 3.28 (q, *J* = 7.25 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.41 Hz, 3H); m.p. 166-168 °C; MS *m/z* 415.4 $[M+H]^+$

[0528]

[0529] 실시예 7

[0530] 2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 82)

[0531]


[0532] 단계 1: 다이클로로메탄 (2 mL) 중의 다이-tert-부틸 2-(2-아미노-5-플루오로페닐아미노)-6-(4-(트리플루오로메틸)-페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (212.0 mg, 0.37 mmol), 트리에틸아민 (42.0 mg, 0.41 mmol)의 용액에 사이클로프로판카르보닐 클로라이드 (38.3 mg, 0.37 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄과 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켜, 다이-*tert*-부틸 2-(2-(사이클로프로판카르복사미도)-5-플루오로페닐아미노)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)-피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트를 수득하였다. 잔여 고체를 추가적인 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0533] 단계 2: 미정제 다이-*tert*-부틸 2-(2-(사이클로프로판카르복사미도)-5-플루오로페닐아미노)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)-피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트, p-톨루엔설폰산 (7.0 mg, 0.037 mmol) 및 아세토니트릴 (3 mL)의 혼합물을 마이크로파 오븐에서 180℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화된 $NaHCO_3$ 용액 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1:1 다이클로로메탄:헥산 -> 1:5 MeOH:다이클로로메탄 중의 50% 에틸 아세테이트로 용출함)에 의해 분리하여, 표제 화합물 (2 단계에 걸쳐 103.0 mg, 65%)을 수득하였다. m.p. 203 - 206℃.

[0534] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.49 - 9.59 (m, 1H), 7.70 (td, *J* = 1.00, 13.24 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.57 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.57 Hz, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 1H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 6.88 (br. s, 2H), 5.77 (s, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 1H), 0.97 - 1.05 (m, 2H), 0.86 - 0.95 (m, 2H); MS *m/z* 429.2 (100) $[M+H]^+$, 430.2 (20).

[0535] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 7의 절차에 따라 제조할 수 있다.

Cpd	명칭 & 데이터
78	2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53 (s, 1H), 7.70 - 7.95 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.52 Hz, 1H), 6.98 – 7.26 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 6.98 (br. s, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.10 - 1.15 (m, 2H), 1.01 - 1.08 (m, 2H); m.p. 186-188 °C; MS *m/z* 445.5 $[M+H]^+$
83	2-(2-사이클로프로필-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 2.52, 9.46 Hz, 1H), 6.93 - 7.09 (m, 3H), 5.78 - 5.93 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 1.13 - 1.19 (m, 2H), 1.04 - 1.08 (m, 2H); MS *m/z* 429.2 $[M+H]^+$
143	2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.30 (s, 1H), 7.83 - 7.90 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.83 Hz, 3H), 7.00 – 7.30 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.83 - 6.92 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 1.09 - 1.14 (m, 2H), 0.99 - 1.07 (m, 2H); m.p. 175-177 °C; MS *m/z* 427.2 $[M+H]^+$

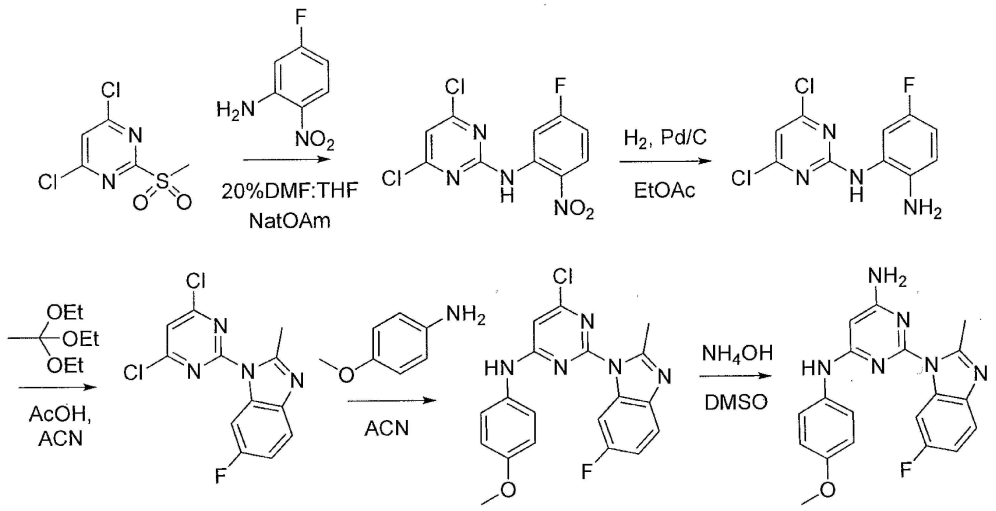
[0536]

Cpd	명칭 & 데이터
145	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(다이플루오로메틸)-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 1.89, 10.09 Hz, 1H), 7.95 – 8.16 (t, J = 52.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.04 – 7.34 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 7.27 (dt, *J* = 2.36, 9.06 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 5.76 (s, 1H); m.p. 114-115 °C; MS *m/z* 437.4 $[M+H]^+$
149	2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.70 (s, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 1.58, 5.04, 7.25 Hz, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 5.90 (s, 1H), 2.94 - 3.03 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.05 (m, 2H); m.p. 199-201 °C; MS *m/z* 411.3 $[M+H]^+$
150	2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.09 - 8.20 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 5.87 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.25 (s, 3H); m.p. 212-213 °C; MS *m/z* 415.4 $[M+H]^+$
151	2-[2-(프로판-2-일)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (s, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.96 - 4.08 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.94 Hz, 6H); m.p. 216-218 °C; MS *m/z* 413.4 $[M+H]^+$
152	2-[2-(다이플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (s, 1H), 8.36 - 8.52 (m, 1H), 7.89 – 8.11 (t, J = 55.00 Hz, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 1H), 7.68 (m. 4H), 7.35 - 7.48 (m, 2H), 6.92 - 7.20 (m, 2H), 5.91 (s, 1H); m.p. 187-188 °C; MS *m/z* 421.4 $[M+H]^+$

[0537]

[0538] <u>실시예 8</u>

[0539] 2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 265)



[0540]

[0541] 단계 1: 5-플루오로-2-니트로아닐린 (8.16 g, 35.93 mmol), 4,6-다이클로로-2-(메틸설포닐)피리미딘 (5.06 g, 32.67 mmol), THF (50 mL) 및 DMF (12 mL)의 혼합물에 소듐 *tert*-펜톡사이드 (THF 중 2.5 M, 28.6mL, 71.5 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 얼음/물 (300 mL)을 첨가하여, 침전물을 만들었다. 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 수세하고, 헥산으로 세정하여, 4,6-다이클로로-N-(5-플루오로-2-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (9.32 g, 95%)을 수득하였다.

[0542] 단계 2: 4,6-다이클로로-N-(5-플루오로-2-니트로페닐)피리미딘-2-아민 (6.35 g, 21.03 mmol), Pd/C (10%, 습식, 635.0 mg) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)가 충전된 250 mL 플라스크를 진공 펌핑과 N_2 퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기시킨 다음, 수소 풍선의 수소로 충전시켰다. 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 챠콜을 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시켰다. 잔여 물질을 헥산으로 세정하여, N^1-(4,6-다이클로로피리미딘-2-일)-5-플루오로벤젠-1,2-다이아민을 백색 고체 (5.55 g, 97%)로서 수득하였다.

[0543] 단계 3: N^1-(4,6-다이클로로피리미딘-2-일)-5-플루오로벤젠-1,2-다이아민 (2.57 g, 9.47 mmol), 트리에틸 오르토아세테이트 (6.06 g, 37.87 mmol), 아세트산 (6 mL) 및 아세토니트릴 (30 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 18시간 교반하였다. $NaHCO_3$ 포화 용액을 0℃에서, 기포가 생기는 혼합물에 나누어 첨가하였다. 상기 용액을 기포가 멈출 때까지 혼합물에 첨가하였다. 그런 다음, 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 헥산으로 세정하여, 1-(4,6-다이클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸을 갈색 고체 (2.41 g, 86%)로서 수득하였다.

[0544] 단계 4: 1-(4,6-다이클로로피리미딘-2-일)-6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (150.0 mg, 0.51 mmol), 4-메톡시아닐린 (125.0 mg, 1.01 mmol) 및 아세토니트릴 (1 mL)의 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 에틸 에테르를 혼합물에 첨가하여, 6-클로로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민을 침전물로서 수득하고, 이를 여과에 의해 분리하였다.

[0545] 단계 5: 6-클로로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)-피리미딘-4-아민에 DMSO (2 mL) 및 NH_4OH (27%, 0.1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 마이크로파 오븐에 두어, 170℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 물 (2 x 20 mL) 및 염수로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 실리카 겔 패드 (10 g)를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔여 물질을 다이클로로메탄으로 트리튜레이션하여, 표제 화합물을 백색 고체 (161.0 mg, 88%)로서 수득하였다. m.p. 193 - 195℃.

[0546] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 2.52, 10.40 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.20, 8.67 Hz, 1H), 7.34 - 7.43 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2.84 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.14 Hz, 2H), 6.49 (br. s., 2H), 5.76 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (s, 3H); MS *m/z* 365.0 (100) $[M+H]^+$.

[0547] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 8의 절차에 따라 제조할 수 있다.

Cpd	명칭 & 데이터
52	2-{[6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}에탄올 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.17 (1H, dd, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 9 Hz), 7.28 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 9 Hz), 6.78 (1H, t, J = 75 Hz), 5.81 (1H, s), 3.75 (2H, t, J = 6 Hz), 3.53 (2H, br), 2.89 (3H, s); MS *m/z* 427.1 $[M+H]^+$
57	2-{[2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]아미노}에탄올 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.71 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.6 (1H, dd, J = 9, 1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 9 Hz), 7.27 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 9 Hz), 5.91 (1H, s), 3.76 (2H, t, J = 6 Hz), 3.55 (2H, br), 2.89 (3H, s); MS *m/z* 429.2 $[M+H]^+$

[0548]

Cpd	명칭 & 데이터
58	N^4-(2-메톡시에틸)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N^6-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 8.15 (1H, d, J = 8 Hz), 7.67 (2H, d, J =8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, m), 5.87 (1H, s), 3.58 (4H, br), 3.38 (3H, s).2.87 (3H, s); MS *m/z* 443.1 $[M+H]^+$
59	N^4-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-N^6-(2-메톡시에틸)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.06 (1H, d, J = 7 Hz), 7.47 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, m), 7.00 (2H, d, J = 9 Hz), 5.68 (1H, s), 3.28 (3H, s), 2.76 (3H, s); MS *m/z* 441.1 $[M+H]^+$
63	2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.13 (1H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, m), 5.95 (1H, s), 2.89 (3H, s); MS *m/z* 385.1 $[M+H]^+$
64	2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.19 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.6 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 5.93 (1H, s), 2.9 (3H, s); MS *m/z* 421.1 $[M+H]^+$
73	2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.61 (1H, dd, J = 8, 1.5 Hz), 8.39 (1H, d, J = 4 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8, 4 Hz), 5.91 (1H, s), 2.97 (3H, s); MS *m/z* 386.2 $[M+H]^+$
74	2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.04 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 13.5, 1.5 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 13.5, 1.5 Hz), 5.81 (1H, s), 2.78 (3H, s); MS *m/z* 439.1 $[M+H]^+$
79	N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(2,5,6-트리메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.63 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d(AB), J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.92 (br. s., 2H), 5.85 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); MS *m/z* 413.0 $[M+H]^+$

[0549]

Cpd	명칭 & 데이터
80	N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.90 (s, 1H), 8.05 - 8.10 (m, 1H), 7.89 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (br. s, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.82 (s, 3H); MS *m/z* 403.1 $[M+H]^+$
85	2-(6-브로모-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d(AB), J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.97 - 7.07 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS *m/z* 463.0 $[M+H]^+$
86	2-(2,6-다이메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.63 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (br. s., 2H), 5.84 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS *m/z* 339.0 $[M+H]^+$
87	2-(6-에틸-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (br. s., 2H), 5.86 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS *m/z* 413.0 $[M+H]^+$
88	2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (d(AB), J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 - 7.68 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (td, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (br. s., 2H), 5.89 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS *m/z* 421 $[M+H]^+$
89	2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.92 (s, 1H), 7.80 - 7.84 (m, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 14.0, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 2H), 5.91 (s, 1H); MS *m/z* 439 $[M+H]^+$
90	2-{[2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-4-일]아미노}에탄올 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (br. s., 1H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.70 (d(AB), J = 7.9 Hz, 2H), 7.64 (d(AB), J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.96 (br. s, 1H), 4.83 (br. s, 1H), 3.59 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.38 - 3.51 (m, 2H), 2.85 (s, 3H); MS *m/z* 465.0 $[M+H]^+$

[0550]

Cpd	명칭 & 데이터
91	2-(6-에테닐-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (br. s., 1H), 6.75 (dd, J = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.64 (dd, J = 17.7, 0.6 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 11.0, 0.9 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H); MS *m/z* 399 $[M+H]^+$
92	2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.37 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8.3 (1H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.6 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.96 (1H, s), 1.33 (2H, m), 1.19 (2H, m); MS *m/z* 430.1 $[M+H]^+$
94	2-(6-플루오로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.52 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8.33 (1H, dd, m), 7.65 (2H, d, J = 9 Hz), 7.60 (2H, d, J = 9 Hz), 5.95 (1H, s), 3.00 (3H, s); MS *m/z* 404.2 $[M+H]^+$
101	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.19 (1H, dd, J = 11, 7.5 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 13, 2.5 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10, 7.5 Hz), 7.23 (2H, m), 5.86 (1H, s), 2.89 (3H, s); MS *m/z* 437.1 $[M+H]^+$
102	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 8.18 (1H, dd, J = 11.5, 7.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 11.5, 7.5 Hz), 7.14 (2H, d, 9 Hz), 6.77 (1H, t, J = 75 Hz), 5.79 (1H, s), 2.87 (1H, s); MS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$
103	2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.38 (1H, dd, J = 9, 3 Hz), 8.29 (1H, m), 7.5 (2H, d, J = 9 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7 Hz), 6.78 (1H, t, J = 75 Hz), 3.4 (1H, m), 1.3 (2H, m), 1.17 (2H, m); MS *m/z* 428.1 $[M+H]^+$
104	2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.77 (d, *J*=2.21 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=2.21 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=6.94 Hz, 4H), 5.91 (s, 1H) 3.05 (s, 3H); MS *m/z* 420.1 $[M+H]^+$

Cpd	명칭 & 데이터
105	2-(6-클로로-2-에틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.66 (d, *J*=2.52 Hz, 1H), 8.38 (d, *J*=2.21 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=19.50, 9.50 Hz, 4H), 5.92 (s, 1H), 3.48 (q, *J*=7.60 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=7.41 Hz, 3H); MS *m/z* 434.1 $[M+H]^+$
146	2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(메틸설파닐)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.45 - 8.50 (1H, s) 8.25 - 8.30 (1H, m) 7.55 - 7.59 (1H, m) 7.50 (2H, s) 7.32 (2H, s) 7.17 - 7.25 (2H, m) 6.24 - 6.33 (2H, m) 5.92 (1H, s) 2.51 (3H, s) 2.07 (3H, s); MS *m/z* 363.2 $[M+H]^+$
147	2-[2-(1-메틸사이클로프로필)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.72 - 8.80 (1H, s) 7.66 - 7.76 (3H, m) 7.46 (3H, d, *J*=0.63 Hz) 7.08 (2 H, s) 6.18 - 6.28 (2H, m) 5.97 (1H,s) 1.30 (3H, s) 1.10 (2H, s) 0.61 (2H, d, *J*=2.21 Hz); MS *m/z* 425.2 $[M+H]^+$
148	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-[2-(1-메틸사이클로프로필)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.49 (1H, s) 8.16 - 8.20 (1H, m) 7.55 - 7.60 (3H, m) 7.15 - 7.23 (4H, m) 6.94 (1H, t, *J*=75.00 Hz) 6.27 (2H, br. s.) 5.92 (1H, s) 3.32 (2H, q, *J*=7.57 Hz) 1.34 (3H, t, *J*=6.90 Hz); MS *m/z* 423.3 $[M+H]^+$
153	2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.66 (s, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.58 - 7.64 (m, 3H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 6.96 (br. s, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.22 - 3.29 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.41 Hz, 3H); m.p. 183-185 ; MS *m/z* 415.4 (100) $[M+H]^+$, 416.4 (30)
156	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.49 (1H, s) 8.16 - 8.20 (1H, m) 7.55 - 7.60 (3H, m) 7.15 - 7.23 (4H, m) 6.94 (1H, t, *J*=75.00 Hz) 6.27 (2H, br. s.) 5.92 (1H, s) 3.32 (2H, q, *J*=7.57 Hz) 1.34 (3H, t, *J*=6.90 Hz); MS *m/z* 397.2 $[M+H]^+$
157	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.71 (1H, s) 8.13 - 8.18 (1H, m) 7.68 - 7.75 (1H, m) 7.57 - 7.62 (1H, m) 7.26 - 7.35 (2H, m) 7.16 - 7.25 (2H, m) 6.94 (1H, t, *J*=73.80 Hz) 6.36 (2H, s) 5.98 (1H, s) 3.33 (2H, q, *J*=7.60 Hz) 1.35 (3H, t, *J*=7.90 Hz); MS *m/z* 415.2 $[M+H]^+$

[0551]

Cpd	명칭 & 데이터
182	2-[2-(메틸설파닐)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.85 (br. s., 1H) 8.38 (d, *J*=7.88 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=8.51 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.51 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=7.57 Hz, 1H), 7.23 (td, *J*=7.57, 1.26 Hz, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 6.41 (br. s., 2H), 6.02 (s, 1H), 2.63 (s, 3 H); MS *m/z* 418.3 $[M+H]^+$
196	2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.13 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.3-7.25 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 8 Hz), 5.81 (1H, s), 2.86 (3H, s), 2.31 (3H, s); MS *m/z* 331.1 $[M+H]^+$
197	N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.13 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 9 Hz), 7.27 (2H, m), 6.94 (2H, d, J = 9 Hz), 5.72 (1H, s), 3.81 (3H, s), 2.86 (3H, s); MS *m/z* 347.1 $[M+H]^+$
198	N-[4-(다이메틸아미노)페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.12 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 9 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9 Hz), 5.67 (1H, s), 2.92 (6H, s), 2.86 (3H, s); MS *m/z* 360.4 $[M+H]^+$
205	N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.04 (1H, s), 8.20-8.17 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.27-7.21 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.76 (2H, br s), 6.03 (2H, s), 5.72 (1H, s), 2.84 (3H, s); m.p. 166-167; MS *m/z* 359.1 $[M+H]^+$
206	N-(2,2-다이플루오로-1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.40 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J = 7.0, 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.0, 1.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28-7.20 (3H, m), 6.88 (2H, br s), 5.79 (1H, s), 2.83 (3H, s); m.p.: 141-142; MS *m/z* 397.1 $[M+H]^+$
207	N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.19 (1H, s), 8.18-8.15 (1H, m), 7.62-7.59 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 13.6, 2.2 Hz), 7.28-7.13 (4H, m), 6.82 (2H, br s), 5.76 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.84 (3H, s); m.p.: 233-234; MS *m/z* 365.2 $[M+H]^+$
208	N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 9.10 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.27-7.20 (2H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (2H, br s), 5.69 (1H, s), 3.87 (3H, s), 2.80 (3H, s); m.p.: 118-119; MS *m/z* 348.2 $[M+H]^+$

[0552]

Cpd	명칭 & 데이터
209	N-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.45 (2H, d, J = 9 Hz), 7.28-7.23 (4H, m), 5.83 (1H, s), 2.85 (3H, s); MS *m/z* 351.6 $[M+H]^+$
210	4-{[6-아미노-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.1 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 9 Hz), 7.61 (3H, m), 7.28 (2H, m), 5.95 (1H, s), 2.88 (3H, s); MS *m/z* 342.3 $[M+H]^+$
211	2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-니트로페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.16 (2H, m), 8.12 (1H, m), 7.79 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.29 (2H, m), 5.99 (1H, s), 2.90 (3H, s); MS *m/z* 362.3 $[M+H]^+$
212	N-(4-브로모페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.42 (4H, m), 7.27 (2H, m), 5.84 (1H, s), 2.86 (3H, s); MS *m/z* 397.0 $[M+H]^+$
221	2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.54 (2H, d, 9 Hz), 7.24 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 9 Hz), 5.84 (1H, S), 2.85 (3H, s); MS *m/z* 401.0 $[M+H]^+$
234	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.45 (2H, d, 7 Hz), 7.25 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 9 Hz), 5.48 (1H, S), 2.85 (3H, s); MS *m/z* 383.1 $[M+H]^+$
235	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.10 (1H, m), 7.58-7.54 (2H, m), 7.27-7.14 (4H, m), 5.47 (1H, s), 2.85 (3H, s); MS *m/z* 401.0 $[M+H]^+$
263	N-(4-클로로페닐)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 2.52, 10.40 Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 4H), 7.31 - 7.42 (m, 2H), 6.92 - 7.08 (m, 1H), 6.37 (br. s., 1H), 5.93 (s, 1H), 2.77 - 2.88 (m, 3H); m.p.: 183-185; MS *m/z* 369.0 $[M+H]^+$
264	2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.37 (br. s., 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.52, 10.40 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.20 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.20 Hz, 2H), 6.94 - 7.07 (m, 1H), 6.27 (br. s., 2H), 5.82 - 5.96 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); m.p.: 210-212; MS *m/z* 349.0 $[M+H]^+$

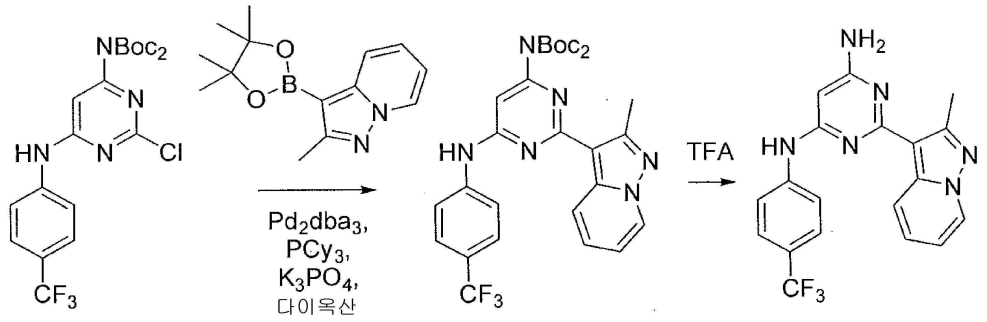
[0553]

Cpd	명칭 & 데이터
266	N-[4-(다이메틸아미노)페닐]-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.11 - 8.16 (m, 1H), 8.07 - 8.10 (m, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.77 Hz, 2H), 6.94 - 7.05 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 6.09 - 6.25 (br, s, 2H), 5.67 (s, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.85 (s, 3H); m.p.: 122-125; MS *m/z* 378.0 $[M+H]^+$
267	N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 2.52, 10.09 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 2.36, 11.82 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 5.04, 8.51 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.67 Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 1H), 6.95 - 7.09 (m, 1H), 6.46 (br. s., 2H), 5.99 (s, 1H), 2.85 (s, 3H); m.p.: 225-227; MS *m/z* 387.0 $[M+H]^+$
268	2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.37 - 8.52 (m, 1H), 8.14 (dd, *J* = 2.68, 10.25 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 5.20, 8.67 Hz, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.00 - 7.11 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.62 Hz, 1H), 6.27 - 6.40 (s, 2H), 5.91 - 6.06 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); m.p.: 203-205; MS *m/z* 349.0 $[M+H]^+$
269	N-(2,2-다이플루오로-1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.04 (dd, *J* = 2.52, 10.40 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.89 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.04, 8.83 Hz, 1H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 6.97 - 7.05 (m, 1H), 6.38 (br. s., 2H), 5.91 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); m.p.: 212-215; MS *m/z* 415.0 $[M+H]^+$

[0554]

[0555] 실시예 9

[0556] 2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 154)



[0557]

[0558] 다이옥산 (3.5 mL) 및 물 (0.1 mL) 중의 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-a]피리딘 (53 mg, 0.205 mmol), 다이-*tert*-부틸 2-클로로-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일이미노다이카르보네이트 (110 mg, 0.225 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤) 다이팔라듐(0) (18 mg, 0.02 mmol) 트리사이클로헥실포스핀 (14 mg, 0.051 mmol), 및 포타슘 포스페이트 (87.0 mg, 0.41 mmol)의 혼합물을 아르곤을 이용한 퍼징에 의해 탈기시킨 다음, 85℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 냉각시키고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, tert-부틸 3,3-다이메틸부타노일(2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-6-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)-피리미딘-4-일)카르바메이트 (25mg, 21%)를 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 0℃에서 다이클로로메탄 (1 mL)에 용해시키고, TFA (0.1 mL)로 처리하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 잔여 물질을 에틸 아세테이트와 $NaHCO_3$ 포화 용액 사이에서 분별하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 에틸 에테르로 트리튜레이션하여, 표제 화합물을 황색 고체 (8 mg, 50%)로서 수득하였다.

[0559] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.42 (br. s., 1H), 8.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (ddd, J = 8.4, 7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.77

(td, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (br. s., 2H), 5.77 (s, 1H), 2.66 (s, 3H); MS *m/z* 385.3 $[M+H]^+$.

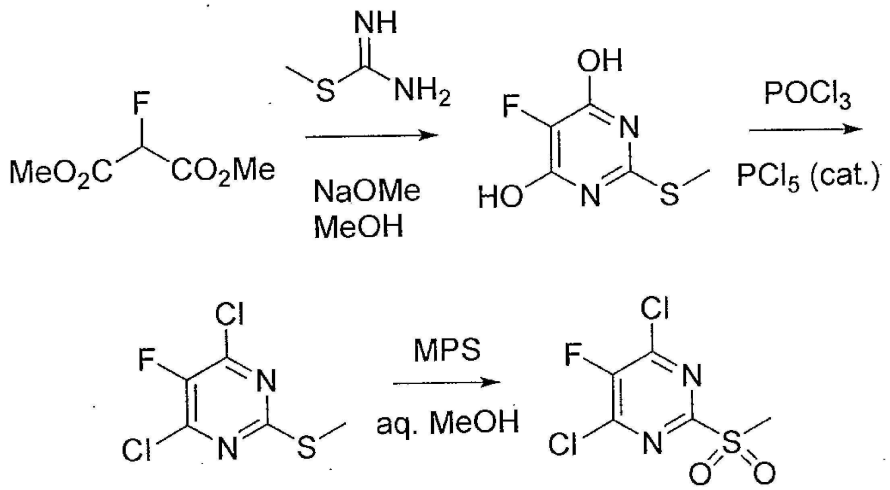
[0560] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 9의 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0561]

Cpd	명칭 & 데이터
70	N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.86 (1H, s), 5.60 (2H, v br), 3.73 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.50 (3H, s); m.p. 270-271 °C; MS *m/z* 363.0 $[M+H]^+$

[0562] <u>실시예 10</u>

[0563] 5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 179)

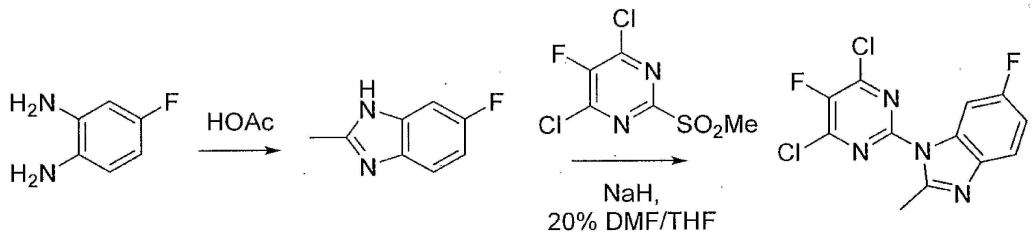


[0564]

[0565] 단계 1. MeOH (450 mL) 중의 메틸 카르바미미도티오에이트-$(H_2SO_4)_{1/2}$ 염 (45.90 g, 0.33 mol) 및 다이메틸 2-플루오로말로네이트 (45.03 g, 0.30 mol)의 용액에 소듐 메톡사이드 (MeOH 중 4.37 M, 226 mL, 0.99 mol)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 용액을 감압 하에 농축시켰다. 생성되는 슬러리를 물로 희석시키고 (50 mL), 6N HCl 용액을 사용해 약 pH 2로 산성화하였다. 생성되는 침전물을 수집하고, 수세한 다음, 감압 하에 건조하여, 5-플루오로-2-(메틸티오)피리미딘-4,6-다이올 (46.85 g, 88%)을 수득하였다.

[0566] $POCl_3$ (60 mL) 중의 5-플루오로-2-(메틸티오)피리미딘-4,6-다이올 (13.2 g, 74.9 mmol)의 용액에 촉매량의 PCl_5 (60 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 얼음물 (150 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 생성되는 침전물을 여과에 의해 제거하고, 수세한 다음, 질소 하에 건조하여, 4,6-다이클로로-5-플루오로-2-(메틸티오)피리미딘 (13.5 g, 85%)을 수득하였다.

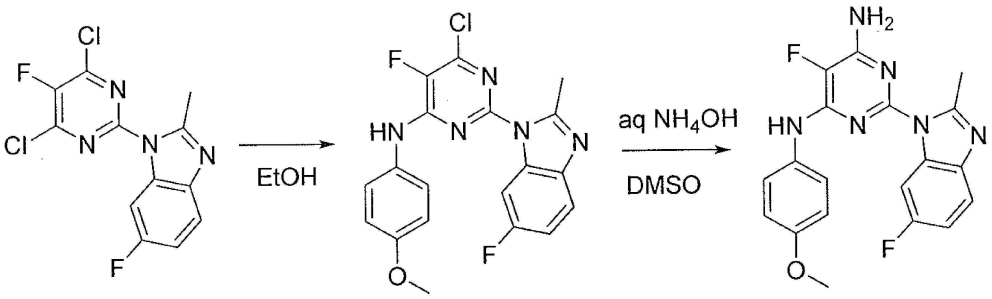
[0567] MeOH (150 mL) 중의 4,6-다이클로로-5-플루오로-2-(메틸티오)피리미딘 (12.4 g, 58.8 mmol)의 용액에 포타슘 퍼옥시모노설페이트 ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) (108.7 g, 176.4 mmol) 및 물 (70 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 염을 여과에 의해 제거한 다음, 더 이상 생성물이 관찰되지 않을 때까지 MeOH로 세정하였다. 조합된 유기 혼합물을 농축시킨 다음, 얼음물을 혼합물에 첨가하여, 침전물을 제공하고, 이를 여과 및 수세하였다. 고체를 질소 하에 건조하여, 4,6-다이클로로-5-플루오로-2-(메틸설포닐)피리미딘을 백색 고체 (14.6 g, 99%)로서 수득하였다.



[0568]

[0569] 단계 2. 아세트산 (10.0 mL) 중의 4-플루오로벤젠-1,2-다이아민 (3.78 g, 30 mmol)의 용액을 180℃에서 1시간 동안 전자파 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 에테르로 트리튜레이션하여, 6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸을 갈색 고체 (4.31 g, 88%)로서 수득하였다.

[0570] THF (50 mL) 및 DMF (10 mL) 중의 6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸 (2.31 g, 15.4 mmol)의 용액에 60% NaH (648 mg, 16.2 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 -78℃에서 4,6-다이클로로-5-플루오로-2-(메틸설포닐)피리미딘 (3.74 g, 15.3 mmol)을 1회로 첨가한 다음, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl 용액 (18 mL)로 퀀칭하고, 미정제 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5~30% EtOAc/헥산), 1-(4,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸을 백색 고체 (1.83 g, 38%)로서 수득하였다.



[0571]

[0572] 단계 3. EtOH (1 mL) 중의 1-(4,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]-이미다졸 (63 mg, 0.2 mmol) 및 4-메톡시아닐린 (49 mg, 0.4 mmol)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하여 침전물을 수득하였다. 생성물 (6-클로로-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)-피리미딘-4-아민)을 여과에 의해 취하고, 여러 번 수세하였다. 생성되는 미정제 6-클로로-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4-아민을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0573] DMSO (5 mL) 중의 미정제 산물에 14 M 수성 NH_4OH (3 mL)를 첨가하였다. 현탁화된 혼합물을, 출발 물질이 모두 소모될 때까지, 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하여, 침전물을 형성하였다. 침전물을 여과에 의해 분리한 후, 여러 번 수세하였다. 생성되는 산물을 질소 하에 건조하여, 표제 화합물을 유백색 고체 (72 mg, 94%)로서 수득하였다.

[0574] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.30 (1H, br. s.) 7.94 (1H, dd, *J*=9.93, 2.36 Hz) 7.48 - 7.56 (3H, m) 6.93 - 7.05 (3H, m) 6.48 (2H, br. s.) 3.83 (3H, s) 2.75 (3H, s); MS *m/z* 383.2 $[M+H]^+$.

[0575] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 10의 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0576]

Cpd	명칭 & 데이터
95	5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.60 (1H, s) 8.02 (1H, dd, *J*=7.25, 2.21 Hz) 7.86 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.65 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.56 - 7.60 (1H, m) 7.29 (2 H, s) 7.17 - 7.26 (2H, m) 2.75 (3H, s); MS *m/z* 403.2 $[M+H]^+$
106	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.39 (1H, s) 7.97 (1H, d, *J*=7.88 Hz) 7.59 - 7.64 (2H, m) 7.42 (1H, d, *J*=7.25 Hz) 7.01 - 7.11 (4H, m) 6.83 (1H, t, *J*=74.56 Hz) 6.40 (2H, br. s.) 2.63 (3H, s); MS *m/z* 401.1 $[M+H]^+$
107	2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.69 (1H, br. s.) 7.91 (1H, d, *J*=7.88 Hz) 7.85 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.53 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.47 (1H, d, *J*=6.94 Hz) 7.02 - 7.13 (2H, m) 6.54 (2H, br. s.) 3.14 (2H, q, *J*=7.36 Hz) 1.20 (3H, t); MS *m/z* 417.1 $[M+H]^+$

Cpd	명칭 & 데이터
108	5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.85 (1H, br. s.) 8.13 (1H, dd, *J*=9.46, 5.04 Hz) 7.98 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.71 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.31 (1H, dd, *J*=9.62, 2.36 Hz) 6.96 - 7.04 (1H, m) 6.72 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 421.1 $[M+H]^+$
109	5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.85 (1H, br. s.) 7.89 - 8.00 (3H, m) 7.71 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.56 (1H, dd, *J*=8.83, 5.04 Hz) 7.02 - 7.08 (1H, m) 6.76 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 421.1 $[M+H]^+$
110	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.01 (1H, dd, *J*=10.40, 2.21 Hz) 7.81 (1H, br. s.) 7.68 - 7.72 (2H, m) 7.65 (1H, dd, *J*=8.83, 5.04 Hz) 7.26 - 7.31 (2H, m) 7.12 - 7.18 (1H, m) 6.87 (1H, t, *J*=74.56 Hz) 5.87 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s); MS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$
111	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.73 (1H, s) 7.93 (1H, dd, *J*=9.93, 2.36 Hz) 7.80 (1H, dd, *J*=12.93, 2.52 Hz) 7.51 - 7.59 (2H, m) 7.36 (1 H, t, *J*=8.99 Hz) 7.01 - 7.08 (1H, m) 6.98 (1H, t, *J*=73.77 Hz) 6.71 (2H, br. s.) 2.81 (3H, s); MS *m/z* 437.1 $[M+H]^+$
112	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.19 (1H, dd, *J*=9.46, 5.04 Hz) 7.94 (1H, br. s.) 7.79 (1H, dd, *J*=12.93, 2.52 Hz) 7.35 - 7.50 (3H, m) 7.09 - 7.16 (1H, m) 6.87 (1H, t, *J*=73.77 Hz) 5.91 (2H, s) 2.90 (3H, s); MS *m/z* 437.2 $[M+H]^+$
113	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.19 (1H, dd, *J*=9.46, 5.04 Hz) 7.81 (1H, br. s.) 7.67 - 7.74 (2H, m) 7.42 (1H, dd, *J*=9.46, 2.84 Hz) 7.25 - 7.32 (2H, m) 7.07 - 7.16 (1H, m) 6.88 (1H, t, *J*=74.56 Hz) 5.84 (2H, s) 2.88 (3H, s); MS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$
114	2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.91 (1H, s) 8.57 - 8.58 (1H, m) 8.39 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.93 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.75 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 6.83 (2H, br. s.) 2.93 (3H, s); MS *m/z* 438.3 $[M+H]^+$

[0577]

Cpd	명칭 & 데이터
115	2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.47 (1H, br. s.) 8.41 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 8.23 (1H, d, *J*=2.52 Hz) 7.55 (2H, d, *J*=8.83 Hz) 7.11 (2H, d, *J*=9.14 Hz) 6.85 (1H, t, *J*=74.10 Hz) 6.55 (2H, br. s.) 2.74 (3H, s); MS *m/z* 436.2 $[M+H]^+$
116	2-(6-클로로-2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.77 (1H, s) 8.56 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.73 (1H, dd, *J*=12.61, 2.52 Hz) 7.50 - 7.56 (1H, m) 7.39 (1H, t, *J*=8.99 Hz) 7.00 (1H, t, *J*=73.61 Hz) 6.79 (2H, br. s.) 2.91 (3H, s); MS *m/z* 454.1 $[M+H]^+$
117	2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.90 (1H, s) 8.22 - 8.34 (2 H, m) 7.99 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 7.71 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.84 (2H, br. s.) 3.20 - 3.29 (1H, m) 1.26 - 1.34 (2H, m) 1.06 - 1.12 (2H, m); MS *m/z* 448.1 $[M+H]^+$
119	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.71 (1H, br. s.) 8.12 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 7.87 (1H, dd, *J*=13.08, 2.68 Hz) 7.52 - 7.62 (2H, m) 7.34 (1H, t, *J*=8.99 Hz) 7.17 - 7.27 (2H, m) 6.98 (1H, t, *J*=73.93 Hz) 6.65 (2H, br. s.) 2.81 (3H, s); MS *m/z* 419.3 $[M+H]^+$
120	2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.85 (1H, br. s.) 8.06 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 8.00 (1H, dd, *J*=7.25, 1.26 Hz) 7.67 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.50 - 7.56 (1H, m) 7.14 - 7.25 (2H, m) 6.70 (2H, br. s.) 2.96 - 3.05 (1H, m) 1.20 - 1.26 (2H, m) 1.00 - 1.06 (2H, m); MS *m/z* 429.2 $[M+H]^+$
121	2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.40 (1H, s) 7.86 (1H, dd, *J*=7.72, 1.73 Hz) 7.63 - 7.70 (2H, m) 7.36 (1H, d, *J*=9.14 Hz) 6.98 - 7.08 (4H, m) 6.64 - 6.97 (1H, m) 6.41 (2H, s) 2.83 - 2.91 (1H, m) 1.01 - 1.07 (2H, m) 0.80 - 0.87 (2H, m); MS *m/z* 427.2 $[M+H]^+$
122	2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.73 (1H, s) 7.96 - 8.03 (2H, m) 7.50 - 7.60 (2H, m) 7.32 (1H, t, *J*=8.83 Hz) 7.20 (2H, dtd, *J*=19.70, 7.33, 7.33, 1.26 Hz) 6.80 - 7.13 (2H, m) 6.66 (2H, s) 2.97 - 3.05 (1H, m) 1.23 (2H, dd, *J*=5.04, 2.84 Hz) 1.01 - 1.08 (2H, m); MS *m/z* 445.2 $[M+H]^+$

[0578]

Cpd	명칭 & 데이터
123	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.52 - 8.56 (1H, s) 8.04 - 8.09 (1H, m) 7.76 (2H, d, *J*=9.14 Hz) 7.57 - 7.61 (1H, m) 7.19 (4H, d, *J*=8.83 Hz) 6.97 (1H, m) 6.49 - 6.58 (2H, s) 3.25 (2H, d, *J*=7.57 Hz) 1.29 - 1.34 (3H, m); MS *m/z* 415.3 $[M+H]^+$
124	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.72 (1H, s) 8.05 - 8.09 (1H, m) 7.87 (1H, dd, *J*=12.93, 2.52 Hz) 7.59 - 7.63 (1H, m) 7.54 (1H, ddd, *J*=8.91, 2.60, 1.42 Hz) 7.33 (1H, t, *J*=8.83 Hz) 7.18 - 7.27 (2H, m) 6.98 (1H, t, *J*=74.70 Hz) 6.64 (2H, s) 3.28 (2H, q, *J*=7.36 Hz) 1.35 (3H, t, *J*=7.90 Hz); MS *m/z* 433.3 $[M+H]^+$
125	2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.69 - 8.75 (1H, m) 7.97 - 8.04 (1H, m) 7.76 - 7.83 (2H, m) 7.55 - 7.61 (2H, m) 7.30 - 7.37 (1H, m) 6.59 - 6.69 (2H, m) 2.68 (3H, s); MS *m/z* 439.2 $[M+H]^+$
126	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.72 - 8.76 (1H, m) 8.12 - 8.18 (1H, m) 7.74 - 7.80 (1H, m) 7.45 - 7.55 (2H, m) 7.34 - 7.40 (1H, m) 6.90 - 7.05 (1H, m) 6.69 - 6.78 (2H, m) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 455.2 $[M+H]^+$
127	2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.85 - 8.90 (1H, m) 7.93 - 7.99 (2H, m) 7.77 - 7.82 (1H, m) 7.72 (2H, s) 6.90 - 6.97 (1H, m) 6.73 - 6.84 (2H, m) 2.83 (3H, s); MS *m/z* 439.2 $[M+H]^+$
128	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.71 - 8.79 (1H, m) 7.74 - 7.82 (2H, m) 7.48 - 7.55 (1H, m) 7.33 - 7.40 (1H, m) 6.83 - 7.15 (3H, m) 6.70 - 6.79 (2H, m) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 455.2 $[M+H]^+$
129	2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.89 (1H, s) 7.95 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.66 - 7.77 (3H, m) 6.90 - 6.98 (1H, m) 6.79 (2H, br. s.) 3.30 (2H, q, *J*=7.57 Hz) 1.34 (3H, t, *J*=7.41 Hz); MS *m/z* 453.2 $[M+H]^+$

[0579]

Cpd	명칭 & 데이터
130	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.75 (1H, s) 7.72 - 7.81 (2H, m) 7.51 (1H, ddd, *J*=8.91, 2.60, 1.42 Hz) 7.35 (1H, t, *J*=8.83 Hz) 6.81 - 7.14 (2H, m) 6.74 (2H, br. s.) 3.28 (2H, q, *J*=7.25 Hz) 1.34 (3H, t, *J*=7.41 Hz); MS *m/z* 469.2 $[M+H]^+$
131	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.59 (1H, s) 7.79 (1H, ddd, *J*=9.85, 2.44, 0.95 Hz) 7.69 - 7.74 (2H, m) 7.20 - 7.24 (2H, m) 6.81 - 7.13 (2H, m) 6.65 (2H, br. s.) 2.78 (3H, s); MS *m/z* 437.2 $[M+H]^+$
132	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-4,6-다이플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.59 (1H, s) 7.75 (1H, ddd, *J*=9.77, 2.21, 0.95 Hz) 7.68 - 7.72 (2H, m) 7.18 - 7.25 (2H, m) 6.81 - 7.13 (2H, m) 6.65 (2 H, s) 3.25 (2H, q, *J*=7.57 Hz) 1.28 - 1.33 (3H, m); MS *m/z* 451.2 $[M+H]^+$
133	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.57 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, *J*=11.82, 7.72 Hz) 7.68 - 7.74 (2H, m) 7.46 (1H, dd, *J*=10.72, 7.57 Hz) 7.21 - 7.26 (2H, m) 7.05 (2H, t, *J*=76.30 Hz) 6.65 (2H, s) 2.78 (3H, s); MS *m/z* 437.3 $[M+H]^+$
134	5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.87 (1H, br. s.) 7.99 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.92 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.69 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.19 (1H, td, *J*=8.20, 5.04 Hz) 7.01 (1H, dd, *J*=10.72, 7.25 Hz) 6.74 (2H, br. s.) 2.83 (3H, s); MS *m/z* 421.2 $[M+H]^+$
135	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.57 (1H, s) 7.92 (1H, d, *J*=9.14 Hz) 7.72 - 7.78 (2H, m) 6.80 - 7.24 (5H, m) 6.59 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s); MS *m/z* 418.2 $[M+H]^+$
136	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.74 (1H, s) 7.93 (1H, d, *J*=7.57 Hz) 7.85 (1H, dd, *J*=12.93, 2.52 Hz) 7.51 - 7.57 (1H, m) 7.34 (1H, t, *J*=8.99 Hz) 6.82 - 7.23 (3H, m) 6.69 (2H, s) 2.86 (3H, s); MS *m/z* 437.2 $[M+H]^+$

[0580]

Cpd	명칭 & 데이터
137	5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.88 (1H, br. s.) 8.47 (1H, dd, *J*=8.04, 1.73 Hz) 8.40 - 8.44 (1H, m) 7.92 - 8.00 (2H, m) 7.72 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.18 - 7.23 (1H, m) 6.70 - 6.80 (2H, m) 2.90 (3H, s); MS *m/z* 404.2 $[M+H]^+$
138	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.58 (1H, s) 8.46 (1H, dd, *J*=8.20, 1.58 Hz) 8.40 (1H, dd, *J*=4.73, 1.58 Hz) 7.70 - 7.76 (2H, m) 7.21 - 7.25 (2H, m) 7.15 - 7.19 (1H, m) 6.99 (2H, s) 6.56 - 6.66 (2H, m) 2.86 (3H, s); MS *m/z* 402.2 $[M+H]^+$
139	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.75 (1H, br. s.) 8.45 - 8.50 (1H, m) 8.42 (1H, dd, *J*=4.73, 1.58 Hz) 7.80 (1H, dd, *J*=12.61, 2.52 Hz) 7.53 (1H, dt, *J*=9.06, 1.93 Hz) 7.37 (1H, t, *J*=8.83 Hz) 7.20 (1H, dd, *J*=8.20, 4.73 Hz) 6.83 - 7.16 (2H, m) 6.72 (2H, br. s.) 2.89 (3H, s); MS *m/z* 420.2 $[M+H]^+$
140	2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.88 (1H, s) 8.05 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.81 (1H, dd, *J*=8.20, 0.63 Hz) 7.67 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.16 (1H, td, *J*=8.12, 4.89 Hz) 6.95 - 7.02 (1H, m) 6.74 (2H, s) 2.96 - 3.03 (1H, m) 1.24 - 1.29 (2H, m) 1.03 - 1.08 (2H, m); MS *m/z* 447.2 $[M+H]^+$
141	2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.59 (1H, s) 7.77 - 7.84 (3H, m) 7.16 - 7.20 (2H, m) 7.12 - 7.16 (1H, m) 6.81 - 7.11 (2H, m) 6.61 (2H, s) 3.01 (1H, tt, *J*=8.28, 4.97 Hz) 1.20 - 1.24 (2H, m) 1.03 (2H, dq, *J*=8.32, 3.43 Hz); MS *m/z* 445.2 $[M+H]^+$
142	2-(2-사이클로프로필-4-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.77 (1H, s) 7.99 (1H, dd, *J*=12.93, 2.52 Hz) 7.83 (1H, dd, *J*=8.20, 0.95 Hz) 7.57 (1H, ddd, *J*=9.06, 2.60, 1.58 Hz) 7.33 (1H, t, *J*=8.99 Hz) 7.18 (1H, td, *J*=8.12, 4.89 Hz) 6.83 - 7.13 (2H, m) 6.72 (2 H, s) 3.01 (1H, tt, *J*=8.28, 4.97 Hz) 1.23 - 1.30 (2H, m) 1.08 (2H, dq, *J*=8.32, 3.43 Hz); MS *m/z* 463.2 $[M+H]^+$
155	2-(2-사이클로프로필-6-플루오로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.62 (1H, s) 8.23 - 8.32 (2H, m) 7.72 - 7.78 (2H, m) 7.18 - 7.24 (2H, m) 6.98 (1H, t, *J*=75.30 Hz) 6.71 (2H, br. s.) 3.27 (1H, tt, *J*=8.28, 4.97 Hz) 1.25 (2H, dd, *J*=4.89, 3.00 Hz) 1.05 (2H, dd, *J*=8.20, 3.15 Hz); MS *m/z* 446.2 $[M+H]^+$

[0581]

Cpd	명칭 & 데이터
158	2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.82 (1H, d, *J*=1.58 Hz) 8.11 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.92 - 7.99 (2H, m) 7.69 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.58 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.19 (1H, dd, *J*=8.83, 2.21 Hz) 6.70 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 437.2 $[M+H]^+$
159	2-(5-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.42 (1H, s) 7.95 - 8.00 (1H, m) 7.55 - 7.62 (2H, m) 7.43 (1H, d, *J*=1.58 Hz) 7.01 - 7.10 (3H, m) 6.84 (1H, t, *J*=75.30 Hz) 6.44 (2H, br. s.) 2.64 (3H, s); MS *m/z* 435.2 $[M+H]^+$
160	2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.83 (1H, br. s.) 8.19 (1H, d, *J*=1.58 Hz) 7.94 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 7.70 (3H, d, *J*=8.51 Hz) 7.55 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 7.21 - 7.27 (1H, m) 6.72 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 437.2 $[M+H]^+$
161	2-(6-클로로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.57 (1H, s) 8.17 - 8.22 (1H, m) 7.70 - 7.77 (2H, m) 7.55 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.20 - 7.26 (3H, m) 6.97 (1H, t, *J*=74.70 Hz) 6.62 (2H, br. s.) 2.80 (3H, s); MS *m/z* 435.2 $[M+H]^+$
162	2-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.85 (1H, br. s.) 8.08 (1H, dd, *J*=8.67, 5.20 Hz) 7.97 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 7.64 - 7.73 (2H, m) 7.33 (1H, d, *J*=6.62 Hz) 6.98 - 7.04 (1H, m) 6.72 (2H, br. s.) 3.29 (2H, q, *J*=7.36 Hz) 1.34 (3H, t, *J*=8.20 Hz); MS *m/z* 435.3 $[M+H]^+$
163	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.56 (1H, s) 8.09 (1H, dd, *J*=9.46, 5.04 Hz) 7.69 - 7.75 (2H, m) 7.31 (1H, dd, *J*=9.30, 2.68 Hz) 7.18 - 7.24 (2H, m) 6.81 - 7.14 (2H, m) 6.57 (2H, br. s.) 3.22 - 3.29 (2H, m) 1.27 - 1.34 (3H, m); MS *m/z* 433.3 $[M+H]^+$
164	2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.85 (1H, s) 7.96 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.89 (1H, dd, *J*=10.09, 2.52 Hz) 7.70 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.59 (1H, dd, *J*=8.51, 5.04 Hz) 7.01 - 7.09 (1H, m) 6.75 (2H, br. s.) 3.29 (2H, q, *J*=7.46 Hz) 1.33 (3H, t, *J*=14.80 Hz); MS *m/z* 435.3 $[M+H]^+$

[0582]

Cpd	명칭 & 데이터
165	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-6-플루오로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.56 (1H, s) 7.90 (1H, dd, *J*=10.40, 2.52 Hz) 7.68 - 7.75 (2H, m) 7.56 (1H, dd, *J*=8.83, 5.04 Hz) 7.18 - 7.26 (2H, m) 6.81 - 7.12 (2H, m) 6.61 (2H, br. s.) 3.25 (2H, q, *J*=7.46 Hz) 1.26 - 1.34 (3H, m); MS *m/z* 433.3 $[M+H]^+$
172	5-메틸-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.19 (1H, s) 8.14 (1H, dt, *J*=8.20, 0.95 Hz) 7.87 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.64 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.55 - 7.60 (1H, m) 7.22 (1H, ddd, *J*=8.04, 7.09, 1.26 Hz) 7.15 (1H, ddd, *J*=8.28, 7.17, 1.26 Hz) 6.31 (2H, br. s.) 2.80 (3H, s) 2.22 (3H, s); MS *m/z* 399.2 $[M+H]^+$
183	5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (메탄올-d_4) δ ppm 8.92 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.34 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 9.8, 2.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.7, 5 Hz), 7.06 (1H, td, J = 9.2, 2.5 Hz), 2.82 (3H, s); MS *m/z* 422.3 $[M+H]^+$
184	5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.37 (br. s., 1H), 7.94 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 9.8, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 2H), 2.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS *m/z* 367.2 $[M+H]^+$
185	N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.58 (br. s., 7H), 7.93 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 9.8, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.63 (br. s., 2H), 2.79 (s, 3H); MS *m/z* 387.2 $[M+H]^+$
189	5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.43 (br. s., 1H), 7.97 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 9.5, 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.75 (m, 1H), 6.57 (br. s., 2H), 3.77 (s, 3H), 2.81 (s, 3H); MS *m/z* 383.2 $[M+H]^+$
190	N-(3-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.63 (br. s., 1H), 7.96 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.3, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (br. s., 2H), 2.82 (s, 3H); MS *m/z* 387.2 $[M+H]^+$

[0583]

Cpd	명칭 & 데이터
191	5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.21 (br. s., 1H), 8.49 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.42 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.1, 0.9 Hz, 2H), 7.59 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 2H), 3.34 (s, 3H); MS *m/z* 437.2 $[M+H]^+$
192	4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.79 (br. s., 1H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 2H), 2.67 (s, 3H); MS *m/z* 378.2 $[M+H]^+$
193	메틸 4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조에이트 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.82 (br. s., 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); MS *m/z* 411.2 $[M+H]^+$
194	5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(3-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.36 (1H, br. s.) 8.19 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 7.64 (1H, s) 7.57 (1H, d, *J*=7.57 Hz) 7.46 (1H, dd, *J*=8.20, 2.21 Hz) 7.16 - 7.26 (3H, m) 6.94 (1H, d, *J*=7.57 Hz) 6.49 (2H, br. s.) 2.81 (3H, s) 2.33 (3H, s); MS *m/z* 439.2 $[M+H]^+$
195	5-플루오로-N-(3-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.42 (1H, br. s.) 8.13 - 8.18 (1H, m) 7.58 (1H, d, *J*=7.25 Hz) 7.40 (1H, t, *J*=2.21 Hz) 7.16 - 7.32 (4H, m) 6.67 - 6.71 (1H, m) 6.52 (2H, br. s.) 3.75 (3H, s) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 365.2 $[M+H]^+$
199	5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.35 (1H, br. s.) 8.13 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.54 - 7.61 (3H, m) 7.12 - 7.24 (4H, m) 6.45 (2H, br. s.) 2.78 (3H, s) 2.33 (3H, s); MS *m/z* 349.2 $[M+H]^+$
200	5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.28 (1H, br. s.) 8.12 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.52 - 7.60 (3H, m) 7.12 - 7.24 (2H, m) 6.93 - 6.98 (2H, m) 6.41 (2H, br. s.) 3.82 (3H, s) 2.76 (3H, s); MS *m/z* 365.2 $[M+H]^+$

[0584]

Cpd	명칭 & 데이터
201	N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.57 (1H, br. s.) 8.07 - 8.14 (1H, m) 7.73 - 7.80 (2H, m) 7.58 (1H, d, *J*=6.94 Hz) 7.35 - 7.42 (2H, m) 7.15 - 7.26 (2H, m) 6.56 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s); MS *m/z* 369.2 $[M+H]^+$
202	4-{[6-아미노-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}벤조니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.92 (1H, br. s.) 8.08 - 8.13 (1H, m) 7.97 - 8.03 (2H, m) 7.71 - 7.77 (2H, m) 7.56 - 7.62 (1H, m) 7.24 (2H, quind, *J*=7.33, 7.33, 7.33, 7.33, 1.58 Hz) 6.73 (2H, br. s.) 2.80 - 2.83 (3H, m); MS *m/z* 360.2 $[M+H]^+$
203	N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.33 (1H, br. s.) 8.15 (1H, d, *J*=6.62 Hz) 7.56 (1H, d, *J*=7.25 Hz) 7.28 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.16 - 7.25 (2H, m) 7.09 (1H, dd, *J*=8.51, 2.21 Hz) 6.85 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 6.45 (2H, br. s.) 6.02 (2H, s) 2.79 (3H, s); MS *m/z* 379.2 $[M+H]^+$
204	5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.63 (1H, br. s.) 8.11 (1H, d, *J*=7.57 Hz) 7.80 - 7.89 (2H, m) 7.57 (1H, d, *J*=7.88 Hz) 7.31 - 7.38 (2H, m) 7.15 - 7.26 (2H, m) 6.58 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s); MS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$
213	2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.40 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, *J*=11.98, 7.88 Hz) 7.49 - 7.55 (2H, m) 7.44 (1H, dd, *J*=10.72, 7.57 Hz) 7.21 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.55 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s) 2.35 (3H, s); MS *m/z* 385.2 $[M+H]^+$
214	2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.30 (1H, br. s.) 8.12 (1H, dd, *J*=11.98, 7.88 Hz) 7.46 - 7.51 (2H, m) 7.41 (1H, dd, *J*=10.72, 7.57 Hz) 6.93 - 6.98 (2H, m) 6.48 (2H, br. s.) 3.81 (3H, s) 2.75 (3H, s); MS *m/z* 401.3 $[M+H]^+$
215	N-(4-클로로페닐)-2-(5,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.61 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, *J*=11.82, 7.72 Hz) 7.68 - 7.73 (2H, m) 7.38 - 7.50 (3 H, m) 6.66 (2H, br. s.) 2.80 (3H, s); MS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$

[0585]

Cpd	명칭 & 데이터
216	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.53 (1H, s) 8.13 - 8.17 (1H, m) 7.73 - 7.79 (2H, m) 7.64 - 7.69 (1H, m) 7.19 - 7.30 (4H, m) 6.82 - 7.13 (1H, m) 6.54 (2H, br. s.) 5.02 (2H, s) 3.28 (3H, s); MS *m/z* 431.3 $[M+H]^+$
217	5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.36 (1H, br. s.) 8.18 (1H, dd, *J*=6.78, 1.73 Hz) 7.66 (1H, dd, *J*=6.62, 1.89 Hz) 7.54 - 7.60 (2H, m) 7.17 - 7.30 (4H, m) 6.46 (2H, br. s.) 4.99 - 5.04 (2H, m) 3.28 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS *m/z* 379.3 $[M+H]^+$
218	5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.31 (1H, br. s.) 8.14 - 8.19 (1H, m) 7.65 (1H, dd, *J*=6.78, 1.73 Hz) 7.53 - 7.59 (2H, m) 7.25 (2H, quind, *J*=7.41, 7.41, 7.41, 7.41, 1.58 Hz) 6.93 - 6.99 (2H, m) 6.43 (2H, br. s.) 4.97 - 5.02 (2H, m) 3.82 (3H, s); MS *m/z* 395.3 $[M+H]^+$
219	N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.58 (1H, br. s.) 8.12 - 8.17 (1H, m) 7.73 - 7.79 (2H, m) 7.65 - 7.70 (1H, m) 7.37 - 7.41 (2H, m) 7.24 - 7.32 (2H, m) 6.58 (2H, br. s.) 5.03 (2H, s) 3.29 (3H, s); MS *m/z* 399.2 $[M+H]^+$
220	5-플루오로-2-[2-(메톡시메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.83 (1H, br. s.) 8.11 - 8.18 (1H, m) 7.96 - 8.03 (2H, m) 7.66 - 7.73 (3H, m) 7.25 - 7.33 (2H, m) 6.68 (2H, br. s.) 5.05 (2H, s) 3.29 (3H, s); MS *m/z* 433.2 $[M+H]^+$
222	1-(4-아미노-5-플루오로-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.91 (1H, s) 8.63 (1H, d, *J*=1.58 Hz) 7.92 - 7.99 (2H, m) 7.74 (3H, t, *J*=8.51 Hz) 7.61 (1H, dd, *J*=8.20, 1.58 Hz) 6.84 (2H, br. s.) 2.90 (3H, s); MS *m/z* 428.3 $[M+H]^+$
223	1-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.58 - 8.63 (2H, m) 7.68 - 7.75 (3H, m) 7.57 - 7.62 (1H, m) 7.22 - 7.27 (2H, m) 6.84 - 7.16 (1H, m) 6.68 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s); MS *m/z* 426.3 $[M+H]^+$

[0586]

Cpd	명칭 & 데이터
224	1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메틸페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.61 (1H, s) 8.42 (1H, br. s.) 7.71 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.49 - 7.60 (3H, m) 7.24 (2H, d, *J*=7.88 Hz) 6.58 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s) 2.36 (3H, s); MS *m/z* 374.3 $[M+H]^+$
225	1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.62 (1H, s) 8.37 (1H, s) 7.71 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.49 - 7.60 (3H, m) 6.98 - 7.03 (2H, m) 6.57 (2H, br. s.) 3.84 (3H, s) 2.84 (3H, s); MS *m/z* 390.3 $[M+H]^+$
226	1-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.60 (1H, s) 8.28 (1H, dd, *J*=8.51, 0.63 Hz) 8.00 (1H, dd, *J*=1.58, 0.63 Hz) 7.70 - 7.77 (2H, m) 7.55 (1H, dd, *J*=8.51, 1.58 Hz) 7.19 - 7.25 (2H, m) 6.98 (1H, t, *J*=75.00 Hz) 6.63 (2H, br. s.) 2.83 (3H, s); MS *m/z* 426.3 $[M+H]^+$
227	1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메틸페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.42 (1H, br. s.) 8.31 (1H, s) 7.99 (1H, s) 7.50 - 7.57 (3H, m) 7.20 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.55 (2H, br. s.) 2.83 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS *m/z* 374.3 $[M+H]^+$
228	1-{4-아미노-5-플루오로-6-[(4-메톡시페닐)아미노]피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.33 - 8.39 (1H, m) 8.29 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 7.98 (1H, s) 7.49 - 7.56 (3H, m) 6.95 - 7.00 (2H, m) 6.51 (2H, br. s.) 3.83 (3H, s) 2.81 (3H, s); MS *m/z* 390.4 $[M+H]^+$
229	1-(4-아미노-5-플루오로-6-{[4-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}피리미딘-2-일)-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.90 (1H, s) 8.28 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 8.02 (1H, s) 7.97 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.71 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 7.58 (1H, dd, *J*=8.51, 1.58 Hz) 6.78 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s); MS *m/z* 428.3 $[M+H]^+$
230	1-{4-아미노-6-[(4-클로로페닐)아미노]-5-플루오로피리미딘-2-일}-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르보니트릴 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.64 (1H, br. s.) 8.28 (1H, dd, *J*=8.51, 0.63 Hz) 8.01 (1H, d, *J*=1.58 Hz) 7.70 - 7.76 (2H, m) 7.57 (1H, dd, *J*=8.51, 1.58 Hz) 7.36 - 7.43 (2H, m) 6.67 (2H, br. s.) 2.84 (3H, s); MS *m/z* 394.2 $[M+H]^+$

[0587]

Cpd	명칭 & 데이터
231	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.02 (1H, d, *J*=2.84 Hz) 8.62 (1H, br. s.) 8.19 (1H, dd, *J*=8.83, 2.52 Hz) 7.71 - 7.77 (3H, m) 6.94 (1H, t, *J*=75.00 Hz) 6.68 (2H, s) 2.88 (3H, s); MS *m/z* 446.2 $[M+H]^+$
232	5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.03 (1H, d, *J*=2.84 Hz) 8.45 (1H, br. s.) 8.18 (1H, dd, *J*=8.83, 2.21 Hz) 7.74 (1H, d, *J*=8.83 Hz) 7.53 - 7.59 (2H, m) 7.18 (2H, d, *J*=7.88 Hz) 6.61 (2H, br. s.) 2.87 (3H, s) 2.32 (3H, s); MS *m/z* 394.2 $[M+H]^+$
233	5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.03 (1H, d, *J*=1.89 Hz) 8.38 (1H, br. s.) 8.17 (1H, dd, *J*=8.83, 2.21 Hz) 7.73 (1H, d, *J*=8.83 Hz) 7.52 - 7.60 (2H, m) 6.92 - 6.99 (2H, m) 6.57 (2H, br. s.) 3.80 (3H, s) 2.54 (3H, s); MS *m/z* 410.2 $[M+H]^+$
236	5-플루오로-2-(2-메틸-6-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.04 (1H, d, *J*=2.52 Hz) 8.90 (1H, br. s.) 8.21 (1H, dt, *J*=8.83, 1.42 Hz) 7.99 (2H, dd, *J*=8.35, 3.31 Hz) 7.77 (1H, d, *J*=8.83 Hz) 7.70 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 6.83 (2H, br. s.) 2.92 (3H, s); MS *m/z* 448.2 $[M+H]^+$
237	N-(4-클로로페닐)-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.62 (1H, br. s.) 7.79 (1H, dd, *J*=10.25, 2.05 Hz) 7.69 - 7.74 (2H, m) 7.37 - 7.44 (2H, m) 6.92 (1H, td, *J*=10.25, 2.21 Hz) 6.67 (2H, br. s.) 2.79 - 2.80 (3H, m); MS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$
238	2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.69 (1H, s) 7.75 - 7.85 (3H, m) 7.36 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.92 (1H, td, *J*=10.25, 2.52 Hz) 6.69 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s); MS *m/z* 456.1 $[M+H]^+$
240	N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.37 (1H, br. s.) 7.80 (1H, dd, *J*=9.46, 1.89 Hz) 7.20 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.05 (1H, dd, *J*=8.35, 2.05 Hz) 6.84 - 6.92 (2H, m) 6.55 (2H, br. s.) 6.02 (2H, s) 2.79 (3H, s); MS *m/z* 416.2 $[M+H]^+$

[0588]

Cpd	명칭 & 데이터
241	2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.41 (1H, br. s.) 7.80 (1H, dd, *J*=9.93, 2.36 Hz) 7.50 - 7.56 (2H, m) 7.20 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.90 (1H, td, *J*=10.25, 2.52 Hz) 6.56 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS *m/z* 386.2 $[M+H]^+$
242	2-(4,6-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.34 (1H, br. s.) 7.76 - 7.83 (1H, m) 7.47 - 7.55 (2H, m) 6.94 - 7.00 (2H, m) 6.89 (1H, td, *J*=10.25, 2.21 Hz) 6.52 (2H, br. s.) 3.82 (3H, s) 2.76 (3H, s); MS *m/z* 402.2 $[M+H]^+$
243	2-(5,7-다이플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.86 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, *J*=11.66, 7.88 Hz) 7.91 - 7.98 (2H, m) 7.72 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.48 (1H, dd, *J*=10.72, 7.57 Hz) 6.78 (2H, br. s.) 2.83 (3H, s); MS *m/z* 439.3 $[M+H]^+$
244	5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.82 (1H, br. s.) 8.00 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.65 - 7.73 (3H, m) 7.45 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 6.83 - 6.89 (1H, m) 6.67 (2H, br. s.) 3.64 - 3.69 (3H, m) 2.78 (3H, s); MS *m/z* 434.2 $[M+H]^+$
245	N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.57 (1H, br. s.) 7.74 - 7.79 (2H, m) 7.68 (1H, d, *J*=2.52 Hz) 7.44 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 7.35 - 7.41 (2H, m) 6.85 (1H, dd, *J*=8.83, 2.52 Hz) 6.57 (2H, br. s.) 3.69 (3H, s) 2.75 (3H, s); MS *m/z* 399.2 $[M+H]^+$
246	5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.64 (1H, s) 7.84 - 7.89 (2H, m) 7.69 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.44 (1H, d, *J*=8.83 Hz) 7.34 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.85 (1H, dd, *J*=8.51, 2.52 Hz) 6.58 (2H, br. s.) 3.68 (3H, s) 2.75 (3H, s); MS *m/z* 449.2 $[M+H]^+$
247	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.52 (1H, s) 7.74 - 7.79 (2H, m) 7.69 (1H, d, *J*=2.52 Hz) 7.43 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 7.17 - 7.23 (2H, m) 6.81 - 7.12 (2H, m) 6.53 (2H, br. s.) 3.69 (3H, s) 2.74 (3H, s); MS *m/z* 432.2 $[M+H]^+$

[0589]

Cpd	명칭 & 데이터
248	5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.34 (1H, br, s) 7.70 (1H, d, *J*=2.52 Hz) 7.56 - 7.60 (2H, m) 7.42 (1H, d, *J*=8.83 Hz) 7.17 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.83 (1H, dd, *J*=8.83, 2.52 Hz) 6.45 (2H, br. s.) 3.65 (3H, s) 2.75 (3H, s) 2.33 (3H, s); MS *m/z* 380.2 $[M+H]^+$
249	5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.27 (1H, br. s.) 7.70 (1H, d, *J*=2.52 Hz) 7.54 - 7.60 (2H, m) 7.38 - 7.43 (1H, m) 6.92 - 6.97 (2H, m) 6.82 (1H, dd, *J*=8.51, 2.52 Hz) 6.41 (2H, br. s.) 3.82 (3H, s) 3.67 (3H, s) 2.72 (3H, s); MS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$
250	N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-5-플루오로-2-(6-메톡시-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.32 (1H, br. s.) 7.71 (1H, d, *J*=2.52 Hz) 7.42 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 7.30 - 7.33 (1H, m) 7.09 (1H, dd, *J*=8.35, 2.05 Hz) 6.81 - 6.87 (2H, m) 6.44 (2H, br. s.) 6.01 (2H, s) 3.72 (3H, s) 2.74 (3H, s); MS *m/z* 409.2 $[M+H]^+$
254	5-플루오로-2-(2-메틸-5-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.45 - 8.49 (1H, m) 8.44 (1H, d, *J*=1.89 Hz) 8.31 (1H, d, *J*=9.14 Hz) 8.11 (1H, dd, *J*=8.98, 2.36 Hz) 7.54 - 7.57 (2H, m) 7.21 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.59 (2H, br. s.) 2.85 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS *m/z* 394.2 $[M+H]^+$
255	5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸-5-니트로-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.43 (1H, d, *J*=1.89 Hz) 8.40 (1H, br. s.) 8.30 (1H, d, *J*=9.14 Hz) 8.10 (1H, dd, *J*=8.99, 2.36 Hz) 7.52 - 7.57 (2H, m) 6.96 - 7.01 (2H, m) 6.55 (2H, br. s.) 3.83 (3H, s) 2.83 (3H, s); MS *m/z* 410.2 $[M+H]^+$
256	2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.25 (1H, s) 7.53 - 7.59 (2H, m) 7.42 (1H, d, *J*=1.58 Hz) 7.24 (1H, d, *J*=8.83 Hz) 6.93 - 6.99 (2H, m) 6.61 (1H, dd, *J*=8.20, 2.21 Hz) 6.33 (2H, s) 4.30 (2H, br. s.) 3.81 (3H, s) 2.67 (3H, s); MS *m/z* 380.3 $[M+H]^+$
257	2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.48 (1H, br. s.) 7.75 - 7.82 (2H, m) 7.42 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.25 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.17 - 7.22 (2H, m) 6.96 (1H, t, *J*=75.00 Hz) 6.64 (1H, dd, *J*=8.51, 2.21 Hz) 6.44 (2H, br. s.) 4.36 (2H, s) 2.68 (3H, s); MS *m/z* 416.2 $[M+H]^+$

[0590]

Cpd	명칭 & 데이터
258	2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.15 (1H, br. s.) 7.39 - 7.46 (2H, m) 7.28 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.09 (1H, d, *J*=8.20 Hz) 7.04 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 6.47 (1H, dd, *J*=8.51, 2.21 Hz) 6.22 (2H, br. s.) 4.16 (2H, s) 2.54 (3H, s) 2.18 (3H, s); MS *m/z* 364.3 $[M+H]^+$
259	N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.60 (1H, br. s.) 8.13 (1H, dd, *J*=9.46, 5.04 Hz) 7.71 - 7.78 (2H, m) 7.36 - 7.43 (2H, m) 7.29 (1H, dd, *J*=9.30, 2.36 Hz) 6.99 (1H, td, *J*=9.30, 2.52 Hz) 6.60 (2H, br. s.) 2.80 (3H, s); MS *m/z* 387.2 $[M+H]^+$
260	N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.76 (1H, br. s.) 8.13 (1H, dd, *J*=8.83, 5.04 Hz) 7.86 (1H, dd, *J*=11.98, 2.52 Hz) 7.54 - 7.59 (1H, m) 7.45 - 7.51 (1H, m) 7.30 (1H, dd, *J*=9.30, 2.36 Hz) 7.02 (1H, td, *J*=9.22, 2.68 Hz) 6.69 (2H, br. s.) 2.84 (3H, s); MS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$
261	N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.74 (1H, br. s.) 8.11 (1H, dd, *J*=7.57, 1.89 Hz) 7.90 (1H, dd, *J*=11.98, 2.52 Hz) 7.58 (2H, td, *J*=7.88, 2.21 Hz) 7.47 (1H, t, *J*=8.67 Hz) 7.18 - 7.28 (2H, m) 6.65 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 387.2 $[M+H]^+$
262	N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.77 (1H, br. s.) 7.93 (1H, dd, *J*=10.09, 2.21 Hz) 7.83 (1H, dd, *J*=11.82, 2.36 Hz) 7.53 - 7.59 (2H, m) 7.46 - 7.51 (1H, m) 7.05 (1H, td, *J*=9.14, 2.52 Hz) 6.72 (2H, br. s.) 2.82 (3H, s); MS *m/z* 405.2 $[M+H]^+$
270	2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.36 (1H, br. s.) 8.07 - 8.11 (1H, m) 7.54 - 7.62 (3H, m) 7.15 - 7.24 (4H, m) 6.46 (2H, br. s.) 3.26 (2H, q, *J*=7.46 Hz) 2.33 (3H, s) 1.30 - 1.33 (3H, m); MS *m/z* 363.3 $[M+H]^+$
271	2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.15 (1H, br. s.) 7.93 - 7.97 (1H, m) 7.39 - 7.46 (3H, m) 6.99 - 7.10 (2H, m) 6.78 - 6.83 (2H, m) 6.28 (2H, s) 3.68 (3H, s) 3.10 (2H, q, *J*=7.36 Hz) 1.14 - 1.17 (3H, m); MS *m/z* 379.3 $[M+H]^+$

[0591]

Cpd	명칭 & 데이터
272	2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.67 (1H, s) 8.04 - 8.10 (1H, m) 7.80 - 7.87 (2H, m) 7.58 - 7.64 (1H, m) 7.33 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 7.14 - 7.26 (2H, m) 6.60 (2H, s) 3.26 (2H, q, *J*=7.36 Hz) 1.31 - 1.34 (3H, m); MS *m/z* 433.2 $[M+H]^+$
273	N-(1,3-벤조다이옥소 l-5-일)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.32 (1H, br. s.) 8.08 - 8.13 (1H, m) 7.58 (1H, d, *J*=7.57 Hz) 7.28 (1H, d, *J*=1.89 Hz) 7.15 - 7.24 (2H, m) 7.07 (1H, dd, *J*=8.67, 2.05 Hz) 6.85 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 6.40 - 6.48 (2H, m) 6.01 (2H, s) 3.25 (2H, q, *J*=7.57 Hz) 1.30 - 1.33 (3H, m); MS *m/z* 393.2 $[M+H]^+$
274	N-(4-클로로페닐)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.57 (1H, br. s.) 8.03 - 8.09 (1H, m) 7.72 - 7.79 (2H, m) 7.60 (1H, d, *J*=7.57 Hz) 7.34 - 7.40 (2H, m) 7.16 - 7.26 (2H, m) 6.56 (2H, br. s.) 3.26 (2H, q, *J*=7.57 Hz) 1.33 (3H, t, *J*=7.57 Hz); MS *m/z* 383.4 $[M+H]^+$
275	N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.75 (1H, br. s.) 8.06 (1H, d, *J*=6.94 Hz) 7.90 (1H, dd, *J*=11.98, 2.52 Hz) 7.62 (1H, dd, *J*=6.94, 1.58 Hz) 7.54 - 7.58 (1H, m) 7.42 - 7.49 (1H, m) 7.18 - 7.29 (2H, m) 6.65 (2H, br. s.) 3.29 (2H, q, *J*=7.36 Hz) 1.36 (3H, t, *J*=7.41 Hz); MS *m/z* 401.4 $[M+H]^+$
276	2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.36 (1H, br. s.) 8.02 - 8.06 (1H, m) 7.61 - 7.67 (2H, m) 7.46 - 7.53 (1H, m) 7.12 - 7.23 (4H, m) 6.47 (2H, br. s.) 3.01 - 3.10 (1H, m) 2.32 (3H, s) 1.16 - 1.21 (2H, m) 0.98 (2H, dq, *J*=8.47, 3.38 Hz); MS *m/z* 375.4 $[M+H]^+$
277	2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.29 (1H, br. s.) 8.04 (1H, d, *J*=8.83 Hz) 7.58 - 7.65 (2H, m) 7.46 - 7.51 (1H, m) 7.10 - 7.21 (2H, m) 6.89 - 6.96 (2H, m) 6.43 (2H, br. s.) 3.81 (3H, s) 3.02 - 3.10 (1H, m) 1.13 - 1.18 (2H, m) 0.96 (2H, dq, *J*=8.35, 3.42 Hz); MS *m/z* 391.3 $[M+H]^+$
278	2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.65 (1H, s) 7.98 - 8.03 (1H, m) 7.87 - 7.93 (2H, m) 7.49 - 7.54 (1H, m) 7.31 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 7.12 - 7.24 (2H, m) 6.60 (2H, br. s.) 2.98 - 3.05 (1H, m) 1.17 - 1.23 (2H, m) 0.95 - 1.02 (2H, m); MS *m/z* 445.3 $[M+H]^+$

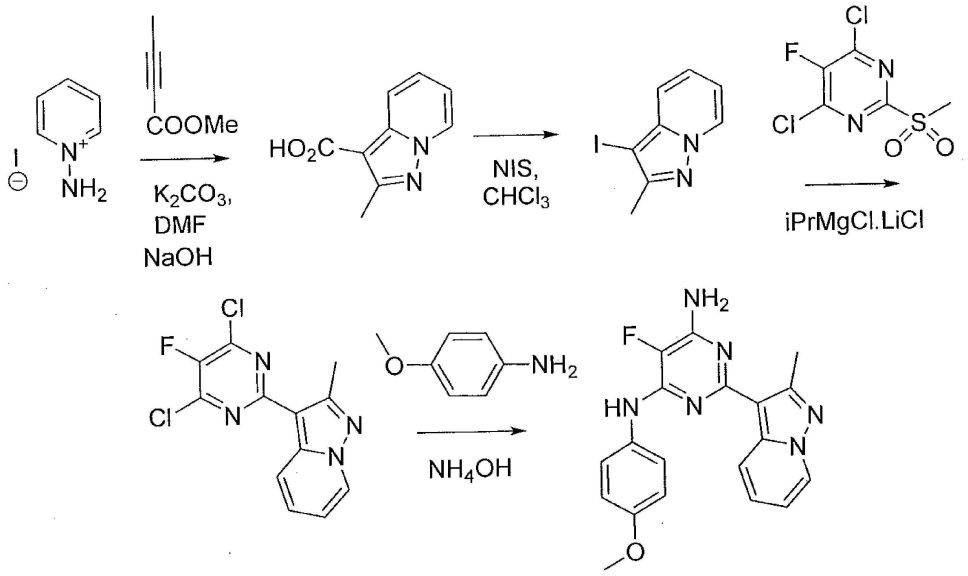
[0592]

Cpd	명칭 & 데이터
279	N-(4-클로로페닐)-2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.59 (1H, br. s.) 7.97 - 8.04 (1H, m) 7.80 - 7.86 (2H, m) 7.47 - 7.55 (1H, m) 7.32 - 7.38 (2H, m) 7.12 - 7.23 (2H, m) 6.58 (2H, br. s.) 2.96 - 3.05 (1H, m) 1.17 - 1.25 (2H, m) 0.97 - 1.04 (2H, m); MS *m/z* 395.3 $[M+H]^+$
280	N-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-사이클로프로필-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.77 (1H, br. s.) 7.96 - 8.06 (2H, m) 7.60 (1H, dd, *J*=7.88, 2.52 Hz) 7.53 (1H, d, *J*=6.94 Hz) 7.45 (1H, t, *J*=8.67 Hz) 7.16 - 7.25 (2H, m) 6.68 (2H, br. s.) 2.96 - 3.03 (1H, m) 1.21 - 1.26 (2H, m) 1.02 - 1.07 (2H, m); MS *m/z* 413.3 $[M+H]^+$
281	5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 1H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.39 (1H, br. s.) 8.15 (1H, dd, J=8.51, 5.04 Hz) 7.53 - 7.58 (2H, m) 7.27 (1H, dd, J=9.62, 2.36 Hz) 7.19 (2H, d, J=8.20 Hz) 6.92 - 7.00 (1H, m) 6.51 (2H, br. s.) 2.79 (3H, s) 2.34 (3H, s); MS *m/z* 367.3 $[M+H]^+$
282	5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.30 (1H, br. s.) 8.14 (1H, dd, *J*=9.30, 4.89 Hz) 7.51 - 7.58 (2H, m) 7.26 (1H, dd, *J*=9.46, 2.52 Hz) 6.91 - 7.00 (3H, m) 6.44 (2H, br. s.) 3.83 (3H, s) 2.76 (3H, s); MS *m/z* 383.3 $[M+H]^+$
283	5-플루오로-2-(5-플루오로-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.66 (1H, s) 8.12 (1H, dd, *J*=8.67, 4.89 Hz) 7.80 - 7.86 (2H, m) 7.35 (2H, d, *J*=8.20 Hz) 7.29 (1H, dd, *J*=8.83, 2.52 Hz) 6.97 (1H, td, *J*=9.30, 2.52 Hz) 6.62 (2H, s) 2.79 (3H, s); MS *m/z* 437.3 $[M+H]^+$
284	2-(6-아미노-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 7.86 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.53 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.28 (1H, d, *J*=2.21 Hz) 7.13 (1H, d, *J*=8.51 Hz) 6.50 (1H, dd, *J*=8.51, 2.21 Hz) 6.42 (2H, br. s.) 4.26 (2H, s) 2.56 (3H, s) MS *m/z* 418.3 $[M+H]^+$

[0593]

[0594] 실시예 11

[0595] 5-플루오로-N-(4-메톡시페닐)-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 239)



[0596]

[0597] 단계 1. DMF (50 mL) 중의 1-아미노피리디늄 요오다이드 (9.59 g, 43.2 mmol) 및 메틸 부트-2-이노에이트 (5.2mL, 51.83 mmol)의 혼합물에 0℃에서 K_2CO_3 (11.94g, 86.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, UPLC 결과 산물로 완전히 변환될 때까지 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 EtOAc 사이에서 분별하였다. 유기 상을 농축시킨 다음, MeOH (50 mL) 및 NaOH (6 mL, H_2O 중 50%)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. MeOH을 증발시키고, 잔여 혼합물을 1N HCl을 사용해 약 pH 4로 산성화하였다. 미정제 2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카르복실산을 필터 상에서 분리한 다음, 감압 하에 건조하고, MeOH (50 mL)에 용해시키고, $CHCl_3$ (100 mL) 및 N-요오도숙신이미드 (7.3g, 32.4 mmol)를 한꺼번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. MeOH을 증발시키고, 잔여물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 3회 세정하였다. 유기 상을Na_2SO_4로 건조하고, 용매를 감압 하에 제거한 다음, 미정제 산물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-요오도-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘 (4.2 g, 3단계에 걸쳐 38%)을 유백색 고체로서 수득하였다.

[0598] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.51 (dt, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.8, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); MS *m/z* 298.1 $[M+H]^+$.

[0599] 단계 2. 건조 THF (10 mL) 중의 3-요오도-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘 (340 mg, 1.32 mmol)의 용액에 0℃에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체 용액 (iPrMgCl.LiCl) (1.5 mL, 1.97 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF (20 mL) 중의 4,6-다이클로로-5-플루오로-2-(메틸설포닐)피리미딘 (484 mg, 1.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 반응을 물로 퀀칭하였다. 미정제 산물을 CH_2Cl_2로 3회 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세정한 다음, Na_2SO_4로 건조하고, 농축시키고, CH_3CN (10 mL)에서 트리튜레이션하였다. 생성되는 침전물을 여과 및 건조하여, 3-(4,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘 (270 mg, 68%)을 황갈색 고체로서 분리하였다.

[0600] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.8, 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H). MS *m/z* 298.1 $[M+H]^+$.

[0601] 단계 3. 3-(4,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘 (65 mg, 0.21 mmol)과 4-메톡시아닐린 (52 mg, 0.42 mmol)을 EtOH (1 mL)에서 혼합한 다음, UPLC로 확인 시 완전히 변환된 것으로 나타날 때까지 밀봉된 튜브에서 100℃에서 (3시간) 가열하였다. 출발 물질을 소모한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시켜 (5 mL), 산물을 침전시켰다. 산물을 여과에 의해 수집하고, 수세한 다음, 헥산으로 세정하였다. 건조하지 않은 미정제 산물을 iPrOAc (2 mL)에 용해시킨 다음, 물 (150 ㎕) 중의 포화된 암모니아를 첨가하였다. 반응 혼합물을, UPLC로 확인 시 출발 물질이 완전히 변환된 것으로 나타날 때까지 밀봉된 튜브에서 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL)을 첨가하여 미정제 산물을 침전시킨 다음, 여과하고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 으해 정제하여, 표제 화합물 (26 mg, 2단계에 걸쳐 34%)을 수득하였다.

[0602] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.54 (dt, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 8.47 (dt, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.59 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.21 (ddd, J = 9.0, 6.8, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 6.87 (td, J = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (br. s., 2H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); MS *m/z* 383.2 $[M+H]^+$.

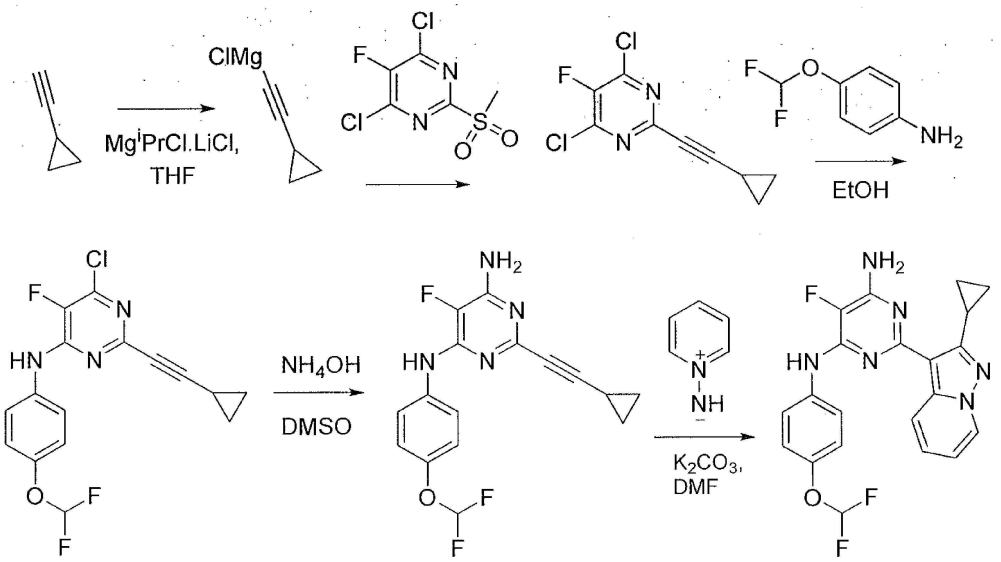
[0603] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 11의 절차에 따라 제조할 수 있다.

Cpd	명칭 & 데이터
173	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.55 (dt, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 8.49 (dt, J = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.76 - 7.81 (m, 2H), 7.20 - 7.27 (m, 3H), 6.98 (t, J = 75 Hz, 1H) 6.89 (td, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 6.08 (br. s, 2H), 2.72 (s, 3H); MS *m/z* 401.2 $[M+H]^+$
177	5-플루오로-2-(2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.44 (dt, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 8.37 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (ddd, J = 9.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.09 (br. s., 2H), 2.62 (s, 3H); MS *m/z* 403.4 $[M+H]^+$
178	5-플루오로-2-[6-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.76 - 8.81 (m, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 6.52 (br. s., 2H); MS *m/z* 475.3 $[M+H]^+$

[0604]

[0605] 실시예 12

[0606] 2-(2-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 180)



[0607]

[0608] 단계 1. THF (5 mL) 중의 사이클로프로필아세틸렌 (777.0 mg, 9.82 mmol)의 용액에 -78℃에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체 용액 (9.0 mL, 1.3 M in THF)을 적가하였다. 혼합물을 0℃로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 -78℃에서 4,6-다이클로로-5-플루오로-2-(메틸설포닐)피리미딘 (4.80 g, 19.6 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 0℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1:9 에틸 아세테이트-헥산으로 용출함)에 의해 분리하여, 4,6-다이클로로-2-(사이클로프로필에티닐)-5-플루오로피리미딘 (1.17 g, 45%)을 수득하였다.

[0609] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 1.53 - 1.67 (m, 1H), 0.98 - 1.10 (m, 2H), 0.83 - 0.94 (m, 2H); MS *m/z* 231.1 (100) $[M+H]^+$.

[0610] 단계 2. EtOH (2 mL) 중의 4,6-다이클로로-2-(사이클로프로필에티닐)-5-플루오로피리미딘 (241.0 mg, 1.04 mmol) 및 4-다이플루오로메톡시 아닐린 (707.0 mg, 4.45 mmol)의 혼합물을 환류에서 1시간 동안 교반하였다.

냉각 후, 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1:20 및 1:10 에틸 아세테이트-헥산으로 용출함)에 의해 분리하여, 6-클로로-2-(사이클로프로필에티닐)-N-(4-(다이플루오로메톡시)페닐)-5-플루오로피리미딘-4-아민 (258.0 mg, 70%)을 수득하였다; MS *m/z* 354.2 (100) $[M+H]^+$, 356.2 (40).

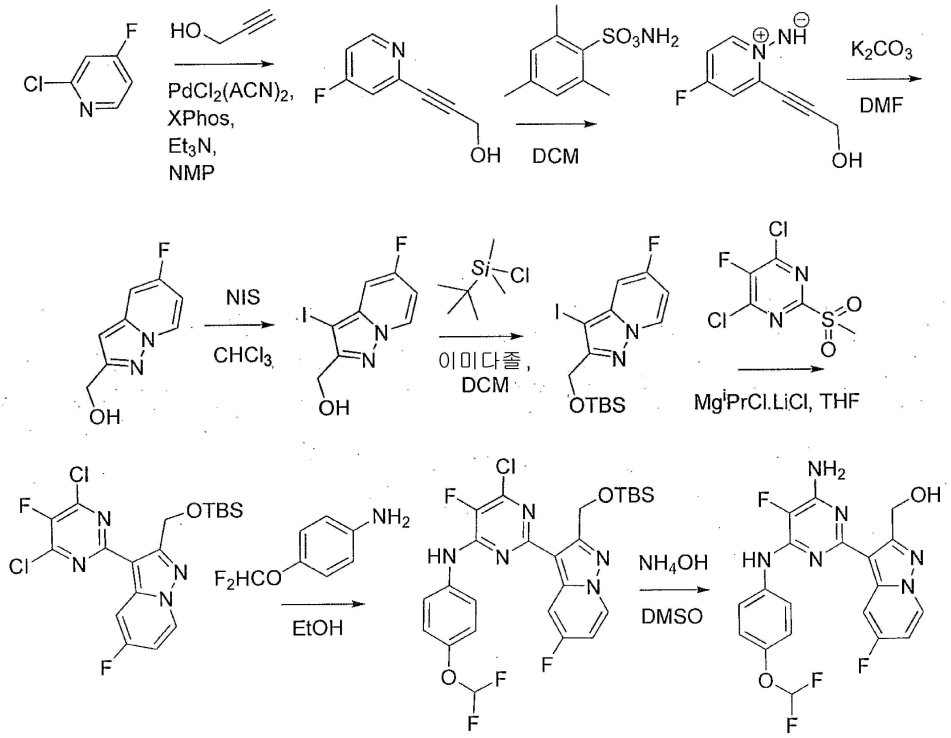
[0611] 단계 3. 6-클로로-2-(사이클로프로필에티닐)-*N*-(4(다이플루오로메톡시)페닐)-5-플루오로피리미딘-4-아민에 DMSO (2 mL) 및 NH_4OH (27%, 0.1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 100℃에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 물 (2 x 20 mL) 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1:4 에틸 아세테이트-헥산으로 용출함)에 의해 분리하여, 2-(2-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 (149.0 mg, 64%)을 수득하였다. MS *m/z* 335.5 (80) $[M+H]^+$, 336.2 (100).

[0612] 단계 4. 2-(2-사이클로프로필피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 (100.0 mg, 0.30 mmol), 피리디늄-1-일아자나이드 (74.0 mg, 0.30 mmol), K_2CO_3 (43.0 mg, 0.31 mmol) 및 DMF (2 mL)의 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반한 다음, 80℃에서 1일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1:1 다이클로로메탄:헥산 -> 1:3 에틸 아세테이트:다이클로로메탄으로 용출함)에 의해 분리하여, 표제 화합물 (32.0 mg, 28% 수율)을 수득하였다: m.p. 53 - 55℃.

[0613] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.55 (d, *J* = 8.83 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 6.94 Hz, 1H). 8.20 (br. s., 1H), 7.63 - 7.91 (m, 2H), 7.21 (ddd, *J* = 0.95, 6.78, 8.98 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 6.80 ? 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.86 (dt, *J* = 1.26, 6.78 Hz, 1H), 6.10 (br. s., 2H), 3.44 (m, 1H), 0.53 - 1.13 (m, 4H); MS *m/z* 427.3 (100) $[M+H]^+$, 428.3 (50).

[0614] <u>실시예 13</u>

[0615] [3-(4-아미노-6-{[4-(다이플루오로메톡시)페닐]아미노}-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일]메탄올 (Cpd 181)



[0616]

[0617] 단계 1. NMP (15 mL) 중의 2-클로로-4-플루오로피리딘 (2.19 g, 16.65 mmol), 프로프-2-인-1-올 (1.86 g, 33.29 mmol), 비스(아세토니트릴)다이클로로팔라듐(II) (215.6 mg, 0.83 mmol) 및 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐 (Xphos) (794.3 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 진공 펌핑과 N_2 퍼징으로 구성된 사이클을 3회 수행하여 탈기시킨 다음, 트리에틸아민 (4.7 mL, 33.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기시키고 N_2로 퍼징한 다음, 60℃에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 냉각시키고 물 (100 mL)에 부은 다음, 산물을 에틸 아세테이트 (150 mL)로 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔여 물질을 컬럼 크로마토그래피 (0 내지 10% 다이클로로메탄-헥산으로 용출함)에 의해 분리하여, 3-(4-플루오로피리딘-2-일)프로프-2-인-1-올을 오일 (2.40 g, 96%)로서 수득하였다.

[0618] 단계 2-4. 다이클로로메탄 (10 mL) 중의 3-(4-플루오로피리딘-2-일)프로프-2-인-1-올 (820.0 mg, 5.43 mmol)의 용액에 2-[(아미노옥시)설포닐]-1,3,5-트리메틸벤젠 (1.5 g, 6.98 mmol)를 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 블로잉(blowing) N_2 스트림 하에 제거하여, 미정제 혼합물을 수득하였다. DMF (3 mL) 중의 미정제 혼합물에 K_2CO_3 (825.0 mg, 5.97 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0619] 클로로포름 (10 mL) 중의 미정제 물질, *N*-요오도숙신이미드 (1.2 g, 5.33 mmol)의 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세정하고, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1:1 다이클로로메탄:헥산 -> 1:4 에틸 아세테이트:다이클로로메탄 중의 1% 메탄올로 용출함)에 의해 분리하여, (5-플루오로-3-요오도피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄올을 오일 (1.4 g, 50%)로서 수득하였다.

[0620] 단계 5. 다이클로로메탄 (3 mL) 중의 (5-플루오로-3-요오도피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)메탄올 (500.0 mg, 1.71 mmol)에 이미다졸 (139.5 mg, 2.05 mmol)을 첨가한 다음, 다이클로로메탄 (5 mL) 중의 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 (384.0 mg, 2.55 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 생성되는 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 실리카 겔/셀라이트 패드를 통해 여과하고, 다이클로로메탄으로 세정하여, 2-[(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)메틸]-5-플루오로-3-요오도피라졸로[1,5-*a*]피리딘 (470.0 mg, 72%)을 수득하였다.

[0621] 단계 6. THF (5 mL) 중의 2-[(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)메틸]-5-플루오로-3-요오도피라졸로[1,5-*a*]피리딘 (470.0 mg, 1.15 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 리튬 클로라이드 복합체 용액 (1.07 mL, THF 중의 1.3 M)을 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃로 가온하고, 30분 동안 교반한 다음, 4,6-다이클로로-5-플루오로-2-(메틸설포닐)피리미딘 (4.80 g, 19.6 mmol)을 -78℃에서 한꺼번에 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하였다. 유기 상을 염수로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (1:9 에틸 아세테이트:헥산으로 용출함)에 의해 분리하여, 2-[(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)메틸]-3-(4,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-플루오로피라졸로[1,5-*a*]피리딘 (205.0 mg, 40%)을 수득하였다

[0622] 단계 7-8. 2-[(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)메틸]-3-(4,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-5-플루오로피라졸로[1,5-*a*]피리딘 (102.0 mg, 0.23 mmol), 4-다이플루오로메톡시 아닐린 (145.0 mg, 0.92 mmol) 및 에탄올 (1 mL)의 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 얼음물에 부어 고체를 수득하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 물과 헥산으로 세정하였다. 고체를 진공 하에 건조하여, 2-[2-[(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)메틸]-5-플루오로피라졸로[1,5-*a*]피리딘-3-일]-6-클로로-*N*-(4-다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로피리미딘-4-아민 (TBS 보호 산물과 TBS 비보호 산물의 혼합물)을 수득하였다.

[0623] 상기 건조된 고체에 DMSO (3 mL) 및 NH_4OH (0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고, 100℃에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분별하고, 유기 상을 물 (2 x 10 mL) 및 염수로 세정한 다음, $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켰다. 잔여 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (다이클로로메탄 중의 1-5% 메탄올로 용출함)에 의해 분리하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 (25.0 mg, 2 단계에 걸쳐 25%) 수득하였다; m.p. 198 - 200℃.

[0624] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.50 - 8.64 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 - 8.21 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 6.80 ? 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 1H), 6.23 - 6.41 (m, 2H), 5.46 - 5.66 (m, 1H), 4.68 - 4.83 (m, 2H); MS *m/z* 435.2 (100) $[M+H]^+$, 436.2 (20).

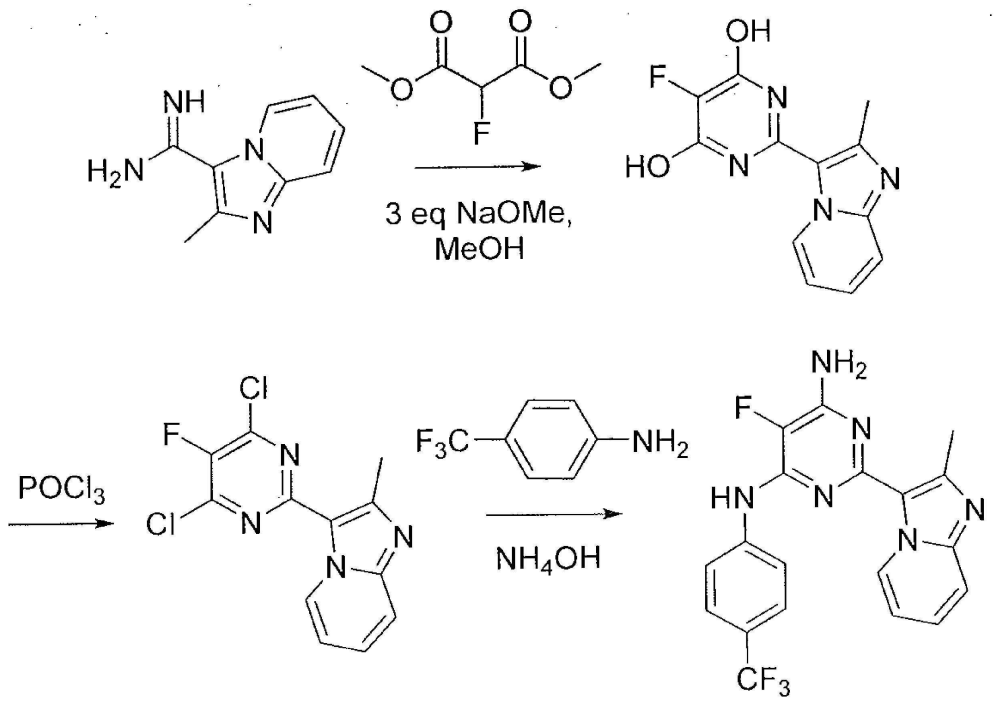
[0625] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 13의 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0626]

Cpd	명칭 & 데이터
186	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.54 (dd, *J* = 5.20, 7.41 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 2.68, 10.88 Hz, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.71 (d, *J* = 9.14 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.14 Hz, 2H), 6.80 – 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.76 - 6.88 (m, 1H), 6.14 (br. s., 2H), 3.24 (q, *J* = 7.57 Hz, 2H), 1.20 - 1.35 (m, 3H); m.p. 103-105 °C; MS *m/z* 433.6 $[M+H]^+$
187	2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.53 - 8.59 (m, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.28 (dd, *J* = 2.68, 10.25 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 6.83 (dt, *J* = 2.99, 7.33 Hz, 1H), 6.28 (br. s., 2H), 3.28 (q, *J* = 7.46 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.57 Hz, 3H); m.p. 164-166 °C; MS *m/z* 435.2 $[M+H]^+$
188	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-2-(2-에틸-5-플루오로피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-5-플루오로피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.49 - 8.64 (m, 1H), 8.33 - 8.40 (m, 1H), 8.24 - 8.32 (m, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 6.80 – 7.10 (t, J = 75.00 Hz, 1H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 6.17 - 6.34 (m, 2H), 3.27 (d, *J* = 7.57 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.57 Hz, 3H); m.p. 150-152 °C; MS *m/z* 452. $[M+H]^+$

[0627] <u>실시예 14</u>

[0628] 5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 169)



[0629]

[0630] 단계 1. MeOH (5 mL) 중의 2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스이미드아미드 피발로에이트 (250 mg, 0.905

mmol) 및 다이메틸 2-플루오로말로네이트 (272 mg, 1.81 mmol)의 용액에 MeOH (0.2 mL) 중의 30% NaOMe를 첨가하였다. 혼합물을, UPLC 확인 시 출발 물질이 완전히 변환된 것으로 확인될 때까지, 85℃에서 밀봉된 튜브에서 72시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석시키고 (5 mL), 1N HCl을 사용해 약 pH 7로 산성화하였다. 황갈색(tan) 침전물을 여과에 의해 수집하여, 5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이올을 수득하였다. 5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이올 (180 mg, 76%). 산물 (180 mg, 0.69 mmol)을 포스포러스 옥시클로라이드 (3 mL)와 마이크로파 바이얼에서 혼합한 다음, 바이얼을 밀봉하고, 150℃에서 15분 동안 마이크로파 처리하였다. 반응 혼합물을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 옮기고, 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 EtOAc (10 mL)에 재용해시키고, $NaHCO_3$ 수용액으로 3회 세정하였다. 유기 상을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 다음, 증발시켜, 3-(4,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (164 mg, 80%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0631] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.59 (dt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H); MS *m/z* 298.1 $[M+H]^+$.

[0632] 단계 2. 3-(4,6-다이클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (50 mg, 0.168 mmol)과 4-트리플루오로메틸 아닐린 (54 mg, 0.336 mmol)을 EtOH (2 mL)에서 혼합한 다음, UPLC 확인 시 출발 물질이 완전히 변환된 것으로 확인될 때까지, 100℃에서 밀봉된 튜브에서 (48시간 동안) 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시켜 (5 mL), 침전물을 형성하였다. 산물을 여과에 의해 수집한 다음, 헥산으로 세정하였다. 건조하지 않은 미정제 산물을 CH_3CN (2 mL)에 용해시킨 다음, 수중의 포화된 암모니아 (4 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을, UPLC 확인 시 출발 물질이 완전히 변환된 것으로 확인될 때까지, 밀봉된 튜브에서 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 물 (10 mL)을 첨가하여 미정제 산물을 침전시켰다. 침전물을 여과한 다음, 헥산으로 세정하고, 건조하여, 표제 화합물 (32 mg, 2단계에 걸쳐 47%)을 밝은 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0633] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.76 (dt, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 8.5, 6.5, 1.8 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.27 (br. s., 2H), 2.64 (s, 3H); MS *m/z* 403.3 $[M+H]^+$.

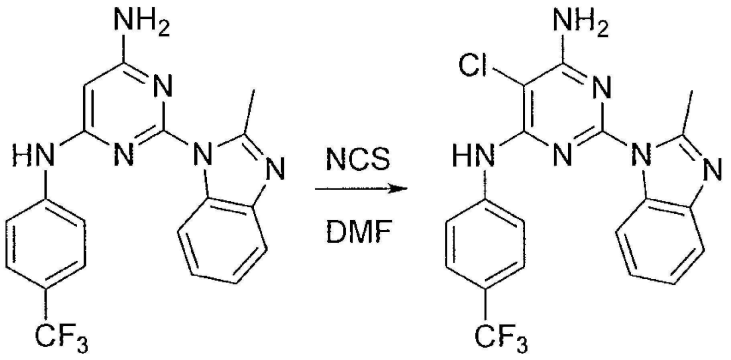
[0634] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 14의 절차에 따라 제조할 수 있다.

Cpd	명칭 & 데이터
170	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 MS *m/z* 401.3 $[M+H]^+$
171	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.25 (br. s, 1H), 7.80 (dd, J = 13.4, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.18 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.97 (m, 3H), 3.31 (s, 3H); MS *m/z* 419.3 $[M+H]^+$
174	5-플루오로-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.51 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); m.p. 166-168 °C; MS *m/z* 432.3 $[M+H]^+$
175	N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-5-플루오로-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 m.p. 141-143 °C; MS *m/z* 430.4 $[M+H]^+$
176	N-[4-(다이플루오로메톡시)-3-플루오로페닐]-5-플루오로-2-(2,6,8-트리메틸이미다조[1,2-a]피라진-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.04- 7.32 (t, J = 70.00 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); m.p. 140-141 °C; MS *m/z* 448.4 $[M+H]^+$
251	N-(4-클로로페닐)-5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.88 - 10.04 (m, 1H), 8.33 - 8.46 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.48 - 7.59 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 6.34 - 6.45 (br., s, 2H), 2.73 (s, 3H); m.p. 226-229 °C; MS *m/z* 388.2 $[M+H]^+$
252	5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메톡시페닐)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 9.91 (dd, *J* = 2.52, 5.99 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.45 - 7.58 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 1.89 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H), 6.23 (br. s., 2H), 3.81 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); m.p. 204-206 °C; MS *m/z* 384.2 $[M+H]^+$
253	5-플루오로-2-(6-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-N-(4-메틸페닐)피리미딘-4,6-다이아민 m.p. 210-212 °C; MS *m/z* 368.2 $[M+H]^+$

[0635]

[0636] 실시예 15

[0637] 5-클로로-2-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 (Cpd 166)



[0638]

[0639] DMF (1.5 mL) 중의 2-(2-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-N4-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)피리미딘-4,6-다이아민 (76 mg, 0.20 mmol)의 용액에 N-클로로숙신이미드 (29 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2

시간 동안 교반하였다. 얼음물 (5 mL) 및 포화된 $NaHCO_3$ 용액 (2 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 생성되는 침전물을 여과하고, 수세하고, 질소 하에 건조하여, 표제 화합물을 (77 mg, 92%) 유백색 고체로서 수득하였다.

[0640] ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.40 (1H, s) 7.95 - 8.00 (1H, m) 7.76 - 7.83 (2H, m) 7.57 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.40 - 7.45 (1H, m) 7.06 - 7.11 (1H, m) 6.98 - 7.04 (1H, m) 6.52 - 6.75 (2H, m) 2.68 (3H, s); MS *m/z* 419.1 $[M+H]^+$.

[0641] 본원에 기술된 부가적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태는 적절한 출발 물질, 시약 및 반응 조건에 변화를 줌으로써 실시예 15의 절차에 따라 제조할 수 있다.

[0642]

Cpd	명칭 & 데이터
167	5-클로로-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.55 (1H, s) 8.07 - 8.12 (1H, m) 7.91 - 7.96 (2H, m) 7.71 (2H, d, *J*=8.51 Hz) 7.58 - 7.63 (1H, m) 7.13 - 7.26 (2H, m) 6.80 (2H, br. s.) 3.23 - 3.30 (2H, m) 1.31 (3H, t, *J*=7.41 Hz); MS *m/z* 433.2 $[M+H]^+$
168	5-클로로-N-[4-(다이플루오로메톡시)페닐]-2-(2-에틸-1H-벤즈이미다졸-1-일)피리미딘-4,6-다이아민 ^{1}H NMR (500 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 8.31 (1H, s) 8.09 - 8.13 (1H, m) 7.65 - 7.71 (2H, m) 7.55 - 7.60 (1H, m) 7.13 - 7.25 (4H, m) 6.99 (1H, t, *J*=74.40 Hz) 6.68 (2H, br. s.) 3.19 - 3.25 (2H, m) 1.28 (3H, t, *J*=7.41 Hz); MS *m/z* 431.2 $[M+H]^+$

[0643] <u>생물학적 실시예</u>

[0644] 하기의 생물학적 실시예는 Bmi-1의 기능을 저해하고 Bmi-1 단백질의 수준을 감소시키는 데 있어서, 본원에 기술된 화합물의 유용성을 기술하고 있다.

[0645] <u>실시예 1</u>

[0646] *샌드위치 ELISA 분석법*

[0647] *세포 접종 및 화합물 처리 (제1일):*

[0648] HT-1080 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트에서 8000 세포/웰 (50 ㎕)로 접종하였다. 세포가 부착된 후 (3-4시간), 1% DMSO를 포함하는 50 ㎕ DMEM 중의 2x 희석된 테스트 화합물 스톡 (최종 DMSO 농도는 0.5%임)을 첨가하고, 플레이트를 37℃에서 5% CO_2 하에 40-48시간 동안 인큐베이션하였다.

[0649] *ELISA 플레이트 1차 항체 제조 (제2일):*

[0650] PBS에 2 ㎍/mL로 희석한 1차 항체 (Millipore 마우스, 마우스 *Bmi-1*에 대한 모노클로날 항체, 클론 F6, 카탈로그 #05-637)를 Nunc Maxisorp 96-웰 ELISA 플레이트의 각 웰에 첨가하였다 (100 ㎕). 플레이트를 플레이트 실(seal)로 덮은 후, 밤새 방치하였다.

[0651] *세포 용혈물 제조 (제3일):*

[0652] 신선한 1x 용혈 완충액을 다음과 같이 분석 당일에 제조하였다: 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 0.5% Triton-X 100, 10 mM NaF, 20 mM B-글리세로포스페이트, 1 mM DTT (PBS 중, pH 7.2-7.4) 및 1x HALT 프로테아제 저해제 혼화물 (Pierce #78410).

[0653] 1x 용혈 완충액 (40 ㎕)을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 오비탈(orbital) 쉐이커에서 5-10분 동안 흔들어서, 세포를 용혈시킨 다음, 희석제 (0.5% NP40 중의 PBS 중의 1% BSA) (100 ㎕)를 각 웰에 첨가하였다.

[0654] 표준 곡선을 다음의 Bmi-1 농도에서 작성하였다: 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 0 pg/mL. 표준 곡선을 만드는 데 사용한 Bmi-1 재조합 단백질 표준 (Novus Biologicals PCGF4 재조합 단백질 (P01), 카탈로그 # H00000648-P01)을 -80℃에서 보관하였다. 첫 해동 시, Bmi-1 재조합 단백질 표준을 블로킹 완충액 (PBS 중의 1% BSA; BSA: Fisher Scientific 카탈로그 #1600-100)에서 10 ㎍/㎕로 희석시켰다. 분취물을 취하고, -80℃에서 재동결하였다. 첫 해동 후, 분취물을 4℃에 유지시키고 재사용할 수 있지만, 1-2주 이내에 사용해야

한다. Bmi-1 재조합 단백질 표준은 웨스턴 블롯에서 약 70 Kda으로 나타나는 GST-융합 태그를 포함한다.

[0655] *ELISA 분석법 (제3일):*

[0656] 준비한 ELISA 플레이트를 세정 완충액 (PBS 중의 0.05% Tween-20)으로 3x 세정하였다. 최종 세정액을 플레이트로부터 제거한 후, 플레이트를 건조 블로팅하였다. 블로킹 완충액 (300 ㎕) (PBS 중의 1% BSA)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 플레이트 실로 덮은 후, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 블로킹된 플레이트를 세정 완충액으로 3x 세정한 다음, 최종 세정액을 플레이트로부터 제거한 후, 플레이트를 건조 블로팅하였다. 이미 만들어둔 샘플 및 표준을 첨가하고 (100 ㎕/웰), 플레이트를 플레이트 실로 덮은 후, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0657] *ELISA 분석법 (제4일):*

[0658] 준비한 ELISA 플레이트를 4℃ 조건에서 꺼내, 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, 제3일차에 기술된 바와 같이 세정하고, 건조 블로팅하였다. 블로킹 완충액으로 1:600으로 희석시킨 2차 항체 (Cell Signaling 토끼 항-Bmi-1, Cat# 2830)를 각 웰에 첨가하였고 (100 ㎕), 단, 백그라운드 대조군 웰의 경우에는 필요에 따라 첨가하였다. 플레이트를 플레이트 실(seal)로 덮은 후, 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다.

[0659] ELISA 플레이트를 전술한 바와 같이 세정 및 건조 블로팅하였다. 블로킹 완충액으로 1:300으로 희석시킨 3차 항체 (세포 시그널링 HRP가 접합된 항-토끼 IgG (Cell Signaling, Cat#:7074)를 각 웰에 첨가하되 (100 ㎕), 단, 백그라운드 대조군 웰의 경우에는 필요에 따라 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[0660] 플레이트를 전술한 바와 같이 세정 및 건조 블로팅한 다음, 준비한 TMB 기질 (TMB 기질 키트, Pierce 카탈로그 #34021) (키트 시약을 1:1로 혼합하여 제조함)을 웰 당 (100 ㎕) 첨가하였다. 플레이트를 실온의 암실에서 20-30분 동안 인큐베이션한 다음, 정지 용액 (2 M 황산 수용액) (50 ㎕)을 웰 당 첨가하였다. 플레이트를 OD450 (실험) 및 OD570 (기준)에서 판독하였다.

[0661] 표 1에 나타낸 바와 같이, 본원에 기술된 테스트 화합물은 Bmi-1 ELISA EC_{50} 값을 > 0.1 μM 내지 ≤ 3 μM (*)로, EC_{50} 값을 > 0.01 μM 내지 ≤ 0.1 μM (**)로, EC_{50} 값을 > 0.001 μM 내지 ≤ 0.01 μM (***)로, 또는 EC_{50} 값을 ≤ 0.001 μM (****)로 가졌다.

표 1

[0662]

Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}
1	**	72	**	143	***	214	**
2	*	73	**	144	**	215	*
3	**	74	*	145	***	216	**

Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}
4	**	75	*	146	**	217	**
5	*	76	**	147	*	218	***
6	**	77	**	148	*	219	*
7	*	78	**	149	**	220	**
8	*	79	*	150	**	221	*
9	***	80	**	151	**	222	*
10	**	81	**	152	**	223	*
11	*	82	**	153	**	224	**
12	**	83	**	154	*	225	**
13	*	84	*	155	**	226	*
14	*	85	*	156	***	227	**
15	**	86	**	157	**	228	**
16	**	87	*	158	*	229	*
17	*	88	**	159	*	230	*
18	*	89	*	160	**	231	*
19	*	90	*	161	**	232	**
20	*	91	*	162	**	233	**
21	***	92	**	163	**	234	**
22	**	93	**	164	**	235	**
23	*	94	**	165	***	236	*
24	*	95	**	166	*	237	**
25	*	96	*	167	**	238	*
26	*	97	**	168	*	239	**
27	*	98	*	169	*	240	***
28	*	99	*	170	*	241	**
29	**	100	*	171	*	242	***
30	*	101	**	172	*	243	**
31	**	102	**	173	*	244	**
32	*	103	**	174	*	245	**
33	**	104	**	175	*	246	**
34	***	105	**	176	*	247	**
35	*	106	**	177	*	248	**
36	**	107	**	178	*	249	**
37	**	108	*	179	***	250	**
38	*	109	**	180	*	251	*
39	*	110	**	181	**	252	**

[0663]

Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}	Cpd	EC_{50}
40	*	111	**	182	*	253	***
41	*	112	**	183	**	254	**
42	**	113	**	184	***	255	*
43	**	114	**	185	**	256	**
44	*	115	**	186	*	257	**
45	*	116	**	187	*	258	***
46	*	117	**	188	*	259	*
47	*	118	*	189	*	260	*
48	*	119	**	190	*	261	**
49	*	120	**	191	**	262	**
50	**	121	***	192	*	263	**
51	*	122	**	193	**	264	***
52	*	123	***	194	*	265	***
53	*	124	**	195	*	266	**
54	*	125	*	196	***	267	*
55	*	126	**	197	***	268	*
56	*	127	**	198	***	269	*
57	*	128	**	199	***	270	***
58	*	129	**	200	***	271	***
59	*	130	**	201	**	272	**
60	**	131	**	202	*	273	***
61	*	132	**	203	***	274	**
62	**	133	**	204	**	275	**
63	**	134	**	205	***	276	***
64	**	135	**	206	**	277	****
65	**	136	**	207	***	278	*
66	**	137	**	208	***	279	**
67	*	138	**	209	**	280	**
68	**	139	*	210	*	281	***
69	**	140	**	211	*	282	***
70	*	141	**	212	**	283	*
71	**	142	**	213	***	284	**

[0664]

[0665] 실시예 2

[0666] *시험관내 암 줄기세포 분석*

[0667] 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 의한, Bmi-1 기능의 저해 및 Bmi-1 단백질 수준의 감소에 대한 효과를 *시험관내* 페디아트릭(pediatric) 베일러 이종이식 유래(Baylor Xenograft Derived; BXD) 뇌종양 모델, 및 일차 환자 배양물 (primary patient culture; PPC)의 세포에서 테스트하였다.

[0668] 세포를, 일반적인 세포 생장을 위한 조건 (예컨대, 조직 배양 플레이트에서 태아 소 혈청 (FBS)을 포함하는 배지에서) 또는 암 줄기세포(CSC) 생장을 위한 특정 조건 (저농도의 혈청, 비부착성 플레이트)에서 생장시켜, 이들 세포군에 대한 식 (I)의 화합물에 의한 Bmi-1 저해 및 Bmi-1 단백질 수준의 감소 효과를 평가하였다. 세포를 24시간 내지 13일의 기간 동안 고정된 시점에서 예정된 투여 범위의 화합물 109로 처리하였다. 세포 생장 생활성에 대한 저해 효과를, 세포-계수 키트 (CCK) (Dojindo Molecular Technologies, Inc.사에서 공급됨)를 사용해 신경구 생장 및 종래의 2D 생장을 이용해 정량화하였다.

[0669] 도 1은, BXD GBM 모델에서 CSC 개체군 (신경구 수로써 측정됨)이 언급된 농도의 화합물 109의 존재 하에 13일 동안 농도 의존적으로 감소한, 화합물 109의 효과를 보여준다.

[0670] 도 2는, BXD GBM 모델에서 CSC 개체군 (신경구 수로써 측정됨)이 언급된 농도의 화합물 109의 존재 하에 13일

동안 일반적으로(universally) 감소한, 화합물 109의 효과를 보여준다.

[0671] 도 3은, 웰 당 2000개의 PPC CSC를 표준 2D 조직 배양 조건 (+ FBS) 또는 CSC 생장에 선택적인 조건 (무-부착, 무-혈청) 하에 언급된 농도의 화합물 109의 존재 하에 13일 동안 배양한 경우, 종양구(tumorosphere) 분석법에서 화합물 109의 효과를 보여준다. PPC CSC를 대표적인 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태인 화합물 109와 각각 62.5 nm 및 15.6 nm의 농도로 접촉시킨 결과, 단층 및 신경구 CSC 개체군 둘 다 감소하였다.

[0672] 종합하자면, 도 1 내지 3의 데이터는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 형태에 의한 Bmi-1 기능의 저해 및 Bmi-1 단백질 수준의 감소 결과, 일반적인 세포군과 비교해 암 줄기세포군이 보다 감소되었음을 보여준다.

[0673] <u>실시예 3</u>

[0674] *생체내 생존율 분석법*

[0675] U87-MG 종양 세포를 nu/nu 마우스에 두개내로(intracranially) 주입하여 종양이 구축되도록 10일 동안 방치하여, 신경교모종 동물 모델을 구축하였다. 마우스에 비히클, 화합물 109 또는 테모졸로마이드 (치료 기준 제제(standard-of-care agent))를 지정된 바와 같이 매일 투여하였다. 비히클, 화합물 109 및 테모졸로마이드의 투여 후, 각각의 처리군 (n = 10)에 대한 생존율을 비교한 결과를 도 4에 도시한다.

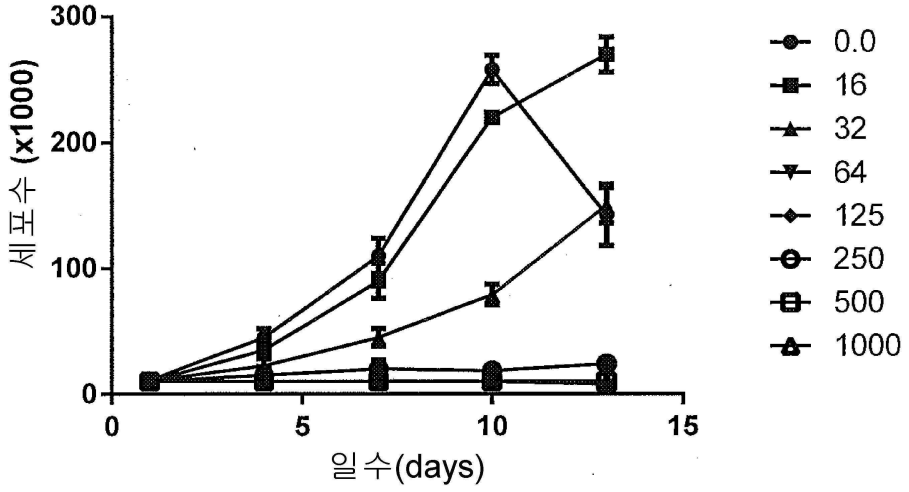
[0676] 도 4는, 신경교모종의 정위 모델에서, 화합물 109를 지정된 용량 수준으로 매일 투여한 경우 40일 생존율에 대한 효과를 테모졸로마이드와 비교해 나타낸 것이다. 세포를 누드 마우스에 두개내로 이식하고, 이후 10일째에 비히클, 화합물 109 또는 테모졸로마이드의 투여를 개시하였다. 화합물 109는, 종양을 가진 이들 마우스에서 비히클 및 테모졸로마이드에 비해 생존율을 증가시키는 것으로 확인되었다 ($p<0.0001$).

[0677] 본원에 언급된 문헌이 원용에 의해 포함되는 것으로 구체적으로 개별적으로 지시되는 것과는 무관하게, 본원에 언급되는 모든 문헌들은 각각의 개별 문헌이 본원에 전체적으로 포함되는 것과 동일한 범위로 임의의 모든 목적을 위해 본 출원에 원용에 의해 포함된다.

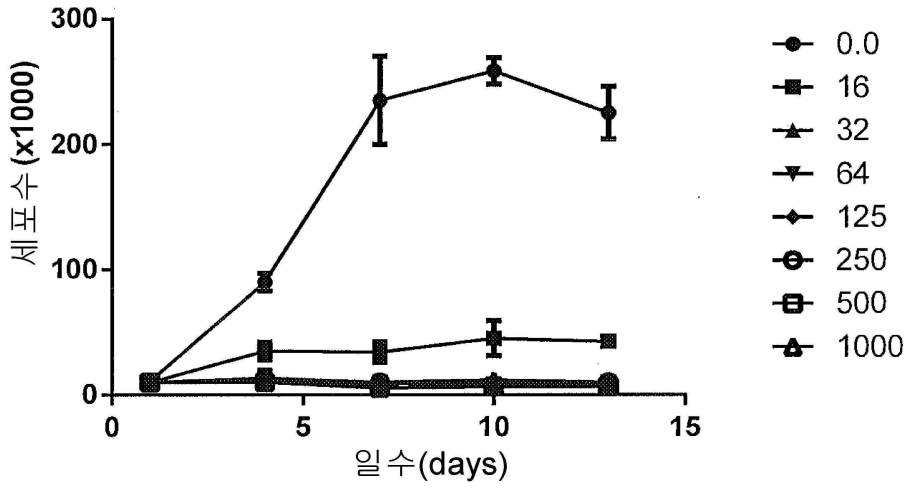
[0678] 소정의 구현예가 상세히 전술되긴 하더라도, 당해 기술분야의 당업자는, 다수의 변형들이 이의 교시를 벗어나지 않으면서 구현예에서 가능함을 명백히 이해할 것이다. 이러한 모든 변형들은 본원에 제시된 청구항의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

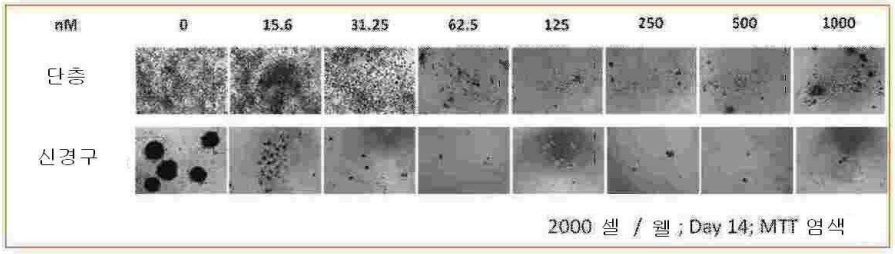
도면1



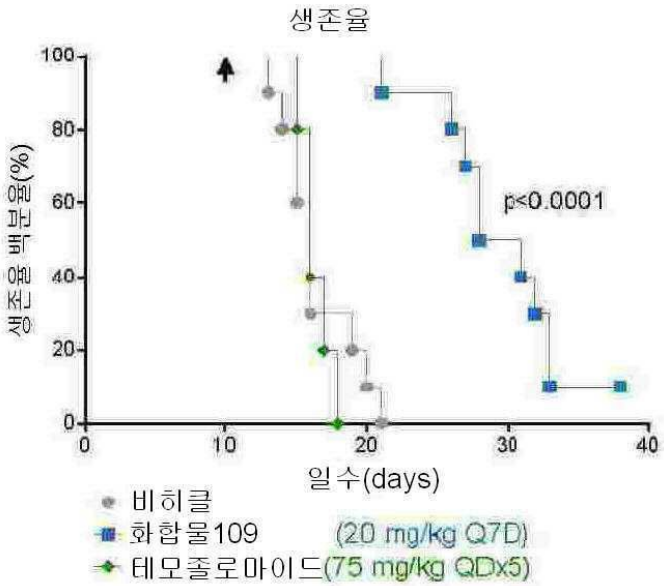
도면2


300
200
100
0
세포수 (x1000)
0
5
10
15
일수(days)
0.0
16
32
64
125
250
500
1000

도면3


nM
0
15.6
31.25
62.5
125
250
500
1000
단층
신경구
2000 셀 / 웰 ; Day 14; MTT 염색

도면4


생존율
100
80
60
40
20
0
생존율 백분율(%)
p<0.0001
0
10
20
30
40
일수(days)
비히클
화합물109 (20 mg/kg Q7D)
테모졸로마이드(75 mg/kg QDx5)