(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월19일
(11) 등록번호 10-2706837
(24) 등록일자 2024년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7013172(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년04월18일
심사청구일자 2022년05월19일
(85) 번역문제출일자 2022년04월20일
(65) 공개번호 10-2022-0054894
(43) 공개일자 2022년05월03일
(62) 원출원 특허 10-2018-7032842
원출원일자(국제) 2017년04월18일
심사청구일자 2020년02월04일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2017/051076
(87) 국제공개번호 WO 2017/178844
국제공개일자 2017년10월19일
(30) 우선권주장
1606631.8 2016년04월15일 영국(GB)
1619277.5 2016년11월14일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
JP2011514363 A*
KR1020110039326 A*
KR1020130018272 A*
KR1020180109842 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
캔써 리서치 테크놀로지 리미티드
영국 런던 이20 1제이큐 레드맨 플레이스 2
(72) 발명자
조던 앨런
영국 맨체스터 그레이터 맨체스터 엠20 4비엑스 윔슬로 로드 더 유니버시티 오브 맨체스터 캔써 리서치 유케이 맨체스터 인스티튜트
뉴턴 레베카
영국 맨체스터 그레이터 맨체스터 엠20 4비엑스 윔슬로 로드 더 유니버시티 오브 맨체스터 캔써 리서치 유케이 맨체스터 인스티튜트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 서진화

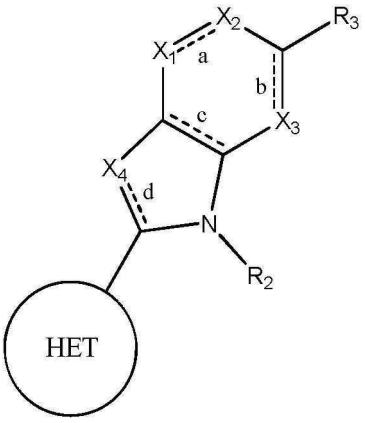
(54) 발명의 명칭 **RET 키나아제 억제제로서의 헤테로사이클릭 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 RET(트랜스펙션동안 재배열된) 키나아제 효소 활성의 억제제로서 작용하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 증식성 장애, 예컨대 암 및 RET 키나아제 활성과 관련된 다른 질환 또는 병태의 치료에서 이의 용도에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

[화학식 I]



(이때, HET, 결합 a, b, c 및 d, X_1, X_2, X_3, X_4, R_2, 및 R_3은 각각 본원에 정의된 바와 같음).

(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 495/04 (2013.01)

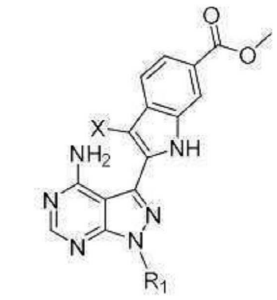
(72) 발명자
와츠코위츠 보단
영국 맨체스터 엠1 3엘디 포틀랜드 스트리트 53 맨체스터 원 씨4엑스 디스커버리 피엘씨
서틴 조나단 마크
영국 에섹스 씨엠19 5티알 할로 스파이어 그린 센터 8-9 찰스 리버 디스커버리
하인드 조지
영국 에섹스 씨엠19 5티알 할로 스파이어 그린 센터 8-9 찰스 리버 디스커버리
파올레타 실비아
영국 노팅엄 엔쥐1 1쥐에프 페니풋 스트리트 바이오시티 시그네쳐 디스커버리 리미티드
포다이스 유안 알렉산더 프레이저
영국 노팅엄 엔쥐1 1쥐에프 페니풋 스트리트 바이오시티 시그네쳐 디스커버리 리미티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 구조식의 중간체 화합물이며,



이때:

X는 할로이고;

R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 및 하기 식의 기로부터 선택되고:

-L-Y-Q

이때:

L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 및 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

Y는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $S(O)_2N(R_a)$ 또는 $N(R_a)SO_2$이며, 이때, R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 및 $(CH_2)_zNR_cR_d$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는 R_c 및 R_d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 및 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결될 수 있고; 또는

Q는 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

$-L_1-L_{Q1}-Z_1$

이때:

L_1은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 및 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이며;

L_{Q1}은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, 및 $N(R_f)SO_2$(이때, R_f 및 R_g는 각각 독립적으로 수소 및 (1-2C)알킬로부터

선택됨)로부터 선택되고; 및

Z_1은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_1은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_{ya}R_h$(이때, y^a는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ 및 $(CH_2)_{za}NR_iR_h$(이때, z^a는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때 R_h 및 R_i는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되는 중간체 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 Br 또는 I인 중간체 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 및 하기 식의 기로부터 선택되고:

-L-Y-Q

이때:

L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 및 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

Y는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$ 또는 $N(R_a)C(O)$이며, 이때, R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 및 $(CH_2)_zNR_dR_c$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되는 중간체 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴으로부터 선택되고; 각각은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 및 $(CH_2)_zNR_cR_d$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되는 중간체 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_1은 수소, (1-6C)알킬 및 (3-10C)사이클로알킬로부터 선택되고, 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, NR_cR_d, OR_c 및 $Si(R_d)(R_c)R_e$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 이때 R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택되는 중간체 화합물.

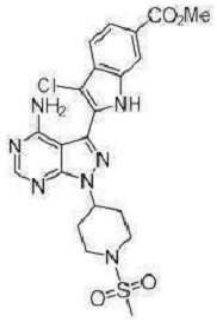
청구항 6

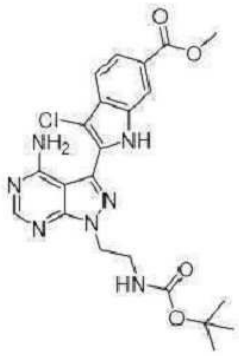
제1항에 있어서, 화합물이



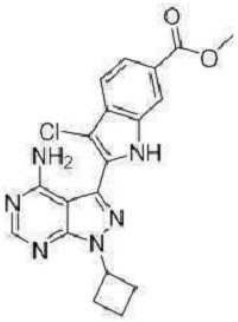
,

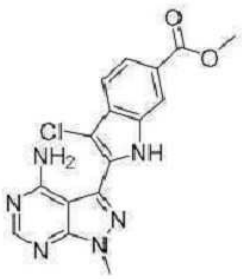

,



,


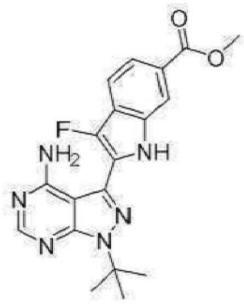
,



,


,



,


,



,



,



,



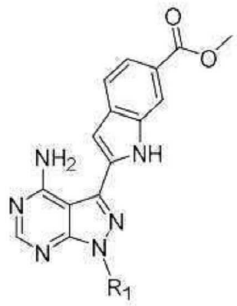
또는 인

중간체 화합물.

청구항 7

하기 구조식 E의 중간체 화합물이며,

[구조식 E]



E

이때:

R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 및 하기 식의 기로부터 선택되고:

-L-Y-Q

이때:

L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

Y는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $S(O)_2N(R_a)$ 또는 $N(R_a)SO_2$이며, 이때, R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소 및 (1-4C)알킬

로부터 선택되고; 및

Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 및 $(CH_2)_zNR_cR_d$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는 R_c 및 R_d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 및 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결될 수 있고; 또는

Q는 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

$-L_1-L_{Q1}-Z_1$

이때:

L_1은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 및 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이며;

L_{Q1}은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, 및 $N(R_f)SO_2$(이때, R_f 및 R_g는 각각 독립적으로 수소 및 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고; 및

Z_1은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_1은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_{ya}R_h$(이때, y^a는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ 및 $(CH_2)_{za}NR_iR_h$(이때, z^a는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때 R_h 및 R_i는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되는 중간체 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R_i은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 및 하기 식의 기로부터 선택되고:

-L-Y-Q

이때:

L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 및 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

Y는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$ 또는 $N(R_a)C(O)$이며, 이때, R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 및 $(CH_2)_zNR_dR_c$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되는

중간체 화합물.

청구항 9

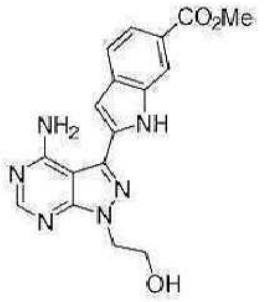
제7항에 있어서, R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴으로부터 선택되고; 각각은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 및 $(CH_2)_zNR_cR_d$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 및 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되는 중간체 화합물.

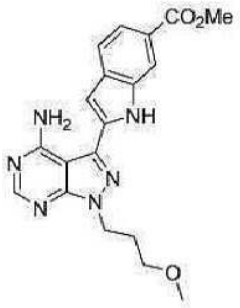
청구항 10

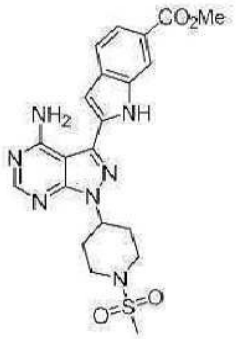
제7항에 있어서, R_1은 수소, (1-6C)알킬 및 (3-10C)사이클로알킬로부터 선택되고, 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, NR_cR_d, OR_c 및 $Si(R_d)(R_c)R_e$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고; 이때 R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소 및 (1-4C)알킬로부터 선택되는 중간체 화합물.

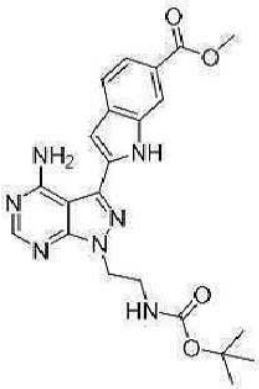
청구항 11

제7항에 있어서, 화합물이

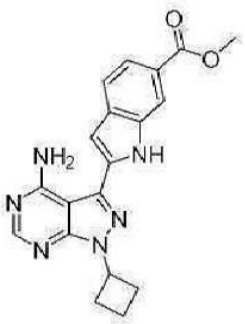
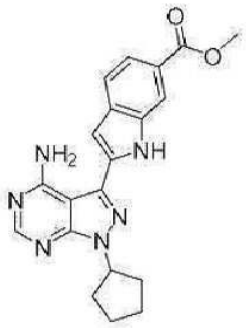
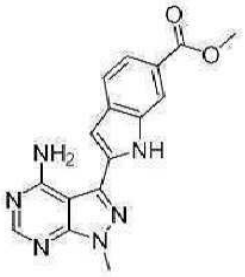
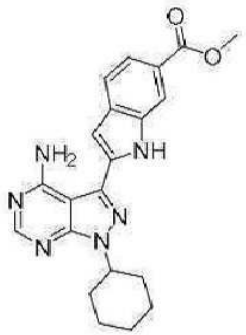


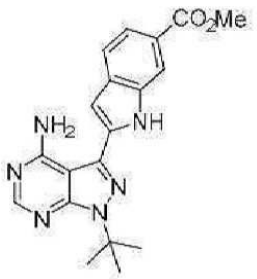
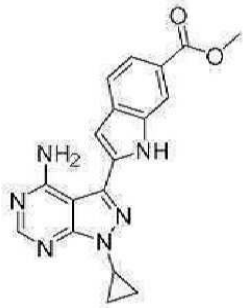
,


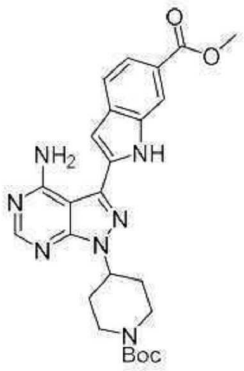
,


,


,


,

,

,

,

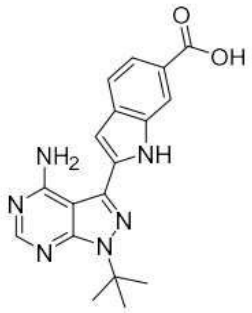
,

,

,

,

,

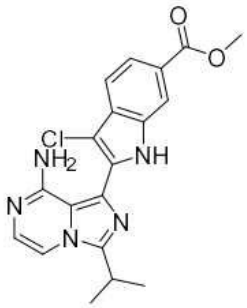
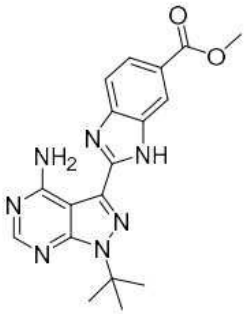
또는 인

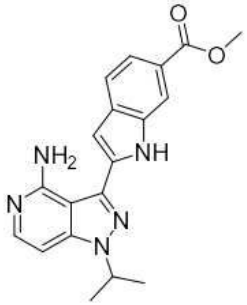
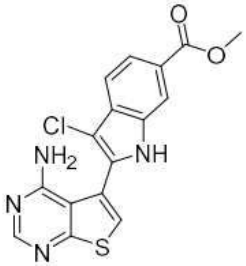
중간체 화합물.

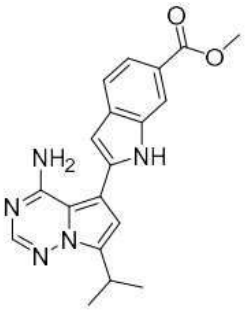
청구항 12

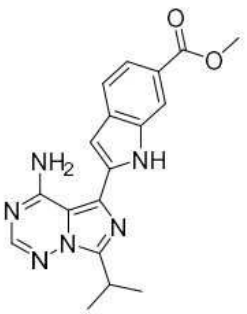

,

,

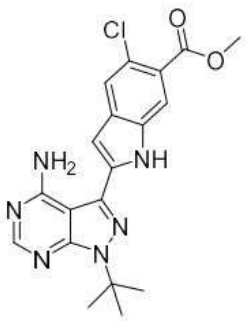
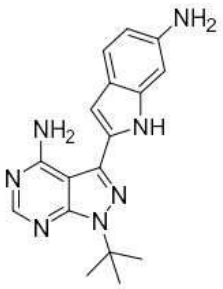
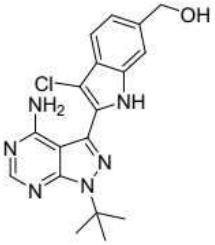
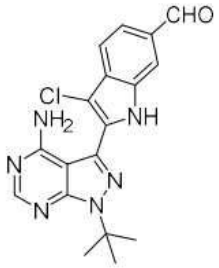
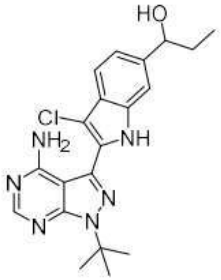
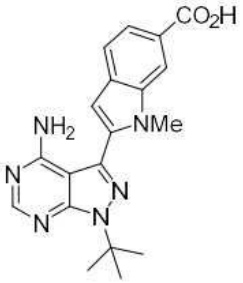
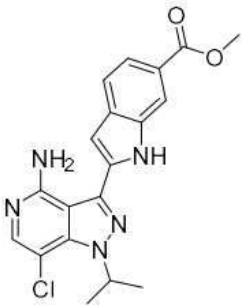

,

,


,

,

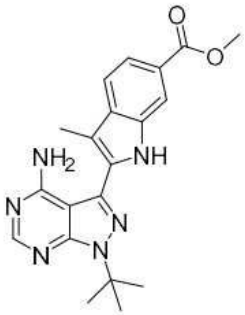

,

,


,

,


,


,

,

,

,

,

.



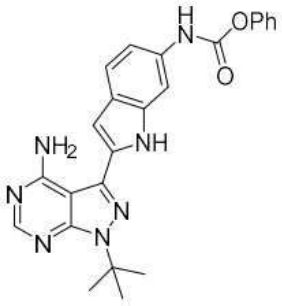
,



,



, 또는



인

중간체 화합물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 RET(트랜스펙션동안 재배열된, REarranged during Transfection) 키나아제 효소 활성 억제제로 작용하는 특정 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물의 제조 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 암과 같은 증식성 장애 뿐만 아니라 RET 키나아제 활성이 관련된 다른 질환 또는 병태의 치료에서 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암은 제어되지 않고 조절되지 않은 세포 증식에 의해 야기된다. 정확히 무엇이 세포를 악성으로 만들고 제어되지 않고 조절되지 않는 방식으로 증식시키는 것인지는 지난 수십년간의 집중적 연구의 초점이었다. 이 연구는

악성 종양과 관련된 것으로 알려진 주요 대사 경로와 관련된 다수의 분자 표적을 밝혀냈다.

[0003] RET(트랜스펙션동안 재배열된)는 이합체화된 RET 수용체, 2개의 보조-수용체 및 결합된 리간드를 함유하는 거대 분자 수용체 복합체의 일부를 형성하는 수용체 티로신 키나아제(RTK)이다. 리간드의 성상세포유래 신경영양인자(GDNF) 계열은 4개의 글리코실 포스파티딜리노시톨(GPI) 고정된 GDNF 계열 α-수용체(GFRα) 중 하나와 함께 RET를 결합한다. 대응하는 GFRα 보조-수용체에 결합하는 리간드는 RET 이합체화를 유도하고, 이어서 세포내 신호전달 캐스케이드의 트랜스-인산화를 유도한다. 이러한 하류 신호전달 네트워크는 세포 생존, 분화, 증식, 이동 및 화학주성을 조절하는데 핵심적인 역할을 한다.

[0004] RET에서의 활성화 돌연변이는 가족성 및 산발성 형태의 갑상선 수질 암종(MTC)에서 확인되었으며(Santoro & Carlomagno 2006; Schulmberger 등 2008; Wells & Santoro 2009), 이들은 공격적인 질병 진행과 관련이 있다(Elisei 등 2008). 임상적 이점은 FDA & EMEA에 의해 최근 승인된 소분자 VEGFR2/EGFR 억제제 반데타닙(Wells 등 2011)을 사용하여 MTC 환자에서 관측되었다. RET 억제는 VEGFR2(혈관 내피 세포 성장 인자 수용체, KDR-키나아제 삽입 도메인 수용체로도 알려져 있음) 및 EGFR(표피 성장 인자 수용체)를 또한 표적으로 하는 이 약제의 2차 약리학이다. MTC의 임상적 이점은 RET 억제로 인한 것으로 간주되지만, 불행히도 EGFR 및/또는 VEGFR의 억제로 인한 심각한 부작용(발진, 고혈압, 설사)이 동반된다. 또한, 반데타닙은 hERG에 대한 탈-표적 활성을 나타낸다. 전체적으로 이러한 원치 않는 모든 약리학적 활동은 선행된 MTC에서의 사용 및 이전 임상 설정(예를 들어, 보조제)으로의 외삽을 손상시킬 수 있다.

[0005] 또한, 최근의 몇몇 문헌(Ju 등, 2012; Lipson 등, 2012; Kohno 등, 2012; Wang 등, 2012; Chao 등, 2012)은 NSCLC(비-소세포 폐암종) 환자 샘플의 약 1%에 존재하는 다양한 RET 융합 전좌(*예를 들어 KIF5B-RET* 및 *CCDC6-RET*)를 기술하고 있으며, 이는 특정 RET 억제제가 임상적 이점을 제공할 수 있는 중요한 대체 질병 부분을 제공할 수 있다.

[0006] RET 게이트키퍼 잔기(V804)에서의 돌연변이는 반데타닙 및 카보잔티닙과 같은 1차 치료법에 대한 저항성을 부여할 것으로 예측된다. 이 환자군에서 아직 확인되지는 않았지만, 가족성 MTC 환자의 약 5%는 RET^{V804M} 돌연변이를 가지고 있어서 현재의 치료법에 본질적으로 내성을 갖는다

[0007] 따라서, RET 및 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})의 보다 선택적인 억제제, 특히 KDR의 억제를 덜 나타내는 억제제의 개발이 요구된다. 이러한 보다 선택적인 억제제는 유의한 KDR 억제와 관련된 부작용없이 RET 억제와 관련된 바람직한 치료 효과를 생성할 것으로 예상된다. 이러한 억제제는 MTC 및 NSCLC와 같은 암 치료에 더 좋은 치료법의 잠재력을 제공할 것이며, 초기 질병 환경에서 RET 억제제의 임상적 사용 범위를 넓힐 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서, 본 발명의 목적은 RET 키나아제 효소 활성의 억제제 및 이의 돌연변이체(예를 들어, RET^{V804M})를 추가로 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 KDR의 억제에 비해 RET 키나아제의 억제에 대한 더 큰 선택성을 나타내는 RET 키나아제 효소 활성의 억제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명의 제1 양태에 따르면, 본원에서 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.

[0011] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 혼합된, 본원에서 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0012] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, RET 키나아제 효소 활성 또는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})를 *시험관내* 또는 *생체내에서* 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에서 정의된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, *시험관내* 또는 *생체내에서* KDR 효소 활성에 대한 RET 키나아제 효소 활성 또

는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})를 우세하게 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에서 정의된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, *시험관내* 또는 *생체내에서* 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에서 정의된 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본원에서 정의된 약학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료를 필요로 하는 환자에게 RET 키나아제 활성이 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에서 본원에 정의된 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본원에서 정의된 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0016] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 증식성 장애의 치료가 필요한 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 본원에 정의된 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본원에서 정의된 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0017] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 암 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 본원에 정의된 치료적 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본원에서 정의된 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0018] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료에 사용하기 위한 본원에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약학적 조성물이 제공된다.

[0019] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 증식성 병태의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본원에서 정의된 약학적 조성물이 제공된다.

[0020] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 암의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약학적 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.

[0021] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, RET 키나아제 효소 활성 또는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})의 억제에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.

[0022] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, RET 키나아제 효소 활성의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M} 키나아제 효소 활성)의 억제에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.

[0023] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, KDR 효소 활성이 관련되어 있는, RET 키나아제 효소 활성, 또는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})의 선택적 억제에 사용하기 위한, 본원에 정의된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.

[0024] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, RET 키나아제 활성이 관련되어 있는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다 .

[0025] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 증식성 질환의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0026] 적절하게는, 증식성 장애는 암, 적절하게는, 인간 암(예를 들어, 갑상선 수질 암종(MTC) 또는 비-소세포 폐암)이다.

[0027] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 암의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0028] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, RET 키나아제 효소 활성, 또는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})의 억제를 위한 약제의 제조에서 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0029] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, KDR 효소 활성이 관련되어 있는, RET 키나아제 효소 활성, 또는 이의 돌연변

이 형태(예를 들어, RET^{V804M})의 선택적 억제를 위한 약제의 제조에 있어서, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0030] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, RET 키나아제 활성이 관련되어있는 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0031] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본원에 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 제조 방법이 제공된다.

[0032] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본원에 정의된 화합물의 제조 방법에 의해 수득가능하거나, 또는 수득되는, 또는 직접 수득되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다 .

[0033] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 본 명세서에 개시된 임의의 합성 방법 중 하나에 사용하기에 적합한 본원에서 정의된 신규한 중간체가 제공된다.

[0034] 본 발명의 일 양태와 관련하여 선택적인, 적합한 및 바람직한 특징을 포함하는 특징은 또한 본 발명의 임의의 다른 양태와 관련하여 선택적인, 적합한 및 바람직한 특징을 포함하는 특징일 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] **정의**

[0036] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 다음의 용어는 아래 개시된 다음의 의미를 갖는다.

[0037] "치료하는" 또는 "치료"는 질환의 예방 및 확립된 증상의 완화를 포함하는 것을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 상태, 장애 또는 질환의 "치료하기" 또는 "치료"는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 질환에 걸리거나 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 상태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않는 인간에서 발달하는 상태, 장애 또는 질환의 임상 증상의 출현의 예방 또는 지연, (2) 상태, 장애 또는 질환 억제, 즉, 질환의 발달 또는 이의 재발(유지 치료의 경우) 또는 이의 최소한 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 억제, 감소 또는 지연, (3) 질환의 경감 또는 약화, 즉, 상태, 장애 또는 질환, 또는 이의 최소한 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 퇴행 야기.

[0038] "치료적 유효량"은 질환을 치료하기 위해 포유류에 투여하는 경우, 이러한 질환의 치료에 충분히 효과적인 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도, 및 치료되는 포유류의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0039] 본 명세서에서, 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬 기 모두를 포함한다. "프로필"과 같은 개개의 알킬 기에 대한 언급은 직쇄 버전에만 특정하며, "이소프로필"과 같은 개개의 분지쇄에 대한 언급은 분지쇄 버전에만 특정한다. 예컨대, "(1-6C)알킬"은 (1-4C)알킬, (1-3C)알킬, 프로필, 이소프로필 및 *t*-부틸을 포함한다. 유사한 관행이 다른 라디칼에 적용되는데, 예컨대 "페닐(1-6C)알킬"은 페닐(1-4C)알킬, 벤질, 1-페닐에틸 및 2-페닐에틸을 포함한다.

[0040] 단독으로 또는 접두사로서 사용되는 용어 "(m-nC)" 또는 "(m-nC) 기"는 m 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 임의의 기를 지칭한다.

[0041] "알킬렌," "알케닐렌," 또는 "알키닐렌" 기는 2개의 다른 화학 기 사이에 위치하여 이들을 연결하는 역할을 하는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기이다. 따라서, "(1-6C)알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 펜틸렌 등을 의미한다.

[0042] "(2-6C)알케닐렌"은 하나 이상의 이중 결합을 함유하는, 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대, 에테닐렌, 2,4-펜타다이에닐렌 등을 의미한다.

[0043] "(2-6C)알키닐렌"은 하나 이상의 3중 결합을 함유하는, 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 2가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 2가 탄화수소 라디칼, 예컨대, 에티닐렌, 프로피닐렌, 및 부티닐렌 등을 의미한다.

[0044] "(3-8C)사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 고리, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 바이사이클로[2.2.1]헵틸을 의미한다.

[0045] "(3-8C)사이클로알케닐"은 3 내지 8개의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 탄화수소 고리, 예컨대 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 또는 사이클로헵테닐, 예컨대 3-사이클로헥센-1-일, 또는 사이클로옥테닐을 의미한다.

[0046] "(3-8C)사이클로알킬-(1-6C)알킬렌"은 (1-6C)알킬렌 기에 공유적으로 부착된(3-8C)사이클로알킬 기를 의미하며, 이 둘 모두는 본원에 정의되어 있다.

[0047] 용어 "할로" 또는 "할로게노"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다.

[0048] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클의" 또는 "헤테로사이클"은 비-방향족 포화된 또는 부분적으로 포화된 모노사이클의, 융합된, 다리걸친(bridged), 또는 스피로 바이사이클의 헤테로사이클 고리 계를 의미한다. 모노사이클의 헤테로사이클 고리는 고리에 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 내지 5개(적절하게는 1, 2 또는 3개)의 헤테로 원자와 함께, 약 3 내지 12개(적절하게는 3 내지 7개)의 고리 원자를 함유한다. 바이사이클의 헤테로사이클은 고리에 7 내지 17원 원자, 적절하게는 7 내지 12원 원자를 함유한다. 바이사이클의 헤테로사이클은 약 7 내지 약 17개 고리 원자, 적절하게는 7 내지 12개 고리 원자를 함유한다. 바이사이클의 헤테로사이클 고리는 융합된, 스피로, 또는 다리걸친 고리 계일 수 있다. 헤테로사이클 기의 예는 사이클 에터 예컨대 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로퓨라닐, 다이옥사닐, 및 치환된 사이클 에터를 포함한다. 질소를 함유하는 헤테로사이클은, 예컨대 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로트라이아지닐, 테트라하이드로피라졸릴 등을 포함한다. 전형적인 황 함유 헤테로사이클은 테트라하이드로티에닐, 다이하이드로-1,3-다이티올, 테트라하이드로-2*H*-티오피란, 및 헥사하이드로티에핀을 포함한다. 다른 헤테로사이클은 다이하이드로-옥사티올릴, 테트라하이드로-옥사졸릴, 테트라하이드로-옥사다이아졸릴, 테트라하이드로다이옥사졸릴, 테트라하이드로-옥사티아졸릴, 헥사하이드로트라이아지닐, 테트라하이드로-옥사지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 테트라하이드로피리미디닐, 다이옥솔리닐, 옥타하이드로벤조퓨라닐, 옥타하이드로벤즈이미다졸릴, 및 옥타하이드로벤조티아졸릴을 포함한다. 황을 함유하는 헤테로사이클의 경우, SO 또는 SO_2 기를 함유하는 산화된 황 헤테로사이클이 또한 포함된다. 예는 테트라하이드로티에닐 및 티오모폴리닐의 설폭시드 및 설폰 형태, 예컨대 테트라하이드로티엔 1,1-다이옥시드 및 티오모폴리닐 1,1-다이옥시드를 포함한다. 1 또는 2개의 옥소(=O) 또는 티옥소(=S) 치환체를 함유하는 헤테로사이클릴 기에 대한 적절한 값은, 예컨대 2-옥소피롤리디닐, 2-티옥소피롤리디닐, 2-옥소이미다졸리디닐, 2-티옥소이미다졸리디닐, 2-옥소피페리디닐, 2,5-다이옥소피롤리디닐, 2,5-다이옥소이미다졸리디닐 또는 2,6-다이옥소피페리디닐이다. 특정 헤테로사이클릴 기는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 모노사이클의 3 내지 7원 헤테로사이클릴, 예컨대 아제티디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 모폴리닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐 1,1-다이옥시드, 티오모폴리닐, 티오모폴리닐 1,1-다이옥시드, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피페라지닐 또는 호모피페라지닐이다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 임의의 헤테로사이클은 임의의 적절한 원자를 통해, 예컨대 탄소 또는 질소 원자를 통해 또 다른 기에 연결될 수 있다. 그러나, 본원에서 피페리디노 또는 모폴리노로 언급된 것은 고리 질소를 통해 연결된 피페리딘-1-일 또는 모폴린-4-일 고리를 지칭한다.

[0049] "다리걸친 고리 계"는 2개의 고리가 2개 이상의 원자를 공유하는 고리 계를 의미하며, 예컨대 문헌[*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992]을 참조하라. 다리걸친 헤테로사이클릴 고리 계의 예는 아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄, 아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄 및 퀴뉴클리딘을 포함한다.

[0050] "스피로 바이-사이클릭 고리 시스템"은 두개의 고리 시스템이 하나의 공통 스피로 탄소 원자를 공유한다는 것을 의미하며, 즉, 헤테로사이클릭 고리는 단일의 공통 스피로 탄소 원자를 통해 추가의 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리에 연결된다. 스피로 고리 시스템의 예로는 6-아자스피로[3.4] 옥탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.4] 옥탄, 2-아자스피로[3,3]헵탄, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 7-옥사-2-아자스피로[3,5]노난, 6-옥사-2-아자스피로[3,4]옥탄, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난, 및 2-옥사-6-아자스피로[3.5]노난을 들 수 있다.

[0051] "헤테로사이클릴(1-6C)알킬"은 (1-6C)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 헤테로사이클릴 기를 의미하며, 이 둘 모두는 본원에 정의되어 있다.

[0052] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의(예컨대 1 내지 4개, 특히 1, 2 또는 3개) 헤테로원자를 포함하는 방향족 모노-, 바이-, 또는 폴리사이클릭 고리를 의미한다. 용어

헤테로아릴은 1가 종 및 2가 종 둘 모두를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 5 내지 12개의 고리 원, 및 보다 통상적으로는 5 내지 10개의 고리 원을 함유하는 모노사이클 및 바이사이클 기이다. 헤테로아릴 기는, 예컨대 5- 또는 6-원 모노사이클릭 고리 또는 9- 또는 10-원 바이사이클릭 고리, 예컨대 융합된 5원 및 6원 고리 또는 2개의 융합된 6원 고리로부터 형성된 바이사이클 구조일 수 있다. 각각의 고리는 전형적으로 질소, 황 및 산소로부터 선택된 약 4개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로, 이러한 헤테로아릴 고리는 3개 이하의 헤테로원자, 보다 통상적으로는 2개 이하, 예컨대 단일 헤테로원자를 함유할 것이다. 하나의 구현예에서, 이러한 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유한다. 헤테로아릴 고리 내의 질소 원자는 이미다졸 또는 피리딘일 경우 염기성일 수 있거나, 인돌 또는 피롤 질소인 경우 필수적으로 비-염기성일 수 있다. 일반적으로, 헤테로아릴 기에 존재하는 염기성 질소 원자의 수는, 고리의 임의의 아미노기 치환체를 포함하여 5개 미만일 것이다.

[0053] 헤테로아릴의 예는 퓨릴, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트라이아제닐, 벤조퓨라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아졸릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조퓨라자닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 나프티리디닐, 카바졸릴, 펜아지닐, 벤즈이소퀴놀리닐, 피리도피라지닐, 티에노[2,3-b]퓨라닐, 2H-퓨로[3,2-b]-피라닐, 5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1*H*-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 피라지노[2,3-d]피라다지닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 이미다조[1,2-b][1,2,4]트라이아지닐을 포함한다. "헤테로아릴"은 또한 부분적으로 방향족인 바이- 또는 폴리사이클릭 고리계를 포함하며, 이때, 하나 이상의 고리가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 경우, 하나 이상의 고리는 방향족 고리이고 하나 이상의 다른 고리는 비-방향족의, 포화된 또는 부분적으로 포화된 고리이다. 부분적인 방향족 헤테로아릴 기의 예는, 예컨대 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 다이하이드로벤즈티에닐, 다이하이드로벤즈퓨라닐, 2,3-다이하이드로-벤조[1,4]다이옥시닐, 벤조[1,3]다이옥솔릴, 2,2-다이옥소-1,3-다이하이드로-2-벤조티에닐, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조퓨라닐, 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로피리도[2,3-*b*]피라지닐 및 3,4-다이하이드로-2*H*-피리도[3,2-*b*][1,4]옥사지닐을 포함한다.

[0054] 5원 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로 피롤릴, 퓨라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 퓨라자닐, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 옥사트라이아졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 트라이아졸릴 및 테트라졸릴 기를 포함한다.

[0055] 6원 헤테로아릴 기의 예는, 비제한적으로 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 트라이아지닐을 포함한다.

[0056] 바이사이클의 헤테로아릴 기는, 예컨대 다음으로부터 선택된 기일 수 있다:

[0057] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 벤젠 고리;

[0058] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리딘 고리;

[0059] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피리미딘 고리;

[0060] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피롤 고리;

[0061] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피라졸 고리;

[0062] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 피라진 고리;

[0063] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이미다졸 고리;

[0064] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 옥사졸 고리;

[0065] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이소옥사졸 고리;

[0066] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티아졸 고리;

[0067] 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 이소티아졸 고리;

[0068] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 티오펜 고리;

[0069] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 고리에 융합된 퓨란 고리;

[0070] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리에 융합된 사이클로헥실 고리; 및

[0071] 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로방향족에 융합된 사이클로펜틸 고리.

[0072] 5원 고리에 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클의 헤테로아릴 기의 특정 예는, 비제한적으로 벤즈퓨라닐, 벤즈티오페닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이소벤조퓨라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퓨리닐(예컨대, 아데닌일, 구아닌일), 인다졸릴, 벤조다이옥솔릴 및 피라졸로피리디닐 기를 포함한다.

[0073] 2개의 융합된 6원 고리를 함유하는 바이사이클의 헤테로아릴 기의 특정 예는, 비제한적으로 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 크로마닐, 티오크로마닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 벤조다이옥사닐, 퀴놀리지닐, 벤즈옥사지닐, 벤조다이아지닐, 피리도피리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 시놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐 기를 포함한다.

[0074] "헤테로아릴(1-6C)알킬"은 (1-6C)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 헤테로아릴 기를 의미하며, 이 둘 모두는 본원에 정의되어 있다. 헤테로아르알킬 기의 예는 피리딘-3-일메틸, 3-(벤조퓨란-2-일)프로필 등을 포함한다.

[0075] 용어 "아릴"은 5 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 사이클 또는 폴리사이클 방향족 고리를 의미한다. 용어 아릴은 1가 종 및 2가 종 둘 모두를 포함한다. 아릴 기의 예는, 비제한적으로 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 아릴은 페닐이다.

[0076] 용어 "아릴(1-6C)알킬"은 (1-6C)알킬렌 기에 공유적으로 부착된 아릴 기를 의미하며, 이 둘 모두는 본원에 정의되어 있다. 아릴-(1-6C)알킬 기의 예는 벤질, 페닐에틸 등을 포함한다.

[0077] 본 명세서는 또한 하나 이상의 작용성을 포함하는 기를 기술하기 위해 몇몇 복합 용어를 사용한다. 이러한 용어는 당업자에 의해 이해될 것이다. 예컨대, 헤테로사이클릴(m-nC)알킬은 헤테로사이클릴로 치환된 (m-nC)알킬을 포함한다.

[0078] 용어 "선택적으로 치환된"은 치환된 기, 구조 또는 분자 및 치환되지 않은 것들을 지칭한다. 용어 "R^1 기 내의 하나/임의의 CH, CH_2, CH_3 기 또는 헤테로원자(즉, NH)가 선택적으로 치환된 경우"는 R^1 기의(임의의) 하나의 수소 라디칼이 관련된 규정된 기로 치환된 것을 적절하게 의미한다.

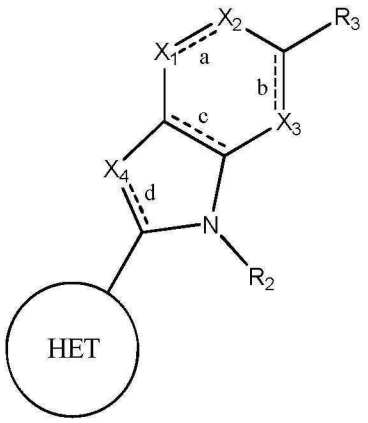
[0079] 선택적인 치환체가 "하나 이상의" 기로부터 선택되는 경우, 이러한 정의는 하나 이상의 특정 기로부터 선택된 모든 치환체 또는 2개 이상의 특정 기로부터 선택된 치환체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0080] 어구 "본 발명의 화합물"은 일반적으로 및 특이적으로 본원에 개시된 화합물을 의미한다.

[0081] **본 발명의 화합물**

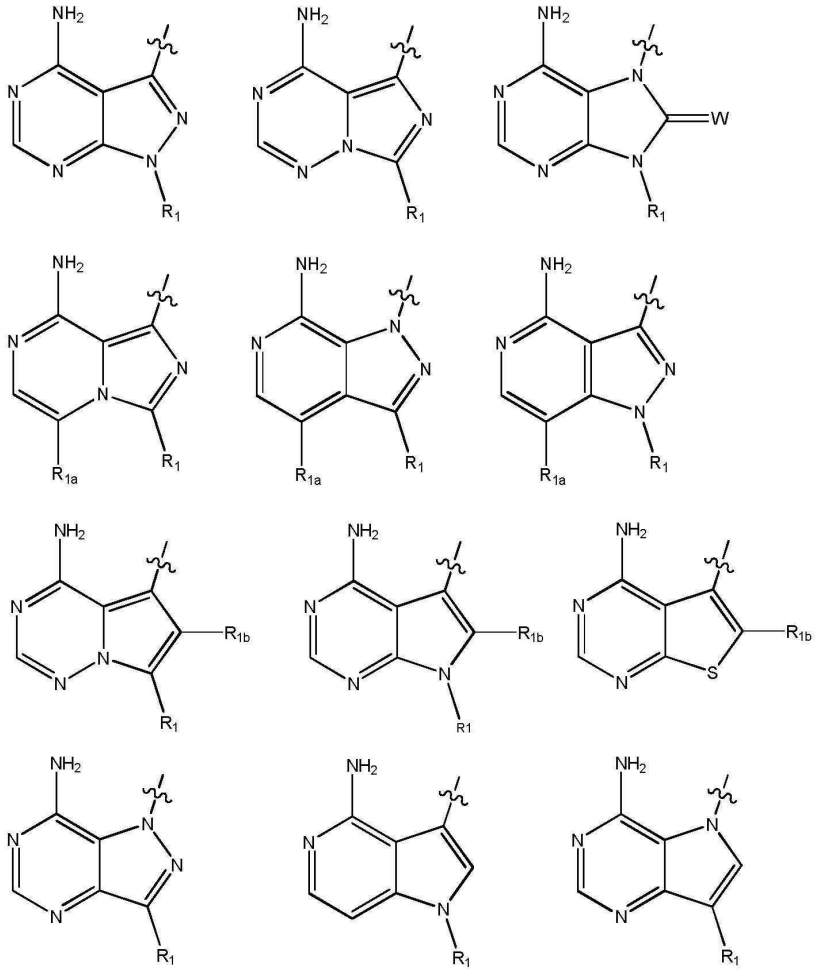
[0082] 일 양태에서, 본 발명은 아래 제시된 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0083] [화학식 I]

[0084] 

[0085] 이때,

[0086] HET는 다음 중 하나로부터 선택되고;



[0087]

[0088] 이때,  는 부착 점을 나타내고;

[0089] R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 또는 하기 식의 기로부터 선택되고:

[0090] -L-Y-Q

[0091] 이때,

[0092] L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[0093] Y는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $N(R_a)C(O)N(R_b)$, $N(R_a)C(O)O$, $OC(O)N(R_a)$, $S(O)_2N(R_a)$ 또는 $N(R_a)SO_2$이며, 이때, R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0094] Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 또는 $(CH_2)_zNR_cR_d$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터

선택되고; 또는 R_c 및 R_d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결될 수 있고; 또는

[0095] Q는 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0096] $-L_1-L_{Q1}-Z_1$

[0097] 이때,

[0098] L_1은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이며;

[0099] L_{Q1}은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_g)C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)O$, $OC(O)N(R_f)$, $S(O)_2N(R_f)$, 또는 $N(R_f)SO_2$(이때, R_f 및 R_g는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고; 및

[0100] Z_1은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_1은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, NR_hR_i, OR_h, $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $OC(O)R_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, $N(R_i)C(O)R_h$, $S(O)_{ya}R_h$(이때, y^a는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ 또는 $(CH_2)_{za}NR_iR_h$ (이때, z^a는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; R_h 및 R_i는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고;

[0101] R_{1a} 및 R_{1b}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일 또는 머캅토로부터 선택되고;

[0102] W는 O, S 또는 NR_j로부터 선택되고, 이때 R_j는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고;

[0103] 결합 **a, b, c** 및 **d**는 단일 또는 이중 결합으로부터 독립적으로 선택되고;

[0104] X_1 및 X_2는 결합 **a**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_k로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 결합 **a**가 단일 결합인 경우 NR_l 또는 CR_kR_l로부터 선택되고;

[0105] 이때,

[0106] R_k는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐, $C(O)R_{k1}$, $C(O)OR_{k1}$, $OC(O)R_{k1}$, $C(O)N(R_{k2})R_{k1}$, $N(R_{k2})C(O)R_{k1}$, $S(O)_{yb}R_{k1}$(이때, y^b는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{k2})R_{k1}$, $N(R_{k2})SO_2R_{k1}$ 또는 $(CH_2)_{zb}NR_{k1}R_{k2}$(이때, z^b는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 하이드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0107] R_l은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0108] R_{k1} 및 R_{k2}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되며;

[0109] X_3은 결합 **b**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_m으로부터 선택되거나, 결합 **b**가 단일 결합인 경우 NR_n 또는 CR_mR_n로부터 선택되고;

[0110] 이때,

[0111] R_m은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐, $C(O)R_{m1}$, $C(O)OR_{m1}$, $OC(O)R_{m1}$, $C(O)N(R_{m2})R_{m1}$, $N(R_{m2})C(O)R_{m1}$, $S(O)_{yc}R_{m1}$(이때 y^c는 0, 1 또는 2임),

$SO_2N(R_{m2})R_{m1}$, $N(R_{m2})SO_2R_{m1}$ 또는 $(CH_2)_{zc}NR_{m1}R_{m2}$ (이때 z^c는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 하이드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0112] R_n은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0113] R_{m1} 및 R_{m2}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0114] X_4는 결합 **d**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_o로부터 선택되고, 결합 **d**가 단일 결합인 경우 NR_x 또는 CR_oR_x로부터 선택되고;

[0115] 이때,

[0116] R_o는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐, $C(O)R_{o1}$, $C(O)OR_{o1}$, $OC(O)R_{o1}$, $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})C(O)R_{o1}$, $S(O)_{yd}R_{o1}$(이때, y^d는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})SO_2R_{o1}$ 또는 $(CH_2)_{zd}NR_{o1}R_{o2}$(이때, z^d는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 하이드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0117] R_x는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0118] R_{o1} 및 R_{o2}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고;

[0119] R_2는 수소, (1-4C)알킬 또는 하기 식의 기로부터 선택되고:

[0120] $-L_2-Y_2-Q_2$

[0121] 이때,

[0122] L_2는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0123] Y_2는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, $C(O)N(R_p)$이고, 이때 R_p는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0124] Q_2는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_2는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_qR_r, OR_q(이때, R_q 및 R_r은 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고;

[0125] R_3은 하기 식의 기로부터 선택되고:

[0126] $-Y_3-Q_3$

[0127] 이때,

[0128] Y_3은 C(O), $C(O)N(R_y)$, $C(O)N(R_y)O$, $N(R_y)(O)C$, C(O)O, OC(O), $N(R_y)C(O)N(R_{y1})$, $SO_2N(R_y)$, $N(R_y)SO_2$, 옥사졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아다이아졸릴, 피리디닐, 피라졸릴, 피롤릴 또는 테트라졸릴이고, 이때 R_y 및 R_{y1}은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0129] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0130] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0131] 이때,

[0132] L_4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0133] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)O$, $OC(O)N(R_{ab})$, $S(O)_2N(R_{ab})$, 또는 $N(R_{ab})SO_2$(이때, R_{ab} 및 R_{ac}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

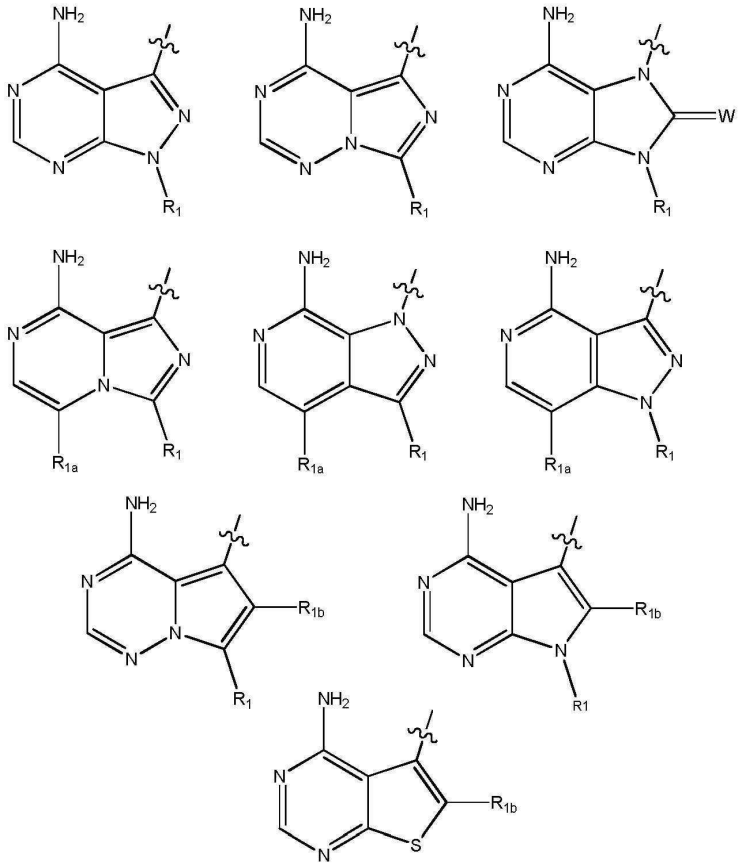
[0134] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$ (이때, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는

[0135] Q_3 및 R_y는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결되고;

[0136] 다만, X_1, X_2, X_3 또는 X_4 중 하나 또는 두 개만이 N일 수 있다.

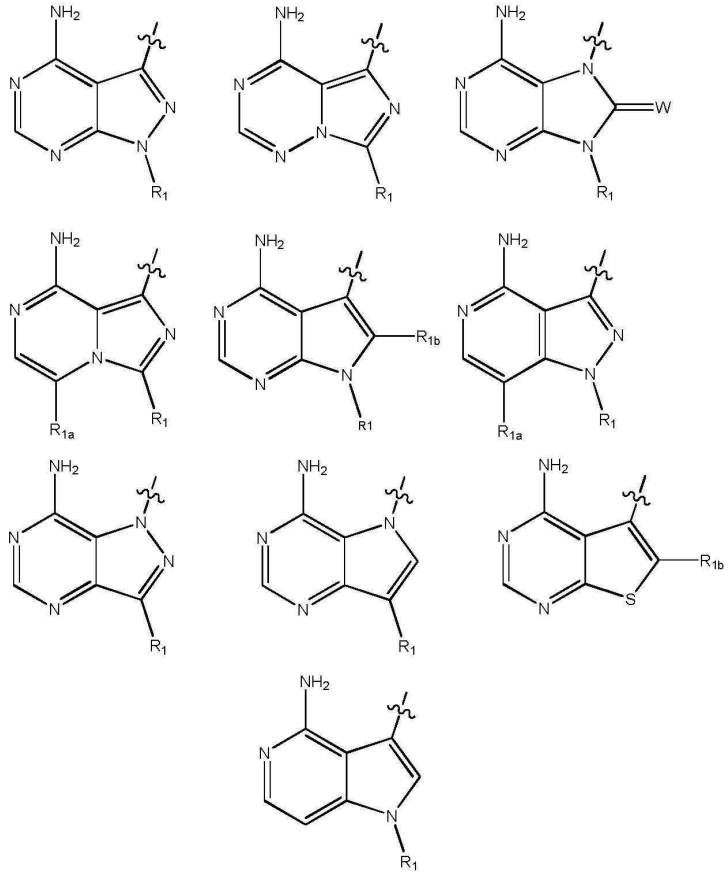
[0137] 본 발명의 특정 화합물은 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물을 포함하며, 이때, 달리 명시하지 않는 한, 각각의 HET, R_1, R_{1a}, R_{1b}, W, 결합 a, b, c 및 d, X_1, X_2, X_3, X_4, R_2 및 R_3 및 임의의 결합된 치환기가 하기에서 상기 정의된 바와 같은 임의의 의미 또는 하기 (1) 내지 (68) 중 어느 하나를 갖는다:-

[0138] (1) HET는 다음 중 하나로부터 선택된다.



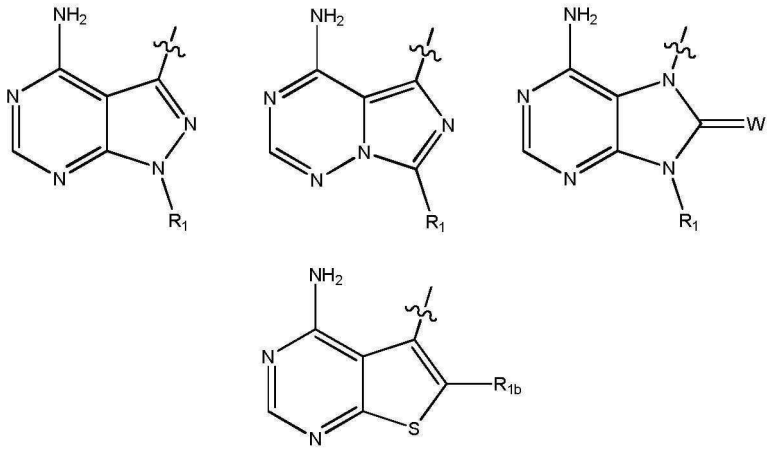
[0139]

[0140] (2) HET는 다음 중 하나로부터 선택된다.



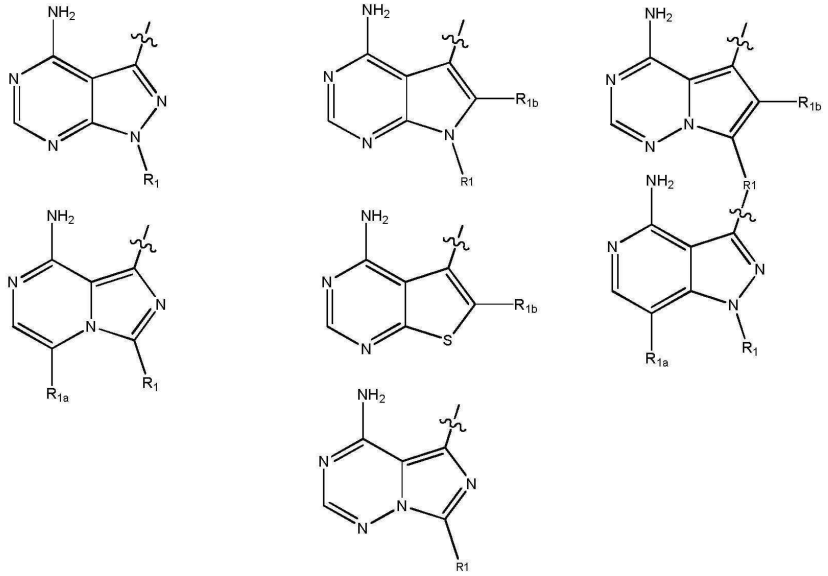
[0141]

[0142] (3) HET는 다음 중 하나로부터 선택된다.



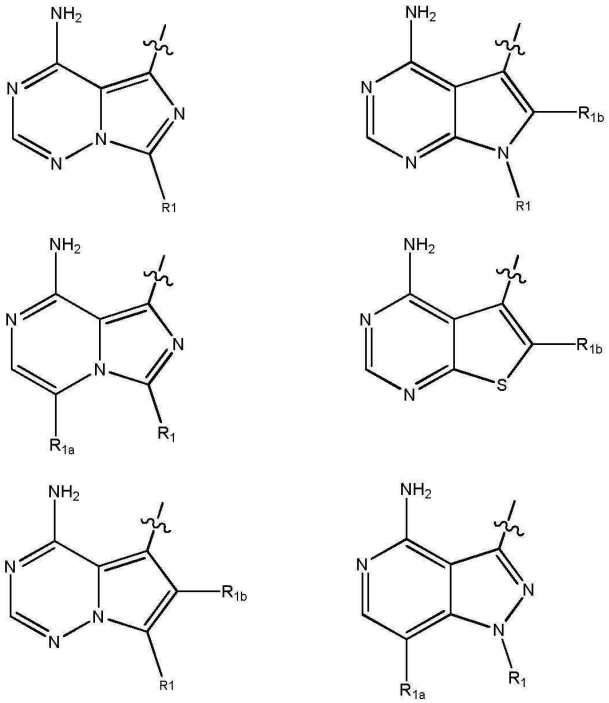
[0143]

[0144] (4) HET는 다음 중 하나로부터 선택된다.



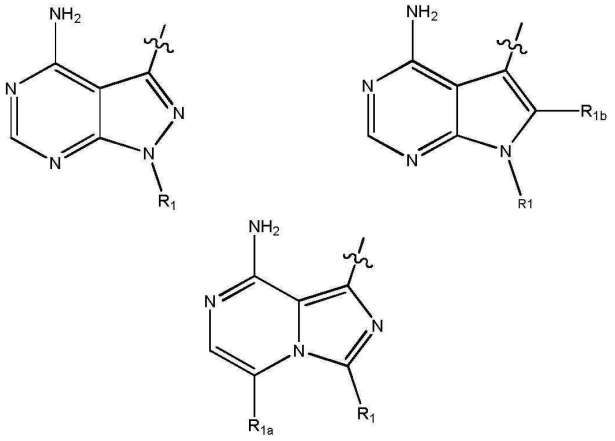
[0145]

[0146] (5) HET는 다음 중 하나로부터 선택된다.



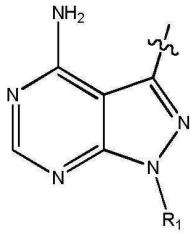
[0147]

[0148] (6) HET는 다음 중 하나로부터 선택된다.



[0149]

[0150] (7) HET는 하기이다:



[0151]

[0152] (8) R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 또는 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0153] -L-Y-Q

[0154] 이때,

[0155] L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-5C)알킬렌이고;

[0156] Y는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $S(O)_2N(R_a)$ 또는 $N(R_a)SO_2$이며, 이때, R_a는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0157] Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 또는 $(CH_2)_zNR_dR_c$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는 R_c 및 R_d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결될 수 있고; 또는

[0158] Q는 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0159] $-L_1-L_{Q1}-Z_1$

[0160] 이때,

[0161] L_1은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이며;

[0162] L_{Q1}은 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_f)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)O$,

$S(O)_2N(R_f)$, 또는 $N(R_f)SO_2$(이때, R_f는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고; 및

[0163] Z_1은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_1은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, NR_hR_i, 또는 OR_h로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_h 및 R_i는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택된다;

[0164] (9) R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 또는 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0165] -L-Y-Q

[0166] 이때,

[0167] L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0168] Y는 존재하지 않거나 O, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $S(O)_2N(R_a)$ 또는 $N(R_a)SO_2$이며, 이때, R_a는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0169] Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 또는 $(CH_2)_zNR_dR_c$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는 R_c 및 R_d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결될 수 있고; 또는

[0170] Q는 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0171] $-L_1-L_{Q1}-Z_1$

[0172] 이때,

[0173] L_1은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이며;

[0174] L_{Q1}은 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, 또는 $N(R_f)C(O)O$(이때, R_f는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 선택되고; 및

[0175] Z_1은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_1은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, NR_hR_i, 또는 OR_h로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_h 및 R_i는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 사이클로프로필로부터 선택된다;

[0176] (10) R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 또는 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0177] -L-Y-Q

[0178] 이때,

[0179] L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0180] Y는 존재하지 않거나 O, $N(R_a)$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $S(O)_2N(R_a)$ 또는 $N(R_a)SO_2$이며, 이때, R_a는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0181] Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 또는 $(CH_2)_zNR_dR_c$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는 R_c 및 R_d는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결될 수 있다;

[0182] (11) R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시 또는 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0183] -L-Y-Q

[0184] 이때,

[0185] L은 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0186] Y는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_a)$, 또는 $N(R_a)C(O)$이며, 이때, R_a는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0187] Q는 수소, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 또는 $(CH_2)_zNR_dR_c$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택된다;

[0188] (12) R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-6C)알킬, (2-6C)알케닐, (2-6C)알키닐, 아릴, (3-10C)사이클로알킬, (3-10C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 이때 상기 치환체 각각은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_yR_c$(이때 y는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_d)(R_c)R_e$ 또는 $(CH_2)_zNR_dR_c$(이때 z는 1, 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택된다;

[0189] (13) R_1은 수소, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-6C)알킬, (3-10C)사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 이때 상기 치환체 각각은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, NR_cR_d, OR_c, 또는 $Si(R_d)(R_c)R_e$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-6C)알킬로부터 선택된다;

[0190] (14) R_1은 수소, (1-6C)알킬, 4 내지 7원 헤테로사이클릴 또는 (3-10C)사이클로알킬로부터 선택되고; 이때 상기 치환체 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, NR_cR_d, OR_c, $S(O)_2R_c$ 또는 $Si(R_d)(R_c)R_e$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및

R_e는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0191] (15) R_1은 수소, (4-6C)알킬 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릴로부터 선택되고; 이때 상기 치환체 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, NR_cR_d, OR_c, 또는 $S(O)_2R_c$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c 및 R_d는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0192] (16) R_1은 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-10C)사이클로알킬로부터 선택되고; 이때 상기 치환체 각각은 (1-4C)알킬, 할로, 아미노, (1-4C)아미노알킬, 시아노, 하이드록시, 카복시, NR_cR_d, OR_c, 또는 $Si(R_d)(R_c)R_e$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0193] (157) R_1은 수소, (1-6C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 이때 상기 치환체 각각은 (1-4C)알킬, OR_c, 또는 $Si(R_d)(R_c)R_e$로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되고; 이때, R_c, R_d 및 R_e는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택된다;

[0194] (18) R_1은 (1-6C)알킬 또는 (4-6C)사이클로알킬이다;

[0195] (19) R_1은 (4-6C)알킬이다;

[0196] (20) R_1은 *tert*-부틸이다;

[0197] (21) R_{1a} 및 R_{1b}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된다;

[0198] (22) R_{1a} 및 R_{1b}는 각각 독립적으로 수소, (1-4)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된다;

[0199] (23) R_{1a} 및 R_{1b}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0200] (24) R_{1a} 및 R_{1b}는 각각 수소이다;

[0201] (25) W는 O 또는 S로부터 선택된다;

[0202] (26) W는 O이다;

[0203] (27) 결합 **a**, **b**, **c** 및 **d**는 모두 이중 결합이다;

[0204] (28) 결합 **a**, **b**, **c** 및 **d**는 모두 단일 결합이다;

[0205] (29) X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 결합 **a**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_k로부터 선택되고, 또는 결합 **a**가 단일 결합인 경우 NR_l 또는 CR_kR_l로부터 선택된다;

[0206] 이때,

[0207] R_k는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐로부터 선택되고, 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 하이드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 및

[0208] R_l은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0209] (30) X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 결합 **a**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_k로부터 선택되고, 또는 결합 **a**가 단일 결합인 경우 NR_l 또는 CR_kR_l으로부터 선택되고;

[0210] 이때,

[0211] R_k는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐로부터 선택되고; 및

[0212] R_l은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0213] (31) X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 N 또는 CR_k로부터 선택되고, 결합 **a**는 이중 결합이고, 이때, R_k는 수소, 할로, (1-4C)알킬 또는 아미노로부터 선택된다;

[0214] (32) X_1 및 X_2는 CR_k이고, 결합 **a**는 이중 결합이고, 이때, R_k는 수소, 할로 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0215] (33) X_1 및 X_2는 각각 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고, 결합 **a**는 이중 결합이다;

[0216] (34) X_1 및 X_2는 CH이고, 결합 **a**는 이중 결합이다;

[0217] (35) X_3은 결합 **b**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_l로부터 선택되고, 결합 **b**가 단일 결합인 경우 NR_n 또는 CR_mR_n으로부터 선택되고;

[0218] 이때,

[0219] R_m은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐로부터 선택되고, 이때, 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 하이드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 및

[0220] R_n은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0221] (36) X_3은 결합 **b**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_m으로부터 선택되고, 또는 결합 **b**가 단일 결합인 경우 NR_n 또는 CR_mR_n으로부터 선택되고;

[0222] 이때,

[0223] R_m은 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐로부터 선택되고; 및

[0224] R_n은 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0225] (37) X_3은 N 또는 CR_m으로부터 선택되고 결합 **b**는 이중 결합이고, 이때 R_m은 수소, 할로, (1-4C)알킬 또는 아미노로부터 선택된다;

[0226] (38) X_3은 CR_m이고 결합 **b**는 이중 결합이고, 이때 R_m은 수소, 할로, (1-4C)알킬 또는 아미노로부터 선택된다;

[0227] (39) X_3은 N 또는 CH로부터 선택되고, 결합 **b**는 이중 결합이다;

[0228] (40) X_3은 CH이고, 결합 **b**는 이중 결합이다;

[0229] (41) X_4는 결합 **d**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_o로부터 선택되고, 또는 결합 **d**가 단일 결합인 경우 NR_x 또는 CR_oR_x로부터 선택되고;

[0230] 이때,

[0231] R_o는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐로부터 선택되고, 이때 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 하이드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 및

[0232] R_x는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0233] (42) X_4는 결합 **d**가 이중 결합인 경우 N 또는 CR_o로부터 선택되고, 또는 결합 **d**가 단일 결합인 경우 NR_x 또는 CR_oR_x로부터 선택되고;

[0234] 이때,

[0235] R_o는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노 또는 (2C)알키닐로부터 선택되고; 및

[0236] R_x는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0237] (43) X_4는 N 또는 CR_o로부터 선택되고, 결합 **d**는 이중 결합이고, 이때 R_o는 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노, (2C)알키닐, $C(O)R_{o1}$, $C(O)OR_{o1}$, $OC(O)R_{o1}$, $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})C(O)R_{o1}$, $S(O)_{yd}R_{o1}$(이때, y^d는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})SO_2R_{o1}$ 또는 $(CH_2)_{zd}NR_{o1}R_{o2}$ (이때, z^d는 1, 2 또는 3임)로부터 선택되고; 이때, 상기 (1-4C)알킬은 아미노, 하이드록시, (1-2C)알콕시 또는 할로로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 및 이때, R_{o1} 및 R_{o2}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0238] (44) X_4는 N 또는 CR_o로부터 선택되고, 결합 **d**는 이중 결합이고, 이때 R_o는 수소, 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노 또는 (2C)알키닐로부터 선택된다;

[0239] (45) X_4는 CR_o이고, 및 결합 **d**는 이중 결합이고, 이때 R_o는 할로, (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시, 아미노, (1-4C)알킬아미노, (1-4C)다이알킬아미노, 시아노 또는 (2C)알키닐로부터 선택된다;

[0240] (46) X_4는 CR_o이고, 결합 **d**는 이중 결합이고, 이때 R_o는 수소, 할로, (1-4C)알킬 또는 아미노로부터 선택된다;

[0241] (47) X_4는 CR_o이고, 결합 **d**는 이중 결합이고, 이때 R_o는 할로 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0242] (48) X_4는 CR_o이고, 결합 **d**는 이중 결합이고, 이때 R_o는 할로겐(예컨대, 클로로, 브로모 또는 플루오로, 특히 클로로)이다;

[0243] (49) R_2는 수소, (1-4C)알킬 또는 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0244] $-L_2-Y_2-Q_2$

[0245] 이때,

[0246] L_2는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0247] Y_2는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, $C(O)N(R_p)$이고, 이때 R_p는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0248] Q_2는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Q_2는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, NR_qR_r, OR_q로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 추가 치환되고, 이때 R_q 및 R_r은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0249] (50) R_2는 수소, (1-4C)알킬 또는 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0250] $-Y_2-Q_2$

[0251] 이때,

[0252] Y_2는 존재하지 않거나 C(O), C(O)O, $C(O)N(R_p)$이고, 이때 R_p는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0253] Q_2는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Q_2는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, NR_qR_r, OR_q로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 선택적으로 추가 치환되고, 이때 R_q 및 R_r은 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알

킬로부터 선택된다;

[0254] (51) R_2는 수소, (1-4C)알킬 또는 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0255] $-Y_2-Q_2$

[0256] 이때,

[0257] Y_2는 $C(O)N(R_p)$이고, R_p는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택되고; 및

[0258] Q_2는 (1-6C)알킬, 아릴, (3-8C)사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Q_2는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가로 치환된다;

[0259] (52) R_2는 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택된다;

[0260] (53) R_2는 수소이다;

[0261] (54) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0262] $-Y_3-Q_3$

[0263] 이때,

[0264] Y_3은 $C(O)$, $C(O)N(R_y)$, $C(O)N(R_y)O$, $N(R_y)(O)C$, $C(O)O$, $OC(O)$, $N(R_y)C(O)N(R_{y1})$, $SO_2N(R_y)$, $N(R_y)SO_2$, 옥사졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 테트라졸릴이고, 이때 R_y 및 R_{y1}은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0265] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0266] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0267] 이때,

[0268] L_4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0269] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, $N(R_{ab})$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $S(O)_2N(R_{ab})$, 또는 $N(R_{ab})SO_2$(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0270] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$(이때, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는

[0271] Q_3 및 R_y는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된

4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결된다;

[0272] (55) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0273] $-Y_3-Q_3$

[0274] 이때,

[0275] Y_3은 C(O), C(O)N(R_y), N(R_y)(O)C, C(O)O, OC(O), 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 또는 테트라졸릴이고, 이때 R_y는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고; 및

[0276] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0277] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0278] 이때,

[0279] L_4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0280] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O), N(R_{ac})C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O)O, OC(O)N(R_{ab}), S(O)$_2$N(R_{ab}), 또는 N(R_{ab})SO_2(이때, R_{ab} 및 R_{ac}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0281] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$(이때, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택된다;

[0282] (56) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0283] $-Y_3-Q_3$

[0284] 이때,

[0285] Y_3은 C(O), C(O)N(R_y), C(O)N(R_y)O, N(R_y)(O)C, C(O)O, OC(O), N(R_y)C(O)N(R_{y1}), N(R_y)SO_2, 옥사졸릴, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 또는 테트라졸릴이고, 이때 R_y 및 R_{y1}은 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0286] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0287] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0288] 이때,

[0289] L_4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0290] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $S(O)_2N(R_{ab})$, 또는 $N(R_{ab})SO_2$(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0291] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$(이때, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는

[0292] Q_3 및 R_y는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결된다;

[0293] (57) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0294] $-Y_3-Q_3$

[0295] 이때,

[0296] Y_3은 C(O), $C(O)N(R_y)$, $C(O)N(R_y)O$, $N(R_y)(O)C$, C(O)O, OC(O)이고, 이때, R_y는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고; 및

[0297] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0298] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0299] 이때,

[0300] L_4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0301] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $S(O)_2N(R_{ab})$, 또는 $N(R_{ab})SO_2$(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0302] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$(이때, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로

수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는

[0303] Q_3 및 R_y는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결된다;

[0304] (58) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0305] $-Y_3-Q_3$

[0306] 이때,

[0307] Y_3은 C(O), C(O)N(R_y), C(O)N(R_y)O, N(R_y)(O)C, C(O)O, OC(O)이고, 이때 R_y는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고; 및

[0308] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0309] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0310] 이때,

[0311] L_4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0312] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_{ab}), N(R_{ab})C(O), S(O)$_2$N(R_{ab}), 또는 N(R_{ab})SO_2(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0313] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, C(O)R_{ad}, C(O)OR_{ad}, OC(O)R_{ad}, C(O)N(R_{ae})R_{ad}, N(R_{ae})C(O)R_{ad}, S(O)$_{ye}R_{ad}$(이때, y^e는 0, 1 또는 2임), SO_2N(R_{ae})R_{ad}, N(R_{ae})SO_2R_{ad} 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는

[0314] Q_3 및 R_y는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결된다;

[0315] (59) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0316] $-Y_3-Q_3$

[0317] 이때,

[0318] Y_3은 C(O), C(O)N(R_y), N(R_y)(O)C, C(O)N(R_y)O, C(O)O, OC(O)이고, 이때 R_y는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고; 및

[0319] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노,

시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0320] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0321] 이때,

[0322] L_4는 존재하지 않거나 (1-3C)알킬렌이고;

[0323] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $S(O)_2N(R_{ab})$, 또는 $N(R_{ab})SO_2$(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0324] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$(이때, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택된다;

[0325] (60) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0326] $-Y_3-Q_3$

[0327] 이때,

[0328] Y_3은 $C(O)N(R_y)$이고, 이때 R_y는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고; 및

[0329] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0330] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0331] 이때,

[0332] L_4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0333] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)O$, $OC(O)N(R_{ab})$, $S(O)_2N(R_{ab})$, 또는 $N(R_{ab})SO_2$(이때, R_{ab} 또는 R_{ac}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0334] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$(이때, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1,

2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택되고; 또는

[0335] Q_3 및 R_y는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릭 고리를 형성하는 방식으로 연결된다;

[0336] (61) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0337] $-Y_3-Q_3$

[0338] 이때,

[0339] Y_3은 $C(O)N(R_y)$이고, 이때 R_y는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고; 및

[0340] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0341] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0342] 이때,

[0343] L_4는 존재하지 않거나 (1-2C)알킬 또는 옥소로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 (1-3C)알킬렌이고;

[0344] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, S, SO, SO_2, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)O$, $OC(O)N(R_{ab})$, $S(O)_2N(R_{ab})$, 또는 $N(R_{ab})SO_2$(이때, R_{ab} 또는 R_{ac}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0345] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, 머캅토, 우레이도, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, (3-6C)사이클로알킬, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad}, $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{ye}R_{ad}$(이때, y^e는 0, 1 또는 2임), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ 또는 $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$ (이때, z^e는 1, 2 또는 3임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고; 이때, R_{ad} 및 R_{ae}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택된다;

[0346] (62) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0347] $-Y_3-Q_3$

[0348] 이때,

[0349] Y_3은 C(O)NH이고; 및

[0350] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0351] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0352] 이때,

[0353] L_4는 존재하지 않거나 (1-3C)알킬렌이고;

[0354] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, 또는 $C(O)N(R_{ab})$(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0355] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;

[0356] (63) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0357] $-Y_3-Q_3$

[0358] 이때,

[0359] Y_3은 C(O), $C(O)N(R_y)$, $N(R_y)(O)C$, 또는 C(O)O이고, 이때 R_y는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택되고; 및

[0360] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, (1-4C)알킬 또는 (3-6C)사이클로알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0361] $-L_4-L_{Q4}-Z_4$

[0362] 이때,

[0363] L_4는 존재하지 않거나 (1-3C)알킬렌이고;

[0364] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, 또는 $C(O)N(R_{ab})$(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0365] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;

[0366] (64) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0367] $-Y_3-Q_3$

[0368] 이때,

[0369] Y_3은 C(O)NH이고; 및

[0370] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소, 또는 (1-4C)알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0371] $-L_{Q4}-Z_4$

[0372] 이때,

[0373] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, 또는 $C(O)N(R_{ab})$(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0374] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;

[0375] (65) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0376] $-Y_3-Q_3$

[0377] 이때,

[0378] Y_3은 C(O)NH이고; 및

[0379] Q_3은 (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나; 또는 Q_3은 하기 식의 기로 선택적으로 치환되고:

[0380] $-L_{Q4}-Z_4$

[0381] 이때,

[0382] L_{Q4}는 존재하지 않거나 O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, 또는 $C(O)N(R_{ab})$(이때, R_{ab}는 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)이거나, 이로부터 선택되며; 및

[0383] Z_4는 수소, (1-6C)알킬, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, Z_4는 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, (1-4C)알콕시, (1-4C)알킬아미노, 아미노, 시아노 또는 하이드록시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다;

[0384] (66) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0385] $-Y_3-Q_3$

[0386] 이때,

[0387] Y_3은 C(O), C(O)O 또는 C(O)NH이고; 및

[0388] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환된다;

[0389] (67) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0390] $-Y_3-Q_3$

[0391] 이때,

[0392] Y_3은 C(O)NH이고; 및

[0393] Q_3은 수소, (1-6C)알킬, (1-6C)알콕시, 아릴, 아릴(1-2C)알킬, (3-8C)사이클로알킬, (3-8C)사이클로알케닐, 헤

테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, 카복시, 카바모일, 설파모일, NR_zR_{aa}, OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환된다;

[0394] (68) R_3은 하기 식의 기로부터 선택된다:

[0395] $-Y_3-Q_3$

[0396] 이때,

[0397] Y_3은 C(O)NH이고; 및

[0398] Q_3은 (1-6C)알킬, 페닐, (3-6C)사이클로알킬 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고; 이때 Q_3은 (1-4C)알킬, 할로, (1-4C)할로알킬, (1-4C)할로알콕시, 아미노, 시아노, 하이드록시, NR_zR_{aa} 또는 OR_z(이때, R_z 및 R_{aa}는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-2C)알킬로부터 선택됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환된다.

[0399] 적절하게는, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 기이다.

[0400] 적절하게는, 헤테로아릴은 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이다.

[0401] 적절하게는, 헤테로사이클릴 기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-, 5- 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리이다. 가장 적절하게는, 헤테로사이클릴 기는 N, O 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-, 6- 또는 7-원 고리[예컨대 모폴리닐(예컨대 4-모폴리닐), 피리디닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐 또는 피롤리디노닐]이다.

[0402] 적절하게는, 아릴 기는 페닐이다.

[0403] 적절하게는, HET는 단락 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, HET는 단락 (7)에 정의된 바와 같다.

[0404] 적절하게는, R_1은 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 보다 적절하게는, R_1은 단락 (12) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, R_1은 단락 (20)에 정의된 바와 같다.

[0405] 적절하게는, R_{1a} 및 R_{1b}는 단락 (21) 내지 (24) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, R_{1a} 및 R_{1b}는 단락 (24)에 정의된 바와 같다.

[0406] 적절하게는, W는 단락 (25) 내지 (26) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는 W는 단락 (26)에 정의된 바와 같다.

[0407] 적절하게는, 결합 **a**, **b**, **c** 및 **d**는 단락 (27) 내지 (28) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 적절하게는, 결합 **a**, **b**, **c** 및 **d**는 단락 (28)에 정의된 바와 같다.

[0408] 적절하게는, X_1 및 X_2는 단락 (29) 내지 (34) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, X_1 및 X_2는 단락 (34)에 정의된 바와 같다.

[0409] 적절하게는, X_3은 단락 (35) 내지 (40) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, X_3은 단락 (40)에 정의된 바와 같다.

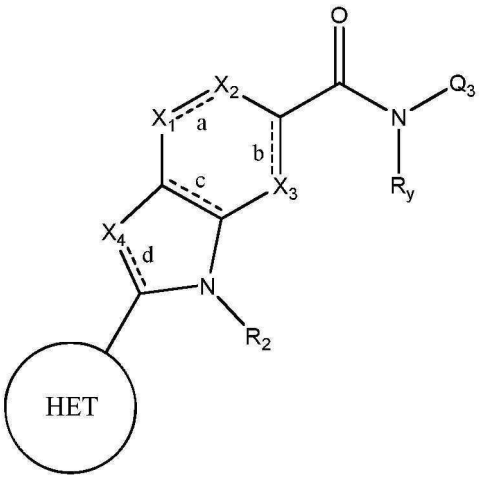
[0410] 적절하게는, X_4는 상기 (41) 내지 (48) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, X_4는 단락 (48)에 정의된 바와 같다.

[0411] 적절하게는, R_2는 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 보다 적절하게는, R_2는 (51) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, R_2는 단락 (53)에 정의된 바와 같다.

[0412] 적절하게는, R_3은 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 가장 적절하게는, R_3은 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0413] 본 발명의 화합물의 특정 그룹에서, 화합물은 하기에 도시된 구조식 Ia(화학식 I의 하위-정의) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[0414] [구조식 Ia]

[0415] 

[0416] 이때, HET, 결합 a, b, c 및 d, X_1, X_2, X_3, X_4, R_2, Q_3 및 R_y는 각각 본 명세서에서 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0417] 구조식 Ia의 화합물의 구현예에서,

[0418] HET는 상기 단락 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0419] R_1은 상기 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0420] R_{1a} 및 R_{1b}는 상기 단락 (21) 내지 (24) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0421] 결합 **a**, **b**, **c** 및 **d**는 상기 단락 (27) 내지 (28) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0422] X_1 및 X_2는 상기 단락 (29) 내지 (34) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0423] X_3은 상기 단락 (35) 내지 (40) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0424] X_4는 상기 단락 (41) 내지 (48) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0425] R_2는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0426] R_y는 상기 단락 (54) 내지 (63) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 및

[0427] Q_3은 단락 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0428] 구조식 Ia의 화합물의 또 다른 구현예에서,

[0429] HET는 상기 단락 (7)에 정의된 바와 같고;

[0430] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

[0431] R_{1a} 및 R_{1b}는 상기 단락 (24)에 정의된 바와 같고;

[0432] 결합 **a**, **b**, **c** 및 **d**는 상기 단락 (28)에 정의된 바와 같고;

[0433] X_1 및 X_2는 상기 단락 (34)에 정의된 바와 같고;

[0434] X_3은 상기 단락 (40)에 정의된 바와 같고;

[0435] X_4는 상기 단락 (47) 또는 (48)에 정의된 바와 같고;

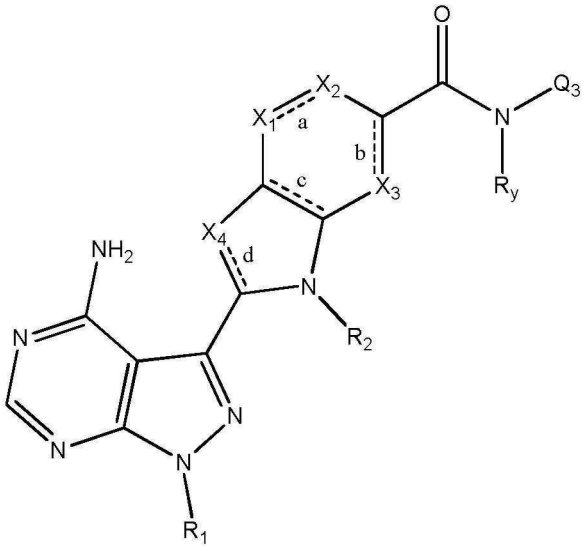
[0436] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고;

[0437] R_y는 수소이고; 및

[0438] Q_3은 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0439] 본 발명의 화합물의 특정 그룹에서, 화합물은 하기 도시된 구조식 Ib(화학식 I의 하위-정의) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[0440] [구조식 Ib]



[0441]

[0442] 이때, R_1, 결합 a, b, c 및 d, X_1, X_2, X_3, X_4, R_2, Q_3 및 R_y는 각각 본 명세서에서 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0443] 구조식 Ib의 화합물의 구현예에서,

[0444] R_1은 상기 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0445] 결합 **a**, **b**, **c** 및 **d**는 상기 단락 (27) 내지 (28) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0446] X_1 및 X_2는 상기 단락 (29) 내지 (34) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0447] X_3은 상기 단락 (35) 내지 (40) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0448] X_4는 상기 단락 (41) 내지 (48) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0449] R_2는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 및

[0450] R_y는 상기 단락 (54) 내지 (63) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0451] Q_3은 단락 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0452] 구조식 Ib의 화합물의 또 다른 구현예에서,

[0453] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

[0454] 결합 **a**, **b**, **c** 및 **d**는 상기 단락 (28)에 정의된 바와 같고;

[0455] X_1 및 X_2는 상기 단락 (34)에 정의된 바와 같고;

[0456] X_3은 상기 단락 (40)에 정의된 바와 같고;

[0457] X_4는 상기 단락 (47) 또는 (48)에 정의된 바와 같고;

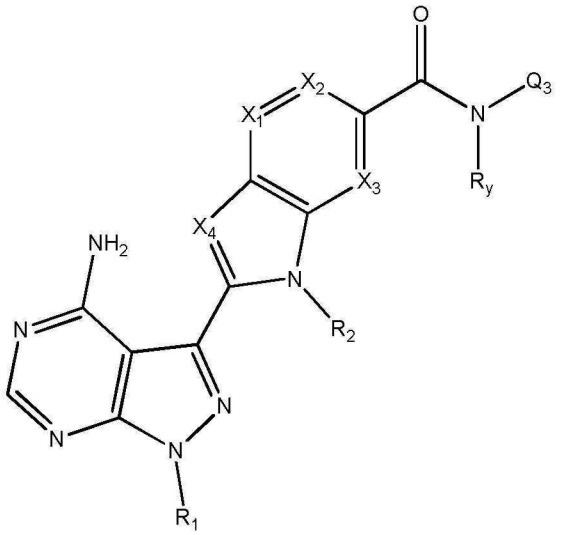
[0458] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고;

[0459] R_y는 수소이고; 및

[0460] Q_3은 상기 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0461] 본 발명의 화합물의 특정 그룹에서, 화합물은 하기 도시된 구조식 Ic(화학식 I의 하위-정의) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[0462] [구조식 Ic]

[0463] 

[0464] 이때, R_1, X_1, X_2, X_3, X_4, R_2, Q_3 및 R_y는 각각 본 명세서에서 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0465] 구조식 Ic의 화합물의 구현예에서,

[0466] R_1은 상기 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0467] X_1 및 X_2는 상기 단락 (29) 내지 (34) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0468] X_3은 상기 단락 (35) 내지 (40) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0469] X_4는 상기 단락 (41) 내지 (48) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0470] R_2는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0471] R_y는 상기 단락 (54) 내지 (63) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 및

[0472] Q_3은 단락 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0473] 구조식 Ic의 화합물의 또 다른 구현예에서,

[0474] R_1은 상기 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0475] X_1 및 X_2는 상기 단락 (29) 내지 (34) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0476] X_3은 상기 단락 (35) 내지 (40) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0477] X_4는 CH이고;

[0478] R_2는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0479] R_y는 상기 단락 (54) 내지 (63) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 및

[0480] Q_3은 단락 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0481] 구조식 Ic의 화합물의 또 다른 구현예에서,

[0482] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

[0483] X_1 및 X_2는 상기 단락 (34)에 정의된 바와 같고;

[0484] X_3은 상기 단락 (40)에 정의된 바와 같고;

[0485] X_4는 상기 단락 (48)에 정의된 바와 같고;

[0486] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고;

[0487] R_y는 수소이고; 및

[0488] Q_3은 상기 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0489] 구조식 Ic의 화합물의 대안적인 구현예에서,

[0490] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

[0491] X_1 및 X_2는 상기 단락 (34)에 정의된 바와 같고;

[0492] X_3은 상기 단락 (40)에 정의된 바와 같고;

[0493] X_4는 CH이고;

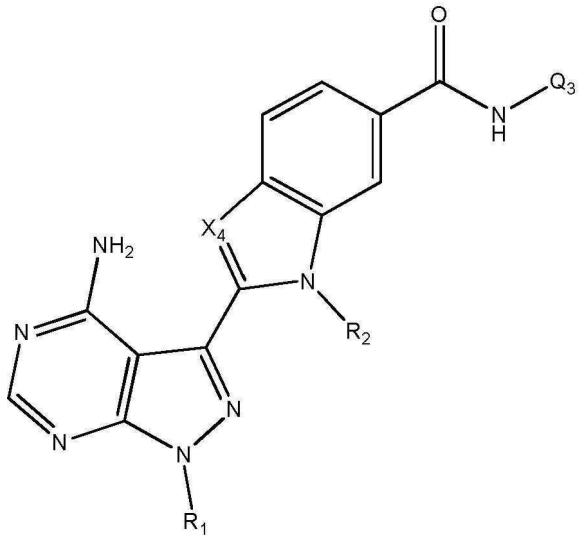
[0494] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고;

[0495] R_y는 수소이고; 및

[0496] Q_3은 상기 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0497] 본 발명의 화합물의 특정 그룹에서, 화합물은 하기 도시된 구조식 Id(화학식 I의 하위-정의) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[0498] [구조식 Id]



[0499]

[0500] 이때, R_1, X_4, R_2 및 Q_3은 각각 본 명세서에서 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0501] 구조식 Id의 화합물의 일 구현예에서,

[0502] R_1은 상기 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0503] X_4는 상기 단락 (41) 내지 (48) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0504] R_2는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 및

[0505] Q_3은 상기 단락 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0506] 구조식 Id의 화합물의 대안적인 구현예에서,

[0507] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

[0508] X_4는 상기 단락 (48)에 정의된 바와 같고;

[0509] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고; 및

[0510] Q_3은 상기 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0511] 구조식 Id의 화합물의 또 다른 구현예에서,

[0512] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

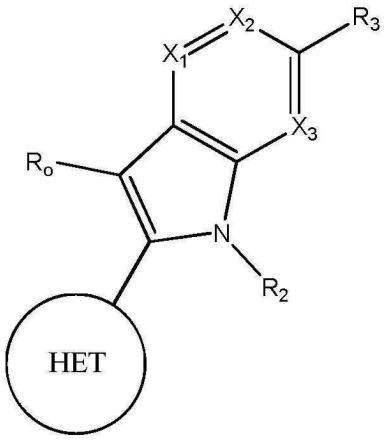
[0513] X_4는 CH이고;

[0514] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고; 및

[0515] Q_3은 상기 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0516] 본 발명의 화합물의 특정 그룹에서, 화합물은 하기 도시된 구조식 Ie(화학식 I의 하위-정의) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[0517] [구조식 Ie]



[0518]

[0519] 이때,

[0520] HET, X_1, X_2, X_3, R_2, R_3 및 R_o는 각각 본 명세서에서 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0521] 구조식 Ie의 화합물의 일 구현예에서,

[0522] HET는 상기 단락 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0523] R_1은 상기 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0524] R_{1a} 및 R_{1b}는 상기 단락 (21) 내지 (24) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0525] X_1 및 X_2는 상기 단락 (29) 내지 (34) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0526] X_3은 상기 단락 (35) 내지 (40) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0527] R_o는 상기 단락 (41) 내지 (48) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0528] R_2는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 및

[0529] R_3은 단락 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0530] 구조식 Ie의 화합물의 또 다른 구현예에서,

[0531] HET는 상기 단락 (7)에 정의된 바와 같고;

[0532] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

[0533] R_{1a} 및 R_{1b}는 상기 단락 (24)에 정의된 바와 같고;

[0534] X_1 및 X_2는 상기 단락 (34)에 정의된 바와 같고;

[0535] X_3은 상기 단락 (40)에 정의된 바와 같고;

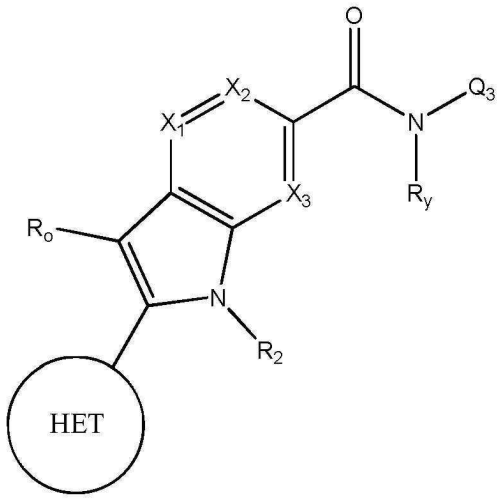
[0536] R_o는 할로, 특히 클로로이고;

[0537] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고; 및

[0538] R_3은 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0539] 본 발명의 화합물의 특정 그룹에서, 화합물은 하기 도시된 구조식 If(화학식 I의 하위-정의) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[0540] [구조식 If]



[0541]

[0542] 이때, HET, X_1, X_2, X_3, R_2, R_o, Q_3 및 R_y는 각각 본 명세서에서 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0543] 구조식 If의 화합물의 일 구현예에서,

[0544] HET는 상기 단락 (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0545] R_1은 상기 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0546] R_{1a} 및 R_{1b}는 상기 단락 (21) 내지 (24) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0547] X_1 및 X_2는 상기 단락 (29) 내지 (34) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0548] X_3은 상기 단락 (35) 내지 (40) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0549] R_o는 상기 단락 (41) 내지 (48) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0550] R_2는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0551] R_y는 상기 단락 (54) 내지 (63) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 및

[0552] Q_3은 단락 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0553] 구조식 If의 화합물의 또 다른 구현예에서,

[0554] HET는 상기 단락 (7)에 정의된 바와 같고;

[0555] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

[0556] R_{1a} 및 R_{1b}는 상기 단락 (24)에 정의된 바와 같고;

[0557] X_1 및 X_2는 상기 단락 (34)에 정의된 바와 같고;

[0558] X_3은 상기 단락 (40)에 정의된 바와 같고;

[0559] R_o는 할로, 특히 클로로이고;

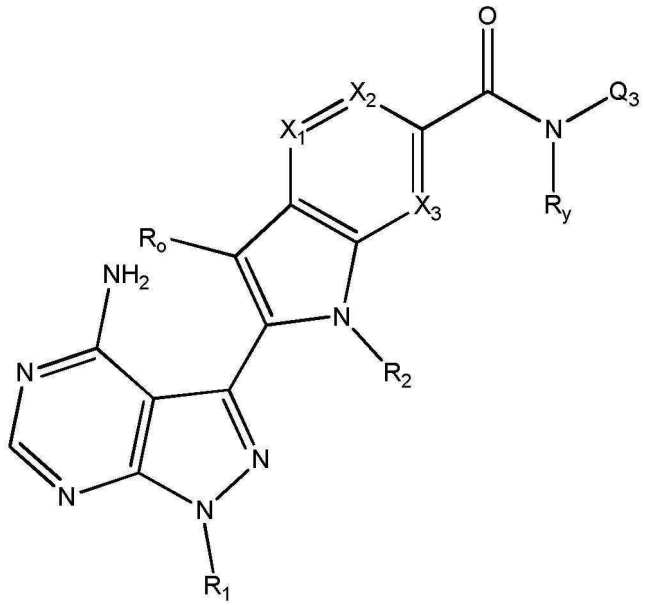
[0560] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고;

[0561] R_y는 수소이고; 및

[0562] Q_3은 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0563] 본 발명의 화합물의 특정 그룹에서, 화합물은 하기 도시된 구조식 Ig(화학식 I의 하위-정의) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 및/또는 용매화물을 갖는다:

[0564] [구조식 Ig]



[0565]

[0566] 이때, X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_o, Q_3 및 R_y는 각각 본 명세서에서 정의된 의미 중 임의의 하나를 갖는다.

[0567] 구조식 Ig의 화합물의 일 구현예에서,

[0568] R_1은 상기 단락 (8) 내지 (20) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0569] X_1 및 X_2는 상기 단락 (29) 내지 (34) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0570] X_3은 상기 단락 (35) 내지 (40) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0571] R_o는 상기 단락 (41) 내지 (48) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0572] R_2는 상기 단락 (49) 내지 (53) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고;

[0573] R_y는 상기 단락 (54) 내지 (63) 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 및

[0574] Q_3은 단락 (54) 내지 (68) 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0575] 구조식 Ig의 화합물의 또 다른 구현예에서,

[0576] R_1은 상기 단락 (20)에 정의된 바와 같고;

[0577] X_1 및 X_2는 상기 단락 (34)에 정의된 바와 같고;

[0578] X_3은 상기 단락 (40)에 정의된 바와 같고;

[0579] R_o는 할로, 특히 클로로이고;

[0580] R_2는 상기 단락 (53)에 정의된 바와 같고;

[0581] R_y는 수소이고; 및

[0582] Q_3은 단락 (68)에 정의된 바와 같다.

[0583] 본 발명의 특정 화합물은 본원에서 예시된 임의의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물,

및 특히 하기 중 어느 하나를 포함한다:

[0584] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0585] 2-(4-아미노-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0586] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드; 또는

[0587] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드.

[0588] 본 발명의 추가의 특정 화합물은 본원에서 예시된 임의의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 특히 하기 중 어느 하나를 포함한다:

[0589] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0590] 2-(4-아미노-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0591] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0592] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0593] 2-(4-아미노-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0594] 2-(4-아미노-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0595] 2-(4-아미노-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0596] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-브로모-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드; 또는

[0597] 2-(8-아미노-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드.

[0598] 본 발명의 추가의 특정 화합물은 본원에 예시된 임의의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 특히 하기 중 어느 하나를 포함한다:

[0599] 2-(4-아미노-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0600] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0601] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-(1-메틸피라졸-3-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0602] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0603] 2-(4-아미노-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0604] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-브로모-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0605] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(2-메톡시에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0606] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0607] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0608] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(3-모르폴리노프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0609] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메톡시-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0610] [2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-일]-피롤리딘-1-일-메탄온;

[0611] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N,N-디메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0612] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0613] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(3-메톡시프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0614] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(2-하이드록시에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0615] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[2-(2-모르폴리노에톡시)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0616] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0617] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0618] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[3-(1-피페리딜)프로필]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0619] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(3-이소프로폭시프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0620] 2-[4-아미노-1-(2-하이드록시에틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0621] 2-[4-아미노-1-(3-메톡시프로필)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0622] 2-[4-아미노-1-(1-메틸설포닐-4-피페리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0623] 2-(4-아미노-1-메틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0624] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0625] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0626] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0627] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0628] 2-[4-아미노-1-(2-아미노에틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0629] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0630] 2-{4-아미노-1-사이클로부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0631] 2-{4-아미노-1-사이클로헥실-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0632] 2-{4-아미노-1-사이클로펜틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0633] 2-(4-아미노-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0634] 2-(8-아미노-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0635] 2-(8-아미노-3-이소프로필-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0636] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-3H-벤즈이미다졸-5-카복사미드;

[0637] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0638] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0639] 2-(4-아미노-1-사이클로헥실-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0640] 2-(4-아미노-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0641] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실산;

[0642] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-(옥산-4-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0643] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-(프로판-2-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0644] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-에틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0645] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0646] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-페닐-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0647] 2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0648] 2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0649] 2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-3-브로모-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0650] 2-{4-아미노티에노[2,3-d]피리미딘-5-일}-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0651] 2-{4-아미노티에노[2,3-d]피리미딘-5-일}-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0652] 2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0653] 2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0654] 2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)이미다조[4,3-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0655] 2-[4-아미노-7-클로로-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0656] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-메틸-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복사미드;

[0657] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N-메틸-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복사미드;

[0658] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인돌-6-카복실산;

[0659] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-5-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0660] N-(2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-1*H*-인돌-6-일)아세타미드;

[0661] 1-(2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-1*H*-인돌-6-일)프로판-1-온;

[0662] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N,1-디메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0663] 2-(4-아미노-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0664] 3-[3-클로로-6-(1,3,4-티아다이아졸-2-일)-1*H*-인돌-2-일]-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0665] 3-(3-클로로-6-옥사졸-2-일-1*H*-인돌-2-일)-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민;

[0666] 1-이소프로필-3-[6-(1,3,4-티아다이아졸-2-일)-1*H*-인돌-2-일]피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민; 또는

[0667] 1-이소프로필-3-(6-옥사졸-2-일-1*H*-인돌-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민.

[0668] 본 발명의 추가의 특정 화합물은 본원에서 예시된 임의의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 특히 하기 중 어느 하나를 포함한다:

[0669] 2-(4-아미노-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0670] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-브로모-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0671] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(2-메톡시에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0672] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0673] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0674] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(3-모르폴리노프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0675] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메톡시-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0676] [2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-일]-피롤리딘-1-일-메탄온;

[0677] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N,N-디메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0678] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0679] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(3-메톡시프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0680] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(2-하이드록시에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0681] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[2-(2-모르폴리노에톡시)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0682] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0683] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[3-(디메틸아미노)프로필]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0684] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[3-(1-피페리딜)프로필]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0685] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-(3-이소프로폭시프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0686] 2-[4-아미노-1-(2-하이드록시에틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0687] 2-[4-아미노-1-(3-메톡시프로필)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0688] 2-[4-아미노-1-(1-메틸설포닐-4-피페리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0689] 2-(4-아미노-1-메틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0690] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0691] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0692] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0693] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0694] 2-[4-아미노-1-(2-아미노에틸)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0695] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0696] 2-{4-아미노-1-사이클로부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0697] 2-(8-아미노-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0698] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-플루오로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0699] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0700] 2-(4-아미노-1-사이클로헥실-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0701] 2-(4-아미노-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0702] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실산;

[0703] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-(옥산-4-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0704] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-(프로판-2-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0705] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-에틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0706] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0707] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-페닐-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0708] 2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0709] 2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-3-브로모-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0710] 2-{4-아미노티에노[2,3-d]피리미딘-5-일}-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0711] 2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0712] 2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)이미다조[4,3-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0713] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-메틸-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복사미드;

[0714] 1-(2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-1*H*-인돌-6-일)프로판-1-온;

[0715] 2-(4-아미노-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0716] 3-[3-클로로-6-(1,3,4-티아다이아졸-2-일)-1*H*-인돌-2-일]-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민; 또는

[0717] 3-(3-클로로-6-옥사졸-2-일-1*H*-인돌-2-일)-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민.

[0718] 본 발명의 추가의 특정 화합물은 본원에서 예시된 임의의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 특히 하기 중 어느 하나를 포함한다:

[0719] 2-(4-아미노-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0720] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0721] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-(1-메틸피라졸-3-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0722] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0723] 2-{4-아미노-1-사이클로헥실-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0724] 2-{4-아미노-1-사이클로펜틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0725] 2-(4-아미노-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0726] 2-(8-아미노-3-이소프로필-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0727] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-3H-벤즈이미다졸-5-카복사미드;

[0728] 2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0729] 2-{4-아미노티에노[2,3-d]피리미딘-5-일}-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0730] 2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0731] 2-[4-아미노-7-클로로-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0732] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N-메틸-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복사미드;

[0733] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인돌-6-카복실산;

[0734] 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-5-클로로-N-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0735] N-(2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-1*H*-인돌-6-일)아세타미드;

[0736] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N,1-디메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드;

[0737] 1-이소프로필-3-[6-(1,3,4-티아다이아졸-2-일)-1*H*-인돌-2-일]피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민; 또는

[0738] 1-이소프로필-3-(6-옥사졸-2-일-1*H*-인돌-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민.

[0739] 화학식 I, 및 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물을 구성하는 다양한 작용기 및 치환체는 전형적으로 화학식 I의 화합물의 분자량이 1000을 초과하지 않도록 선택된다. 보다 통상적으로는, 상기 화합물의 분자량은 900 미만, 예컨대 800 미만, 또는 750 미만, 또는 700 미만, 또는 650 미만일 것이다. 보다 바람직하게는, 분자량은 600 미만, 예컨대 550 이하이다.

[0740] 본 발명의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 염은, 예컨대 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산-부가 염, 예를들어, 예컨대 무기 또는 유기 산, 예컨대, 염산, 브롬화수소, 황산, 인산, 트라이플루오로아세트산, 포름산, 시트르산, 메탄 설포네이트 또는 말레산과의 산-부가 염이다. 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 염은, 알칼리 금속 염, 예컨대 소듐 또는 포타슘 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 약학적으로 허용되는 양이온을 생성하는 유기 염기, 예컨대 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 피페리딘, 모폴린 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민과의 염이다.

[0741] 동일한 분자식을 갖지만 이의 원자의 결합의 특성 또는 순서, 또는 공간에서 이의 원자의 배열이 다른 화합물은 "이성질체"라고 지칭한다. 공간에서 이의 원자의 배열이 다른 이성질체를 "입체이성질체"라고 한다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 "부분입체이성질체"라고 하고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상 입체이성질체를 "거울상 이성질체"라고 한다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 이는 예컨대 4개의 상이한 기에 결합하며 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대적 배열(configuration)에 의해 특징지어질 수 있으며, Cahn 및 Prelog의 R-및 S-시퀀싱 규칙에 의해 기술되거나, 분자가 우회전성 또는 좌회전성(즉, 각각(+) 또는 (-)-이성질체와 같이)과 같이 편광된 빛의 면을 회전시키는 방식으로 기술된다. 키랄 화합물은 개별적인 거울상 이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세미 혼합물"이라고 한다.

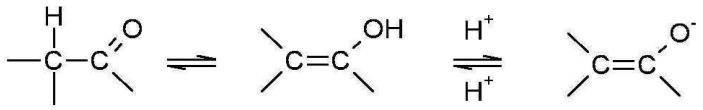
[0742] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다; 이러한 화합물은 따라서 개별적인 (R)- 또는 (S)-입체이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 생산될 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명칭은 개별적인 거울상 이성질체 및 이의 혼합물, 이의 라세미체 또는 다른것들 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리에 대한 방법이 당업계에 잘-공지되어 있으며(문헌[Chapter 4 of "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001]의 논의 참조), 예컨대, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 또는 라세미 형태의 분해에 의한 것이다. 본 발명의 일부 화합물은 기하 이성질체 중심(E- 및 Z-이성질체)을 가질 수 있다. 본 발명은 항증식 활성을 갖는 모든 광학, 부분입체이성질체, 및 기하 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0743] 본 발명은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함한다. 예컨대, H는 ^{1}H, ^{2}H(D), 및 ^{3}H(T)를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는 ^{12}C, ^{13}C, 및 ^{14}C를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함하여 임의의 동위원소 형태일 수 있다.

[0744] 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 특정 화합물은 용매화 및 비용매화된 형태, 예컨대 수화된 형태로 존재할 수 있음이 또한 이해되어야 한다. 본 발명은 항증식 활성을 갖는 모든 이와 같은 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0745] 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 특정 화합물은 다형성을 나타낼 수 있고, 본 발명은 항증식 활성을 갖는 이와 같은 모든 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0746] 화학식 I 및 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화학식 I alc 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물에 대한 언급은 모든 이러한 형태를 포함한다. 의심을 피하기 위해, 화합물이 다수의 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있는 경우, 그리고 단 하나가 특이적으로 기술되거나 도시된 경우, 모든 다른 것들은 그럼에도 불구하고 화학식 I 및 하위 구조식 Ia 내지 Ig에 포함된다. 호변이성질체 형태의 예는 케토-, 에놀- 및 에놀레이트-형태, 예컨대 다음의 호변이성 쌍을 포함한다: 케토/에놀(아래 도시됨), 이민/엔아민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 테오케톤/엔에티올, 및 니트로/아시-니트로.



케토 에놀 에놀레이트

[0747]

[0748] 아민 작용을 함유하는 화학식 I 및 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물은 또한 N-옥시드를 형성할 수 있다. 본원에서 아민 작용을 함유하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물에 대한 지칭은 또한 N-옥시드를 포함한다. 화합물이 일부 아민 작용을 함유하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 산화되어 N-옥시드를 형성할 수 있다. N-옥시드의 특정 예는 *3차* 아민의 N-옥시드 또는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자이다. N-옥시드는 상응하는 아민을 산화제, 예컨대 과산화수소 또는 과-산(예컨대, 퍼옥시카복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있고, 예컨대 문헌 [*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages]을 참조하라. 보다 특히, N-옥시드는 예컨대 불활성 용매, 예컨대 다이클로로메탄 중에서 아민 화합물을 m-클로로퍼옥시 벤조산(mCPBA)으로 반응시키는 문헌 [L. W. Deady(*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514)]의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0749] 화학식 I 및 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물은 인간 또는 동물의 체내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 방출하는 전구-약물 형태로 투여될 수 있다. 전구-약물은 본 발명의 화합물의 물리적 특성 및/또는 약물동태학적 특성을 변경시키기 위해 사용될 수 있다. 전구-약물은 본 발명의 화합물이 특성-변형 기가 부착될 수 있는 적절한 기 또는 치환체를 함유하는 경우 형성될 수 있다. 전구-약물의 예는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물에서 카복시 기 또는 하이드록시 기에서 형성될 수 있는 생체 내에서 절단가능한 에스터 유도체, 및 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 카복시 기 또는 아미노 기에서 형성될 수 있는 생체 내에서 절단가능한 아미드 유도체를 포함한다.

[0750] 따라서, 본 발명은 유기 합성에 의해 제조가능한 경우, 및 인간 또는 동물의 체내에서 이의 전구-약물의 절단에 의해 제조가능한 경우, 본원에서 앞서 정의된 바와 같은 화학식 I 및 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 유기 합성 방법에 의해 생산된 화학식 I 및 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물, 및 또한 인간 또는 동물의 체내에서 전구 화합물의 대사에 의해 생산되는 화합물을 포함하며, 즉, 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물은 합성적으로-생산되는 화합물 또는 대사적으로 생산되는 화합물일 수 있다.

[0751] 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은 바람직하지 않은 약리학적 활성이 없고 과도한 독성이 없는, 인간 또는 동물의 체내에 투여하기에 적절한 것으로 합리적인 의학적 판단에 기초한 것이다.

[0752] 다양한 형태의 전구-약물이 예컨대 다음의 문헌에 기술되어 있다:-

[0753] a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

[0754] b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0755] c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

[0756] d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

[0757] e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

[0758] f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

[0759] g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume

14; and

[0760] h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[0761] 카복시 기를 갖는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은, 예컨대 *생체 내에서* 절단가능한 이의 에스터이다. 카복시 기를 함유하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 *생체 내에서* 절단가능한 에스터는, 예컨대 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모(parent) 산을 생성하는 약학적으로 허용되는 에스터이다. 카복시에 대한 적절한 약학적으로 허용되는 에스터는 C_{1-6}알킬 에스터 예컨대 메틸, 에틸 및 *tert*-부틸, C_{1-6}알콕시메틸 에스터 예컨대 메톡시메틸 에스터, C_{1-6}알카노일옥시메틸 에스터 예컨대 피발로일옥시메틸 에스터, 3-프탈리딜 에스터, C_{3-8}사이클로알킬카보닐옥시-C_{1-6}알킬 에스터 예컨대 사이클로펜틸카보닐옥시메틸 및 1-사이클로헥실카보닐옥시에틸 에스터, 2-옥소-1,3-다이옥솔레닐메틸 에스터 예컨대 5-메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔렌-4-일메틸 에스터 및 C_{1-6}알콕시카보닐옥시-C_{1-6}알킬 에스터 예컨대 메톡시카보닐옥시메틸 및 1-메톡시카보닐옥시에틸 에스터를 포함한다.

[0762] 하이드록시 기를 포함하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은, 예컨대 *생체 내에서* 절단가능한 이의 에스터 또는 에터이다. 하이드록시 기를 함유하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 *생체 내에서* 절단가능한 에스터 또는 에터는, 예컨대 인간 또는 동물의 체내에서 절단되어 모 하이드록시 화합물을 생성하는 약학적으로 허용되는 에스터 또는 에터이다. 하이드록시 기에 대한 적절한 약학적으로 허용되는 에스터 형성 기는, 무기 에스터, 예컨대 포스페이트 에스터(포스포아미드 사이클 에스터 포함)를 포함한다. 하이드록시 기에 대한 추가의 적절한 약학적으로 허용되는 에스터 형성 기는 C_{1-10}알카노일 기 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기, C_{1-10}알콕시카보닐 기 예컨대 에톡시카보닐, *N*,*N*-$(C_{1-6})_2$카바모일, 2-다이알킬아미노아세틸 및 2-카복시아세틸 기를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, *N*-알킬아미노메틸, *N*,*N*-다이알킬아미노메틸, 모폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_{1-4}알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다. 하이드록시 기에 대한 적절한 약학적으로 허용되는 에터 형성 기는 α-아실옥시알킬 기 예컨대 아세톡시메틸 및 피발로일옥시메틸 기를 포함한다.

[0763] 카복시 기를 포함하는 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은, 예컨대 *생체 내에서* 절단가능한 이의 아미드, 예컨대, 아민 예컨대 암모니아, C_{1-4}알킬아민 예컨대 메틸아민, $(C_{1-4}$알킬$)_2$아민 예컨대 다이메틸아민, *N*-에틸-*N*-메틸아민 또는 다이에틸아민, C_{1-4}알콕시-C_{2-4}알킬아민 예컨대 2-메톡시에틸아민, 페닐-C_{1-4}알킬아민 예컨대 벤질아민 및 아미노산 예컨대 글리신 또는 이의 에스터로 형성된 아미드이다.

[0764] 아미노 기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 전구-약물은, 예컨대 *생체 내에서* 절단가능한 이의 아미드 유도체이다. 아미노 기로부터의 적절한 약학적으로 허용되는 아미드는 예컨대 C_{1-10}알카노일 기 예컨대 아세틸, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸 기로 형성된 아미드를 포함한다. 페닐아세틸 및 벤조일 기 상의 고리 치환체의 예는 아미노메틸, *N*-알킬아미노메틸, *N*,*N*-다이알킬아미노메틸, 모폴리노메틸, 피페라진-1-일메틸 및 4-(C_{1-4}알킬)피페라진-1-일메틸을 포함한다.

[0765] 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 *생체 내* 효능은 화학식 I또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물을 투여한 후 인간 또는 동물의 체내에서 형성되는 하나 이상의 대사물질에 의해 부분적으로 작용될 수 있다. 전술한 바와 같이, 화학식 I 또는 하위 구조식 Ia 내지 Ig의 화합물의 생체 내 효능은 또한 전구 화합물(전구-약물)의 대사에 의해 작용될 수 있다.

[0766] 본 발명은 선택적인, 바람직한 또는 적절한 형태에 의해 또는 특정 구현예의 관점에서 다른 방식으로 본원에 정의된 바와 같은 임의의 화합물 또는 화합물의 특정 기에 관한 것이지만, 본 발명은 또한 상기 선택적인, 바람직한 또는 적절한 형태 또는 특정 구현예를 특이적으로 제외한 임의의 화합물 또는 화합물의 특정 기에 관한 것일 수 있다.

[0767] 적절하게는, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 생물학적 활성을 갖지 않는 임의의 개별적인 화합물을 제외한다.

[0768] **합성**

[0769] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 임의의 적절한 기법으로 제조될 수 있다. 이러한 화합물의 특정 제조 방법이 첨부의 실시예에 추가로 기술되어 있다.

[0770] 본원에 기술된 합성 방법 및 출발 물질을 제조하는데 사용된 임의의 언급된 합성 방법에 대한 기술에서, 용매, 반응 대기, 반응 온도, 실험 지속 기간 및 후처리 방법을 포함하여 모든 제안된 반응 조건은 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0771] 유기 합성 분야의 당업자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 사용되는 시약 및 반응 조건과 호환가능해야 한다는 것을 이해할 것이다.

[0772] 본원에서 정의된 방법에서, 본 발명의 화합물의 합성 동안 또는 특정 출발 물질의 합성 동안, 바람직하지 않은 반응을 방지하기 위해 특정 치환 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있음을 이해할 것이다. 숙련된 화학자는 이러한 보호가 요구되는 경우, 그리고 이러한 보호 기가 어떻게 놓이고 나중에 제거될 수 있는 지를 인지할 것이다.

[0773] 보호기의 예는 본 주제에 대한 다양한 일반적인 문헌 중 하나, 예컨대 문헌['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green(출판사: John Wiley & Sons)]을 참조하라. 보호기는 문제의 보호기의 제거에 적절한 문헌에 기술되어 있거나 숙련된 화학자에게 공지된 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있으며, 이러한 방법은 분자 내의 다른 곳에서 기를 최소한으로 방해하며 보호기를 제거하도록 선택된다.

[0774] 따라서, 반응물이 예컨대 기 예컨대 아미노, 카복시 또는 하이드록시를 포함하는 경우, 본원에 언급된 반응물 중 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0775] 예시로서, 아미노 또는 알킬아미노 기에 대한 적절한 보호기는, 예컨대 아실 기, 예컨대 알카노일 기, 예컨대 아세틸, 알콕시카보닐 기, 예컨대 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 또는 *t*-부톡시카보닐 기, 아릴메톡시카보닐 기, 예컨대 벤질옥시카보닐, 또는 아로일 기, 예컨대 벤조일이다. 위의 보호기에 대한 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필수적으로 다르다. 따라서, 예컨대 아실 기 예컨대 알카노일 또는 알콕시카보닐 기 또는 아로일 기는 예컨대 적절한 염기 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 리튬 또는 소듐 하이드록시드로 가수분해하여 제거될 수 있다. 다르게는, 아실 기, 예컨대 *tert*-부톡시카보닐 기는 예컨대 적절한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 트라이플루오로아세트산으로 처리함으로써 제거될 수 있고, 아릴메톡시카보닐 기 예컨대 벤질옥시카보닐 기는 예컨대 촉매 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화에 의해 또는 루이스 산 예컨대 보론 트리스(트라이플루오로아세테이트)의 처리에 의해 제거될 수 있다. 1차 아미노 기의 적절한 다른 보호기는, 예컨대 알킬아민, 예컨대 다이메틸아미노프로필 아민, 또는 하이드라진으로 처리하여 제거될 수 있는 프탈로일 기이다.

[0776] 하이드록시 기의 적절한 보호기는, 예컨대 아실 기, 예컨대 알카노일 기 예컨대 아세틸, 아로일 기, 예컨대 벤조일, 또는 아릴메틸 기, 예컨대 벤질이다. 위의 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 따라서, 예컨대 아실 기 예컨대 알카노일 또는 아로일 기는 예컨대 적절한 염기 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 리튬, 소듐 하이드록시드 또는 암모니아로 가수분해하여 제거될 수 있다. 다르게는, 아릴메틸 기 예컨대 벤질 기는 예컨대 촉매 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화함으로서 제거될 수 있다.

[0777] 카복시 기에 대한 적절한 보호기는 예컨대 에스터화 기, 예컨대, 예를 들어 염기 예컨대 소듐 하이드록시드로 가수분해하여 제거될 수 있는 메틸 또는 에틸 기, 또는 예컨대, 예를 들어 산, 예컨대 유기 산, 예컨대 트라이플루오로아세트산으로 처리하여 제거될 수 있는 *t*-부틸 기, 또는 예컨대, 예를 들어 촉매, 예컨대 탄소-상-팔라듐 상에서 수소화하여 제거될 수 있는 벤질 기이다.

[0778] 수지가 또한 보호기로 사용될 수 있다.

[0779] 화학식 I의 화합물의 합성에 사용되는 방법은 HET, R_1, R_{1a}, R_{1b}, W, X_1, X_2, X_3, X_4, R_2 및 R_3의 성질 및 이와 관련된 임의의 치환기에 따라 달라질 것이다. 이들의 제조를 위한 적절한 방법이 첨부의 실시예에 추가로 기술되어 있다.

[0780] 화학식 I의 화합물이 본원에 정의된 임의의 방법에 의해 합성되고 나면, 이러한 방법은 이어서 다음의 추가의 단계를 더 포함할 수 있다:

[0781] (i) 존재하는 임의의 보호기를 제거하는 단계;

[0782] (ii) 화학식 I의 화합물을 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환하는 단계;

[0783] (iii) 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 형성하는 단계; 및/또는

[0784] (iv) 이의 전구 약물을 형성하는 단계.

[0785] 위의 단계 (ii)의 예는 화학식 I의 화합물이 합성되고 이어서 HET, R_1, R_{1a}, R_{1b}, W, X_1, X_2, X_3, X_4, R_2 및 R_3의 하나 이상의 기가 추가로 반응되어 기의 특성을 변화시켜 대안적인 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있는 경우이다. 예컨대, 이러한 화합물은 반응하여 임의의 R 기를 수소 이외의 치환 기로 전환될 수 있다.

[0786] 생성된 화학식 I의 화합물은 분리되어 당업계에 널리 공지된 기법을 사용하여 정제될 수 있다.

[0787] **생물학적 활성**

[0788] 본원의 실시예 부분에 기술된 생물학적 검정을 사용하여 본 발명의 화합물의 약리학적 효과를 측정할 수 있다.

[0789] 예상되는 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 약리학적 특성이 구조적 변화에 따라 다양하지만, 본 발명의 화합물은 실시예 부분에 기재된 RET 분석에서 활성인 것으로 밝혀졌다.

[0790] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 실시예 부분에 기재된 RET 분석에서 1 μM 이하의 IC_{50}을 나타내며, 본 발명의 바람직한 화합물은 200 nM 이하의 IC_{50}을 나타내고, 본 발명의 가장 바람직한 화합물은 50 nM 이하의 IC_{50}을 나타낸다.

[0791] 적절하게는, 본원 실시예 부분에 제시된 RET 및 KDR 분석에서 측정된 KDR 활성에 대한 RET 활성의 비율은 5 초과, 보다 적절하게는 10 초과, 더욱 적절하게는 25 초과, 가장 적절하게는, 100 초과이다 .

[0792] 본원의 실시예 부분에 기술된 RET^{V804M} 효소 검정에서, 화학식 I의 화합물은 1μM 미만의 활성을 적절하게 갖고, 바람직한 화합물은 100nM 이하의 활성을 나타내며, 본 발명의 가장 바람직한 화합물은 50 nM 이하의 IC_{50}을 나타낸다.

[0793] 본원의 실시예 부분에 기술된 RET 세포 검정에서, 화학식 I의 화합물은 적절하게는, 1μM 미만의 활성을 가지며, 바람직한 화합물은 250nM 이하의 활성을 나타내며, 본 발명의 가장 바람직한 화합물은 100 nM 이하의 IC_{50}을 나타낸다.

[0794] 본원의 실시예 부분에 기술된 RET^{V804M} 세포 검정에서, 화학식 I의 화합물은 적절하게는 1μM 미만의 활성을 갖고, 바람직한 화합물은 500nM 이하의 활성을 나타내며, 보다 바람직한 화합물은 100 nM 이하의 활성을 나타내고, 본 발명의 가장 바람직한 화합물은 50 nM 이하의 IC_{50}을 나타낸다.

[0795] 하기 화합물을 시험하였으나 하기 실시예 부분에 기재된 분석에서 원하는 활성을 나타내지 않았다:

[0796] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-N-메틸-1*H*-인돌-5-카복사미드;

[0797] 2-{4-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-사이클로헥실-1H-인돌-6-카복사미드;

[0798] 2-(4-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-인돌-6-카복사미드.

[0799] **약학적 조성물**

[0800] 본 발명의 추가 양상에 따르면, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께, 본원에서 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0801] 본 발명의 조성물은 경구용에 적절한 형태(예컨대, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르제), 국소용에 적절한 형태(예컨대, 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입(inhalation)에 의한 투여에 적절한 형태(예컨대, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸), 흡기(insufflation)에 적절한 형태(예컨대, 미분된 분말) 또는 비경구적 투여에 적절한 형태(예컨대, 정맥, 피하, 근육내, 복강내 또는 근육내 투여를 위한 멸균된 수성 또는 유성 용액, 또는 직장 투여를 위한 좌약)일 수 있다.

[0802] 본 발명의 조성물은 당업계에 널리 공지된 전통적인 약학 부형제를 사용하여 전통적인 방법에 의해 수득될수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은, 예컨대 하나 이상의 착색제, 감미제, 풍미제 및/또는 보존제를 함유

할 수 있다.

[0803] 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 증식성 질환의 치료 또는 예방에 충분한 양, 이의 진행을 늦추고/늦추거나 이러한 질환과 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.

[0804] 단일 투여 형태를 생성하기 위한 하나 이상의 부형제와 조합된 활성 성분의 양은 치료되는 개인 및 특정 투여 경로에 따라 필수적으로 달라질 것이다. 예컨대, 인간에 경구투여하기 위해 의도된 제형은 일반적으로 총 조성물의 약 5 내지 약 98 중량%로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 함께 배합된 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성제(보다 적절하게는 0.5 내지 100 mg, 예컨대, 1 내지 30 mg)를 함유할 것이다.

[0805] 화학식 I의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 투여량의 크기는 널리 알려진 의학적 원리에 따라 상태의 성질 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 자연적으로 달라질 것이다.

[0806] 치료적 또는 예방적 목적을 위해 본 발명의 화합물을 사용하는 경우, 분할된 투여량이 요구되는 경우 예컨대 0.1 mg/kg 내지 75 mg/kg 체중의 범위의 일일 투여량이 수용되도록 일반적으로 투여될 것이다. 비경구적 경로가 사용되는 경우 일반적으로 보다 낮은 투여량이 투여될 것이다. 따라서, 예컨대 정맥 내 또는 복강 내 투여에서, 예컨대 0.1 mg/kg 내지 30 mg/kg 체중의 범위의 투여량이 일반적으로 사용될 것이다. 유사하게, 흡입에 의한 투여에서, 예컨대 0.05 mg/kg 내지 25 mg/kg 체중의 범위의 투여량이 사용될 것이다. 경구 투여는 특히 정제 형태가 또한 적절할 수 있다. 전형적으로, 단위 투여량 형태는 약 0.5 mg 내지 0.5 g의 본 발명의 화합물을 함유할 것이다.

[0807] 치료적 용도 및 적용

[0808] 본 발명은 RET 또는 이의 돌연변이 형태(예컨대, RET^{V804M})의 억제제로서 기능하는 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명의 화합물은 KDR에 비해 RET 또는 이의 돌연변이 형태(예컨대, RET^{V804M})에 대한 개선된 선택성을 나타낸다(즉, 이들은 RET의 강력한 억제제 및 KDR의 좋지못한 억제제이다).

[0809] 따라서, 본 발명은 *시험관내* 또는 *생체내에서* RET 키나아제 효소 활성 또는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})를 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에 정의된 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0810] 또한, 본 발명은 *시험관내* 또는 *생체내에서* KDR 효소 활성보다 RET 키나아제 효소 활성 또는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})를 우세하게 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에 정의된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0811] 또한, 본 발명은 RET 키나아제 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료가 필요한 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자에 본원에 정의된 바와 같은 유효량의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0812] 본 발명은 *시험관내* 또는 *생체내에서* 세포 증식을 억제하는 방법으로서, 세포를 본원에서 정의된 바와 같은 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0813] 본 발명은 증식성 장애의 치료가 필요한 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 환자에 본원에 정의된 바와 같은 유효량의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0814] 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 환자에게 치료적 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.

[0815] 본 발명은 치료에 사용하기 위한, 본원에서 정의된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0816] 본 발명은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0817] 본 발명은, 암의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화

물 또는 용매화물, 또는 약학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 암은 인간 암이다.

[0818] 본 발명은 RET 키나아제 효소 활성 또는 이의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M}) 억제에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.

[0819] 본 발명은 KDR 효소 활성에 대한 RET 키나아제 효소 활성 또는 그의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})의 선택적 억제에 사용하기 위한, 본원에서 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.

[0820] 본 발명은 RET 키나아제 활성과 관련된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0821] 본 발명은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0822] 본 발명은 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다. 적절하게는, 약제는 인간 암의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0823] 본 발명은 RET 키나아제 효소 활성 또는 그의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})를 우세하게 억제하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0824] 본 발명은 KDR 효소 활성에 대한 RET 키나아제 효소 활성 또는 그의 돌연변이 형태(예를 들어, RET^{V804M})를 우세하게 억제하기 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0825] 본 발명은 RET 키나아제 활성이 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 본원에 정의된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0826] 용어 "증식성 장애"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 시험관내 또는 생체 내에서의 신생 또는 증식성 발육과 같은 바람직하지 않은 과량 또는 비정상 세포의 원치 않거나 제어되지 않은 세포 증식과 관련 있다. 증식성 질환의 예는 비제한적으로 악성 신생물 및 종양, 암, 백혈병, 건선, 골 질환, 섬유성 증식 질환(예컨대, 결합 조직), 및 죽상동맥경화증을 비롯하여, 전암성(pre-malignant) 및 악성 세포 증식을 포함한다. 폐, 대장, 유방, 난소, 전립선, 간, 췌장, 뇌 및 피부를 비롯하여 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다.

[0827] 본 발명의 화합물의 항-증식 효과는 (RET 키나아제 효소 활성의 억제 및/또는 KDR 효소 활성에 대한 RET 키나아제 효소 활성의 우세한 억제로 인하여) 인간 암의 치료에 특히 적용될 수 있다.

[0828] 항암 효과는 비제한적으로 세포 증식 조절, 신생혈관 형성(새로운 혈관 형성) 억제, 전이(종양의 이의 기원으로부터 확산) 억제, 침투(이웃의 정상 구조 내로의 종양 세포의 확산) 억제, 또는 세포사멸(프로그램화된 세포 사멸) 촉진을 포함하여 하나 이상의 메커니즘을 통해 발생할 수 있다.

[0829] 본 발명의 특정 구현예에서, 치료되는 증식성 질환은 암, 예를 들어 갑상선 수질 암(MTC) 또는 비-소세포 폐암(NSCLC)이다.

[0830] **투여 경로**

[0831] 본 발명의 화합물 또는 이러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 전신적/말초적 또는 국소적(즉, 원하는 작용 부위)의 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상에 투여될 수 있다.

[0832] 투여 경로는, 비제한적으로 경구(예컨대, 섭취에 의해); 협측; 설하; 경피(예컨대, 패치, 플라스터 등 포함); 경점막(예컨대, 패치, 플라스터 등 포함); 비내(예컨대 비강 분무에 의해); 안내(예컨대, 점안에 의해); 폐(예컨대, 예를 들어 입 또는 코를 통해 예컨대 에어로졸을 통한 흡입 또는 흡기 치료의 사용에 의해); 직장(예컨대, 좌약 또는 관장에 의해; 질(예컨대, 페서리(pessary)에 의해); 비경구, 예컨대 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 관절내, 심장내, 척추강내, 척수내, 피막내(intracapsular), 피막하, 안와내, 복강내, 기관내(intratracheal), 피하, 관절내, 지주막하, 및 흉골내; 예컨대 피하 또는 근육내 투여로 데포 또는 저장조(reservoir)의 이식에 의한 것을 포함한다.

[0833] **병용 치료**

[0834] 앞서 정의된 항증식 치료는 단독 요법으로 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학 요법을 포함할 수 있다. 이러한 화학 요법은 다음 범주의 항-종양제 중 하나 이상을 포함할 수 있다:-

[0835] (i) 의학적 종양학에서 사용되는 바와 같은 다른 항증식/항신생물 약물 및 이들의 조합, 예컨대 알킬화제(예컨대, 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 테모졸아미드 및 니트로소우레아); 대사길항제(예컨대, 젬시타빈 및 엽산 길항제 예컨대 플루오로피리미딘 유사 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 랄티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 및 히드록시우레아); 항종양 항생제(예컨대 안트라사이클린 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항세포분열제(예컨대 빈카 알칼로이드 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드 예컨대 탁솔 및 탁소티어 및 폴로키나아제 억제제); 및 토포아이소머라아제 억제제(예컨대 에피포도필로톡신 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);

[0836] (ii) 세포성장 억제제(cytostatic agent) 예컨대 항에스트로겐(예컨대 타목시펜, 풀베스트란트, 토레미펜, 라록시펜, 드로록시펜 및 요오독시펜), 항안드로겐(예컨대 바이칼루타미드, 플루타미드, 니루타미드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제(예컨대 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스테론(예컨대 메게스트롤 아세테이트), 방향족화효소 억제제(예컨대 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄) 및 피나스테리드와 같은 5α-환원효소 억제제;

[0837] (iii) 항-침습제[예컨대 c-Src 키나아제 패밀리 억제제 예컨대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(AZD0530; 국제 특허 출원 WO 01/94341), N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카복사미드(다사티닙, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) 및 보수티닙(SKI-606), 및 메탈로프로티나제 억제제 예컨대 마리마스타트, 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능 억제제 또는 헤파라나제에 대한 항체];

[0838] (iv) 성장 인자 기능 억제제: 예컨대 이러한 억제제는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예컨대, 항-erbB2 항체인 트라스투주맙 [허셉틴™], 항-EGFR 항체인 파니투무맙, 항-erbB1 항체인 세툭시맙 [에르비툭스, C225] 및 Stern 등(Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29)에 개시되어 있는 임의의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 항체)를 포함하며; 이러한 억제제는 또한 티로신 키나아제 억제제, 예컨대 상피세포 성장인자 패밀리 억제제(예컨대 EGFR 패밀리 티로신 키나아제 억제제 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(제피티닙, ZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(에르로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민(CI 1033), erbB2 티로신 키나아제 억제제 예컨대 라파티닙); 간세포 성장 인자 패밀리 억제제; 인슐린 성장 인자 패밀리 억제제; 혈소판-유래 성장 인자 패밀리 억제제 예컨대 이마티닙 및/또는 닐로티닙(AMN107); 세린/트레오닌 키나아제 억제제(예컨대 Ras/Raf 신호전달 억제제 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 소라페닙(BAY 43-9006), 티피파르닙(R115777) 및 로나파르닙(SCH66336)), MEK 및/또는 AKT 키나아제를 통한 세포 신호전달 억제제, c-kit 억제제, abl 키나아제 억제제, PI3 키나아제 억제제, Plt3 키나아제 억제제, CSF-1R 키나아제 억제제, IGF 수용체(인슐린-유사 성장 인자) 키나아제 억제제; 오로라 키나아제 억제제(예컨대 AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459) 및 사이클린 의존적 키나아제 억제제 예컨대 CDK2 및/또는 CDK4 억제제를 포함한다;

[0839] (v) 혈관 내피세포 성장 인자의 효능을 억제하는 것들과 같은 항신생혈관생성제, [예컨대 항-혈관 내피세포 성장 인자 항체인 베바시주맙(아바스틴™) 및 예컨대, VEGF 수용체 티로신 키나아제 억제제 예컨대 반데타닙(ZD6474), 바탈라닙(PTK787), 수니티닙(SU11248), 악시티닙(AG-013736), 파조파닙(GW 786034) 및 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171; WO 00/47212의 실시예 240), 국제 특허 출원 WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 및 WO 98/13354에 개시된 것들과 같은 화합물 및 다른 메커니즘에 의해 작동하는 화합물(예컨대 리노미드, 인테그린 αv3 기능 억제제 및 안지오스타틴)];

[0840] (vi) 혈관 손상제 예컨대 콤브레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물;

[0841] (vii) 엔도텔린 수용체 길항제, 예컨대 지보텐탄(ZD4054) 또는 아트라센탄;

[0842] (viii) 안티센스 치료, 예컨대 항-ras 안티센스인 ISIS 2503과 같이 위에 열거된 표적에 지시된 것들;

[0843] (ix) 예컨대 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2, GDEPT(유전자-지시된 효소 전구-약물 치료법)과 같은 비정상 유전자를 대체하는 접근법, 예컨대 사이토신 디아미나아제, 티미딘 키나아제 또는 박테리아 니트로리덕타아제 효소를 사용하는 것과 같은 접근법, 및 예컨대 다중-약물 내성 유전자 치료와 같은 화학 요법 또는 방사선 요법에 대한 환자의 관용을 증가시키는 접근법을 포함하는, 유전자 치료 접근법; 및

[0844] (x) 예컨대 사이토카인, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자로 형질감염시키는 것과 같이 환자의 종양 세포의 면역원성을 증가시키기 위한 생체 외 및 생체 내 접근법, T-세포 에너지를 감소시키는 접근법, 사이토카인-형질감염된 수지상세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 사용하는 접근법, 사이토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법 및 항-유전자 항체(anti-idiotypic antibody)를 사용하는 접근법을 포함하는, 면역치료 접근법.

[0845] 특정 구현예에서, 앞서 정의된 항증식 치료는 본 발명의 화합물 이외에 통상적인 수술 또는 방사선 요법 또는 화학요법을 포함할 수 있으며, 상기 화학요법은 프로카르바진, 카르무스틴, 로무스틴, 이리노테칸, 테모졸로미드, 시스플라틴, 카보플라틴, 메토트렉세이트, 에토포시드, 사이클로포스파미드, 이포스파미드 및 빈크리스틴으로부터 선택된 하나 이상의 항-종양 제제를 포함할 수 있다.

[0846] 이러한 결합적 치료는 치료의 개별적 구성 성분을 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 이러한 병용 제품은 본원에 앞서 기술된 투여량 범위 내에서 본 발명의 화합물 및 이의 승인된 투여량 범위 내의 다른 약학적-활성제를 사용한다.

[0847] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 및 또 다른 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암) 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.

[0848] 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물, 및 위에 열거된 임의의 하나의 항-종양제를 포함하는, 암(예컨대, 고형 종양을 포함하는 암)과 같은 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 병용이 제공된다.

[0849] 본 발명의 추가의 양태에서, 위에 열거된 것으로부터 임의적으로 선택된 또 다른 항-종양제와 병용하여 암을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이 제공된다.

[0850] 본원에서, 용어 "병용"이 사용되는 경우, 이는 동시, 개별 또는 순차적 투여를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 하나의 양태에서, "병용"은 동시 투여를 지칭한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, "병용"은 개별 투여를 지칭한다. 본 발명의 추가의 양태에서, "병용"은 순차적 투여를 지칭한다. 투여가 순차 또는 개별적인 경우에, 제2 구성성분의 투여 지연은 병용의 유익한 효과를 잃는 것이어서는 안 된다.

[0851] 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 항-종양제(위에 열거된 것으로부터 임의적으로 선택됨)와 병용하여, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0852] **실시예**

[0853] **약어**

[0854] $B_2(OH)_4$ 테트라하이드록시보레이트

[0855] br s 광역 단일선

[0856] d 이중선

[0857] dd 이중선의 이중선

[0858] $CDCl_3$ 클로로포름

[0859] DMAP 4-(디메틸아미노)피리딘

[0860] DCM 디클로로메탄(염화메틸렌)

[0861] DIPEA *N,N,*-디-이소프로필에틸아민, 휴닉(Hunig) 염기

[0862] DMF *N,N*-디메틸포름아미드

[0863] DMSO 디메틸설폭시드.

[0864] EDCI·HCl 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드

[0865] EtBr 에틸 브로마이드(브로모에탄)

[0866] EtOAc 에틸 아세테이트

[0867] EtOH 에탄올(에틸 알코올)

[0868] Fcc 플래쉬 칼럼 크로마토그래피

[0869] HATU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)

[0870] HCl 염산

[0871] HPLC 고압 액체 크로마토그래피

[0872] Hz 헤르츠

[0873] J 커플링 상수

[0874] K_2CO_3 탄산 칼륨

[0875] KOAc 칼륨 아세테이트

[0876] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광법

[0877] $LiOH.H_2O$ 수산화리튬 일수화물

[0878] m 다중선

[0879] MeOH 메탄올(메틸 알콜)

[0880] $MgSO_4$ 황산 마그네슘

[0881] MHz 메가 헤르츠

[0882] N_2 질소

[0883] $NaHCO_3$ 중탄산 나트륨

[0884] Na_2SO_4 황산나트륨

[0885] NH_4Cl 염화 암모늄

[0886] NMR 핵 자기 공명

[0887] $POCl_3$ 포스포러스 옥시클로라이드

[0888] q 사중선

[0889] s 단일선

[0890] t 삼중선

[0891] THF 테트라하이드로푸란

[0892] XPhos 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0893] XPhos-Pd-G2 클로로(2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페

닐)]팔라듐(II)

[0894] **방법들**

[0895] **일반 실험**

[0896] 플래시 칼럼 크로마토그래피는 예비-충전된 실리카 카트리지를 사용하는 자동화된 크로마토그래피를 지칭한다.

[0897] 일반적으로, 하기 기술된 실험 절차에서, 예비-충전된 실리카 겔 카트리지를 사용하여 플래시 크로마토그래피를 수행하고, Merck 타입 60 F_{254} 실리카 겔로 0.25 mm의 두께로 코팅된 5×10cm 플레이트를 사용하여 박층 크로마토그래피를 수행하였다. 전형적으로, 상업적 공급원으로부터 수득된 제제는 별도의 언급이 없는 한, 더 이상의 정제없이 사용하였다. 무수 용매는 일반적으로 Sigma-Aldrich Chemical Company Ltd. 또는 Fisher Chemicals Ltd.로부터 입수했으며, 추가 건조 없이, 사용되었다. HPLC 급 용매는 Fisher Chemicals Ltd.로부터 대부분 입수하였다.

[0898] ^{1}H NMR 분광학은 다르게 언급되지 않는 한 명시된 용매에서 다양한 분광계를 사용하여 실온에서 수행되었다. 모든 경우에 NMR 데이터는 제안된 구조와 일치한다. 특징적인 화학적 이동(δ)은 주 피크의 지정을 위한 통상적인 약어를 사용하여 백만분의 1로 주어진다. s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; dd, 이중선의 이중선; br, 광역. LCMS는 전자 분무 이온화(ESI) 조건하에 저해상도 질량 스펙트럼을 생성하기 위해 다양한 분광계를 사용하여 실행되었다.

[0899] 일반적으로, 이하에 기술된 실험 절차에서, 프로톤(^{1}H) NMR 스펙트럼은 300 MHz 또는 400 MHz Bruker 분광기에서 기록되었다. 용액은 전형적으로 테트라메틸실란(TMS) 또는 중수소화된 용매를 내부 표준으로 하는 화학적 이동을 갖는 중수소클로로포름($CDCl_3$) 또는 중수소화 디메틸설폭시드(DMSO-d_6)로 제조되었다. 또한 중수소화된 용매는 일반적으로 Sigma-Aldrich Chemical Company, Goss 또는 Fluorochem으로부터 입수하였다.

[0900] *LCMS 방법*

[0901] *분석적 LC-MS*

[0902] 본 발명의 화합물의 분석에 다양한 LC-MS 조건이 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 몇 가지 비-제한적인 LC-MS 조건의 예가 하기에 제공된다.

[0903] *예시적인 LC-MS 조건*

[0904] LC-MS 분석은 예를 들어 UV 다이오드 어레이 검출(210-400 nm)을 갖는 BEH C18 1.7 μM 컬럼(2.1 x 50 mm 또는 2.1 x 100 mm)이 장착된 Waters Acquity UPLC 시스템상에서 수행될 수 있다. 양성 및 음성 질량 이온 검출은 또한 예를 들어 Waters SQD 검출기를 사용하여 수행될 수 있다. 그런 다음 아래에 설명된 것과 같은 구배를 사용하여 완충된 산성 또는 염기성 용매로 분석을 수행할 수 있다.

[0905] *적합한 용매 구배의 예*

[0906] 낮은 pH:

[0907] 용매 A - 물 + 10mM 포름산 암모늄 + 0.1% 포름산

[0908] 용매 B - 아세토니트릴 + 5% 물 + 0.1% 포름산

[0909] 높은 pH:

[0910] 용매 A - 물 + 10mM 암모늄 하이드로겐 카보네이트 + 0.1% 암모니아 용액

[0911] 용매 B - 아세토니트릴 + 0.1% 암모니아 용액

[0912] 표준 LC-MS 용매 구배의 예:

시간	유속(mL/분)	% 용매 A	% 용매 B
0	0.6	95	5
1.2	0.6	5	95
1.7	0.6	5	95
1.8	0.6	95	5

[0913]

[0914] *예비 HPLC*

[0915] 예비 HPLC는 다양한 물:MeCN 용리액 구배를 사용하는 질량-지향 역상 크로마토그래피를 지칭한다. 다양한 예비 HPLC 기계 및/또는 조건을 사용하여 본 발명의 화합물을 정제할 수 있고, 당업자는 각 화합물에 대한 적절한 조건을 선택하는데 정통하다는 것을 이해할 것이다. 그럼에도 불구하고, 적절한 HPLC 조건의 일부 비-제한적인 실시예의 세부 사항이 하기에 제공된다.

[0916] *예시적인 예비적 HPLC 조건*

[0917] 화합물은 예를 들어, Waters XBridge 5㎛ C18, 100mm×19mm i.d.와 같은 컬럼을 갖는 Waters FractionLynx MS 자동정제 시스템상의 예비 HPLC에 의해 정제될 수 있다. 컬럼은 UV 다이오드 어레이 검출(210-400 nm)을 사용하여 20 mL/분의 표준 유속에서 작동하고 양성 및 음성 질량 이온 검출을 사용하는 질량-지향 수집을 수행한다.

[0918] 또한 완충된 산성 또는 염기성 용매 시스템을 사용하여 정제를 수행할 수 있다. 상기 시스템에서의 화합물 보유 시간은 30~50 μL 시험 주입 및 표준 구배를 사용하여 평가한 다음, 관찰된 보유 시간에 기초하여 아래의 세부 사항과 같이 적절하게 선택된 집중 구배를 사용하여 정제할 수 있다.

[0919] 적합한 용매 구배의 일부 전형적인 예는 하기를 포함한다:

[0920] 낮은 pH:

[0921] 용매 A - 물 + 10mM 포름산 암모늄 + 0.1% 포름산

[0922] 용매 B - 아세토니트릴 + 5% 물 + 0.1% 포름산

[0923] 높은 pH:

[0924] 용매 A - 물 + 10mM 포름산 암모늄 + 0.1% 암모니아 용액

[0925] 용매 B - 아세토니트릴 + 5% 물 + 0.1% 암모니아 용액

[0926] 표준 HPLC 구배의 예 :

시간	유속(mL/분)	용매 A %	용매 B %
0	20	90	10
0.3	20	90	10
8.5	20	2	98
12	20	2	98
12.5	0	2	98

[0927]

[0928] 일부 집중된 HPLC 구배의 예 :

		% 용매 B				
		표준 구배 상의 보유 시간				
시간	유속 (mL/분)	0 ~ 5.2	4.9 ~ 6.6	6.3 ~ 7.5	7.3 ~ 9.5	9.3 ~ 12
0	20	10	10	10	10	10
0.25	20	10	10	10	10	10
0.35	20	10	20	35	45	60
10	20	45	55	65	75	98
12	20	98	98	98	98	98
12.5	0	98	98	98	98	98

[0929]

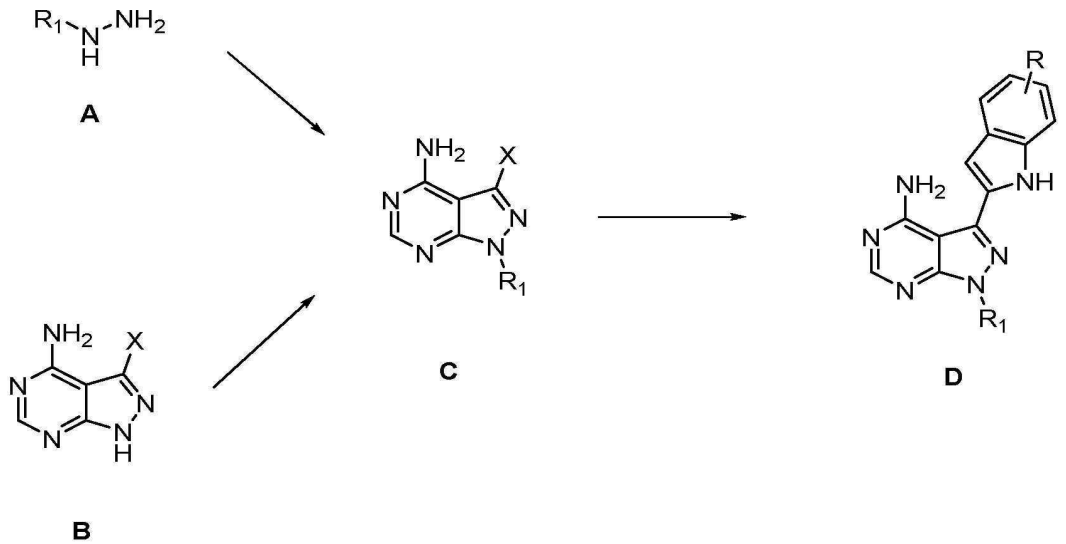
[0930] **합성 방법**

[0931] 본 발명의 화합물의 화학적 합성을 위한 몇몇 방법이 본 명세서에 기재되어있다. 이들 및/또는 다른 공지된 방법은 본 발명의 범위 내에서 추가의 화합물의 합성을 용이하게 하기 위해 공지된 방법으로 변형 및/또는 개조될 수 있다.

[0932] 출발 물질의 제조가 기술되지 않은 경우, 이들은 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에서 공지되어 있거나, 표준 절차를 사용하여 당업자가 용이하게 수득할 수 있다. 화합물이 일반적인 방법을 사용하여 이전의 실시예 또는 중간체와 유사하게 제조되었다고 언급되는 경우, 반응 시간, 제제의 당량 수 및 온도는 각각의 특정 반응에 대해 변형될 수 있고, 다른 제제, 촉매, 워크-업 또는 정제 기술을 사용하는 것이 바람직하거나 필요할 수 있음을 당업자라면 이해할 것이다.

[0933] *일반적인 합성 반응식*

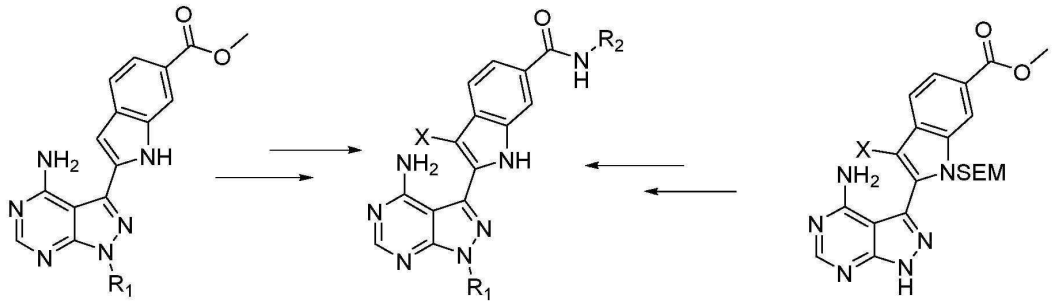
[0934] 반응식 1 - *인돌릴 피라졸로피리미딘 D의 제조*



[0935]

[0936] 치환된 피라졸로피리미딘 C를 적절하게 치환된 히드라진 A로부터의 공지된 3-단계 절차(일반 방법 1)를 통해 또는 비치환된 피라졸로피리미딘 B(일반 방법 2)의 합성을 통해 제조하였다. X는 일반적으로 Br 또는 I이다. 중간체 C와 2-할로 인돌 유도체(일반 방법 3) 또는 인돌릴 보론산 유도체(일반 방법 4)의 스즈키 커플링은 생성물 D를 회수하였다. 필요한 경우, 추가 합성이 수행되었다.

[0937] *반응식 2 - 인돌릴 피라졸로피리미딘의 합성*



E F G

[0938]

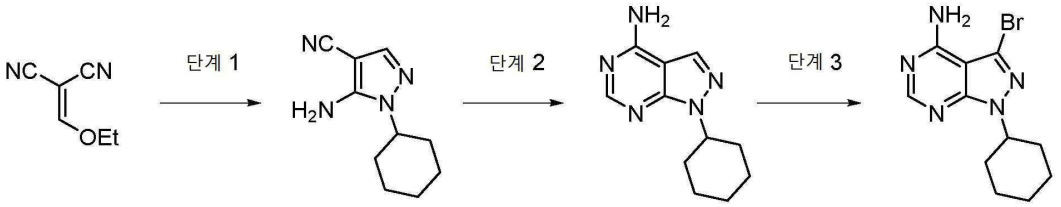
[0939] 에스터 E의 아미드 F(이때, X = H, Cl, Br 등)로의 합성은 다수의 경로에 의해 달성되었다. 이들은 가수분해(일반 방법 5), 아미드 형성(일반 방법 6), 직접 아미드화(일반 방법 7) 및 X = Cl의 경우, NCS를 사용한 할로겐화(일반 방법 8)를 포함한다. 이러한 변환의 순서는 다양하다. 대안적으로, 에스터 G를 알킬화하고, 탈보호시키고, 아미드로 전환시킬 수 있다(일반 방법 9).

[0940] **중간체를 위한 일반적인 방법 및 실시예**

[0941] 대표적인 과정이 모든 일반적인 방법에 제공되지만, 절차, 워크-업 및 단리에 대한 변형이 개별적인 제조에 사용될 것을 알 것이다. 특히, 스즈키 커플링에서 Boc-보호된 중간체를 사용하는 경우, 반응 조건 하에서 탈보호가 열적으로 일어나지 않으면 HCl 또는 TFA에 의한 추가 처리가 포함된다.

[0942] 일반적인 방법 1 - 대표 과정

[0943] *3-브로모-1-사이클로헥실-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*



[0944]

[0945] *단계 1*

[0946] EtOH(35 mL) 내 Et_3N(1.39 mL, 10 mmol) 및 사이클로헥실히드라진 하이드로클로라이드(1.51 g, 10 mmol)의 혼합물에 에톡시메틸렌말로노니트릴(1.22 g, 10 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 환류하에 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, *진공에서* 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 mL)에 용해시키고, 물(2 x 25 mL)로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, *진공에서* 농축시켜 5-아미노-1-사이클로헥실-피라졸-4-카보니트릴(1.95 g, 103%)을 주황색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49(s, 1H), 4.45(s, 2H), 3.77(tt, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 1.88(ddt, *J* = 17.4, 11.4, 5.4 Hz, 6H), 1.83-1.65(m, 1H), 1.49-1.32(m, 1H), 1.38-1.15(m, 2H).

[0947] *단계 2*

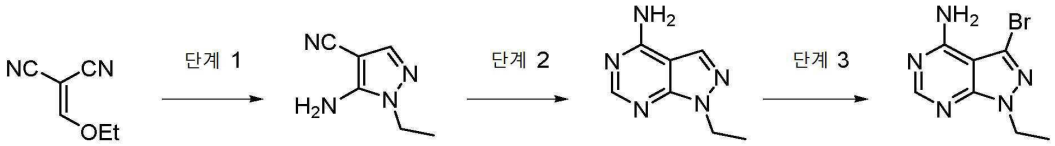
[0948] 포름아미드(15 mL) 내 5-아미노-1-사이클로헥실-피라졸-4-카보니트릴(1.95 g, 10 mmol)의 현탁액을 MW에서 1시간 동안 180℃에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 염수(50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, *진공에서* 농축하여 1-사이클로헥실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.01 g, 90%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.64(br s, 1H), 4.57(tt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 2.0-1.78(m, 6H), 1.69(d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.48-1.13(m, 3H).

[0949] *단계 3*

[0950] 물(50 mL) 중 1-사이클로헥실피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(2.01 g, 9.3 mmol)의 현탁액에 브롬(0.95 mL, 18.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 환류하에 가열한 후 실온으로 냉각시키고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 5% 수성 나트륨 바이설파이트(25 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$(25 mL) 및 염수(25 mL)로 순차적으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, *진공에서* 농축시켜 표제 화합물(1.58 g, 58%)을 주황색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS $[M+H]^+$ 296 및 298; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19(s, 1H), 7.92(s, 2H), 4.57(dt, *J* = 9.5, 5.2 Hz, 1H), 1.92-1.72(m, 5H), 1.67(d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.52-1.31(m, 2H), 1.31-1.12(m, 1H).

[0951] 이 방법으로 제조된 다른 중간체는 하기를 포함한다:

[0952] *3-브로모-1-에틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민*

[0953] 

[0954] *단계 1*

[0955] 1.8g(16%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52(s, 1H), 6.54(s, 2H), 3.89(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.20(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0956] *단계 2*

[0957] 850 mg(39%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M-H]^-$ 162.0; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.70(s, 2H), 4.30(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0958] *단계 3*

[0959] 870 mg(62%)을 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 242.0 및 244.0; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21(s, 1H), 7.88(s, 1H), 6.99(s, 1H), 4.28(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.36(t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0960] 일반적인 방법 2 - 대표 과정

[0961] *2-(4-아미노-3-브로모-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)에탄올(중간체 1)*

[0962] DMF(2 mL) 중 3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(250 mg, 1.2 mmol) 및 K_2CO_3(323 mg, 2.3 mmol)의 용액에 2-브로모에탄올(91 uL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 100℃에서 17시간 동안 가열하였다. 물(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0.25시간 동안 교반하고, 여과하고, 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 50℃에서 *진공하에* 건조시켜 베이지색 분말로서 표제 화합물(209 mg, 69%)을 수득하고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다. LCMS $[M+H]^+$ 258.0 및 261.0; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21(s, 1H), 4.87(s, 1H), 4.29(t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.78(t, *J* = 5.7 Hz, 2H).

[0963] 전형적으로, 상업적 이용가능성 또는 합성 접근가능성에 따라, 사용된 알킬화제는 상응하는 할라이드 또는 메실레이트였다.

[0964] 일반적인 방법 3 - 대표 과정

[0965] *메틸 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1H-인돌-6-카복실레이트(중간체 23)*

[0966] EtOH(10 mL) 중 메틸 2-브로모-1*H*-인돌-6-카복실레이트(254 mg, 1.0 mmol), XPhos Pd G2(79 mg, 0.1 mmol), XPhos(95 mg, 0.2 mmol), $B_2(OH)4$(269 mg, 3.0 mmol) 및 KOAc(294 mg, 3.0 mmol)의 혼합물을 5분 동안 아르곤으로 초음파처리하고 탈기시킨 다음, 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 여기에 THF(2 mL) 중 수성 K_2CO_3(1.8M,

1.7mL, 3.0mmol)의 탈기된 용액 및 3-브로모-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(270 mg, 1 mmol)의 탈기된 용액을 첨가하고, 18시간 동안 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합된 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 *진공하에* 농축시켰다. 잔류물을 fcc(펜탄 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(228 mg, 31%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 365.1; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09(br s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.86(dd, *J* = 1.40, 8.36 Hz, 1H), 7.69(d, *J* = 8.36 Hz, 1H), 6.93(dd, *J* = 0.85, 2.08 Hz, 1H), 5.78(s, 2H), 3.96(s, 3H), 1.86(s, 9H).

[0967] 일반적인 방법 4 - 대표 과정

[0968] *메틸 2-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1H-인돌-6-카복실레이트(중간체 27)*

[0969] 1,4-다이옥산(10 mL) 중 3-브로모-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(0.4g, 1.56 mmol) 및 메틸 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트(0.47 g, 1.56 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. Pd(dppf)Cl_2·DCM(32 mg, 0.04 mmol)을 첨가한 후, 이어서 1.8 M K_2CO_3(1.74 mL, 3.12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고, EtOAc(50 mL)로 희석하고 물(2 x 25 mL)로 세척하였다. 조합된 수성 상을 EtOAc(50 mL)로 역-추출하였다. 조합된 유기물을 염수(50 mL)로 세척한 후 *진공하에* 농축시키고, fcc(이소헥산 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(438 mg, 80%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 351.2; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98(br s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.65-7.74(m, 2H), 7.16(br s, 1H), 6.96(s, 1H), 5.12(quin, *J* = 6.64 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 1.55(d, *J* = 6.78 Hz, 6H).

[0970] 경우에 따라 상응하는 3-요오도-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민을 예컨대, 중간체 81의 합성에서 커플링 파트너 중 하나로서 사용하였다. 또한, 예컨대 실시예 6, 12, 37, 45, 47 및 49의 합성에서, 피라졸피리미딘 말고 다른 헤테로아릴이 스즈키 커플링에서 사용될 수 있다.

[0971] 일반적인 방법 5 - 대표 과정

[0972] *2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1H-인돌-6-카복실산(중간체 26)*

[0973] THF(1.5 mL), MeOH(1.5 mL) 및 물(1.5 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트(228 mg, 0.63 mmol)의 용액에 $LiOH.H_2O$(106 mg, 2.52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 환류하에 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 *진공하에* 농축시켰다. 잔류물을 1M HCl로 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다(3x). 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(200mg, 91%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 351.1.

[0974] 일반적인 방법 6 - 대표 과정

[0975] *2-브로모-N-메틸-1H-인돌-6-카복사미드(중간체 34)*

[0976] DMF(13 mL) 중 2-브로모-1*H*-인돌-6-카복실산(311 mg, 1.3 mmol) 및 HATU(593 mg, 1.56 mmol)의 혼합물에 DIPEA(0.68 mL, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후 메틸아민(THF 중 2M, 0.8 ml, 1.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다(3x). 조합된 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 분쇄하여 표제 화합물(204 mg, 64%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 253.0 및 255.0; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13(s, 1H), 8.36(br d, *J* = 4.14 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.49-7.53(m, 2H), 6.59(s, 1H), 2.79(d, *J* = 4.52 Hz, 3H).

[0977] 일반적인 방법 7 - 대표 과정

[0978] ***실시예 5*** - *2-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-N-메틸-1H-인돌-6-카복사미드*

[0979] THF(4 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트

(380mg, 1.0 mmol)의 현탁액에 메틸아민(THF 중 2.0 M, 3.95 mL, 7.9 mmol), 이어서 $AlMe_3$(헵탄 중 1.0 M 용액, 3.95 mL, 3.95 mmol)을 적가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 60℃에서 1시간 동안 가열하여 용액을 형성시켰다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 물(30 mL) 중의 로셀 염의 20%(w/v) 용액을 적가함으로써 켄칭시켰다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 추출물을 물(30 mL) 및 염수(30 mL)로 순차 세정하고, *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(170mg, 45%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 384.2; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16(s, 1H), 8.45-8.52(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.69(dd, *J* = 2.35, 8.57 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 8.57 Hz, 1H), 5.12(sept, *J* = 6.64 Hz, 1H), 2.82(d, *J* = 4.52 Hz, 3H), 1.53(d, *J* = 6.69 Hz, 6H). NH_2는 관찰되지 않음.

[0980] 일반적인 방법 8 - 대표 과정

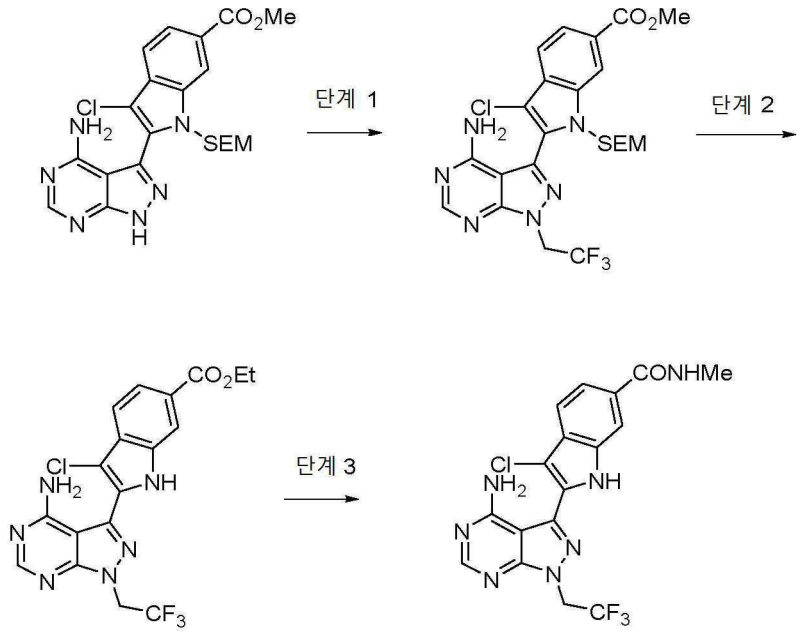
[0981] *메틸 2-(4-아미노-1-이소프로필-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1H-인돌-6-카복실레이트(중간체 28)*

[0982] 실온에서 DMF(10 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트(0.4g, 1.14 mmol)의 용액에 NCS(0.15 g, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 주황색 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하여 현탁액을 형성시켰다. 반응 혼합물을 물(150 mL)로 희석시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 물로 세척하고, 50℃에서 *진공하에* 건조시켜 표제 화합물(3.8g, 86%)을 엷은 갈색 색상의 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 385.2; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.29(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.79(dd, *J* = 1.79, 8.58 Hz, 1H), 7.68(d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 5.12(quin, *J* = 6.73 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 1.53(d, *J* = 6.69 Hz, 6H).

[0983] 전형적으로, 1 당량의 NCS로 기질을 처리하면 미반응 출발 물질, 목적 생성물 및 비스염소화된 불순물이 다양한 비율로 생성된다. 생성물의 비율에 따라 다양한 정제 기술이 사용되었다. 침전 및/또는 fcc 및/또는 예비 HPLC가 다양하게 사용되었다. 때때로, DIPEA를 반응 혼합물에 첨가하고, 가열하거나, 또는 조 생성물을 MeOH 중 $NaBH_4$로 처리하여 때때로 비스염소화된 불순물을 제거하는데 유리하였다.

[0984] 일반적인 방법 9 - 대표 과정

[0985] ***실시예 100*** *- 2-[4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-메틸-1H-인돌-6-카복사미드*



[0986]

[0987] *단계 1*

[0988] DMF(10 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-인돌-6-카복실레이트(308 mg, 0.651 mmol), 1,1,1-트리플루오로-2-요오도에탄(70.6 μL, 0.716 mmol) 및 K_2CO_3(360 mg, 2.60 mmol)의 혼합물을 80℃에서 20 시간동안 가열하였다. 이어서, 조 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 희석시키고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(2 x 10 mL), 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켜 메틸 2-(4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-인돌-6-카복실레이트(389 mg, HPLC에 의한 순도 78%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 555. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0989] *단계 2*

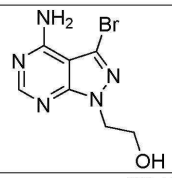
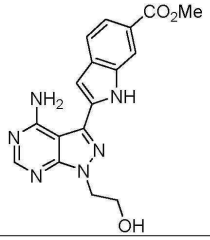
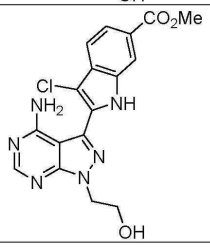
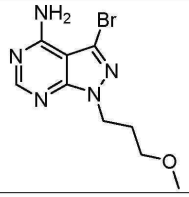
[0990] 진한 HCl(0.43 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-인돌-6-카복실레이트(389 mg, 0.701 mmol)를 EtOH(5 mL)에 용해시키고 50℃에서 20시간 동안 가열하였다. 용매를 *진공하에* 농축시키고, 잔류물을 1,4-다이옥산(5 mL)에 용해시키고, 추가의 진한 염산(0.43 mL)으로 처리하였다. 이 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열한 다음, *진공하에* 농축시키고 EtOAc(5 mL)와 포화 수성 $NaHCO_3$(5 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 유지하고, 수성상을 추가의 EtOAc(2 x 5 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고, *진공하에* 농축시켜 해당 메틸 에스터(2:1 혼합물)와 함께 표제 화합물을 수득하였다(165 mg, HPLC에 의한 순도 77%, 56%). LCMS $[M+H]^+$ 439 (Et) 및 424(Me). 주요한 불순물은 가수분해된 에스터, 2-(4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실산이었다. LCMS $[M+H]^+$ 410. 상기 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0991] *단계 3*

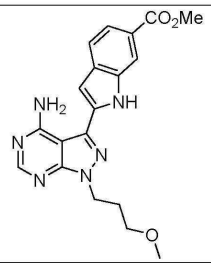
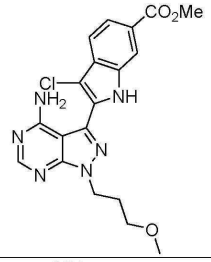
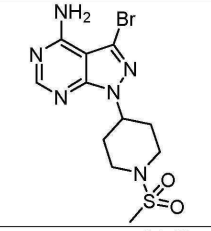
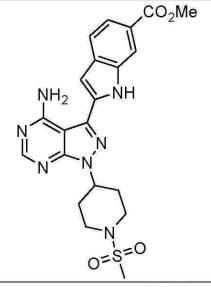
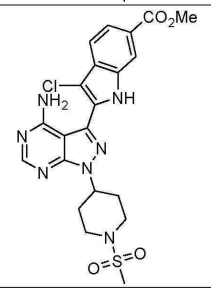
[0992] 0℃에서 THF(4 mL) 중 에틸 2-(4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1H-인돌-6-카복실레이트 및 메틸 2-(4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1H-인돌-6-카복실레이트(55 mg, 0.13 mmol[에틸 에스터 기반]) 및 메틸아민(THF 내 2.0 M, 0.52 mL)의 혼합물에 $AlMe_3$ 용액(헵탄 내 2.0 M, 0.26 mL)을 5분간 적가하였다. 수득된 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 유지시킨 후, 60℃에서 3시간 동안 가열하였다. 0℃로 다시 냉각시킨 후, 로셀(Rochelle) 염(20% w/v, 5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. EtOAc(10 mL)를 첨가하고 2상 혼합물을 분리하였다. 수성층을 추가의 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 물(2 x 10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고 진공 증발시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-15% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(22 mg, 40% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 424; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23(s, 1H), 8.49(br q, 1H), 8.35(s, 1H), 8.01(app s, 1H), 7.70(br dd, 1H), 7.62(br d, 1H), 5.35(q, J = 9.0 Hz, 2H), 2.82(d, J = 4.5 Hz, 3H). NH_2 신호는 관찰되지 않음.

[0993] 중간체의 합성

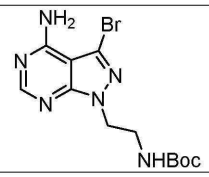
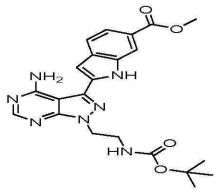
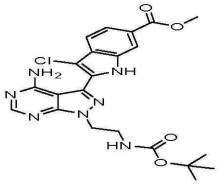
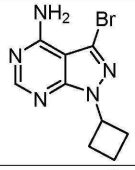
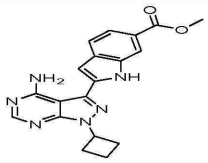
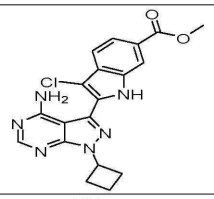
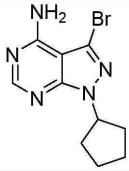
[0994] *표 A - 중간체 목록 및 이들의 합성 방법*

중간체	명칭	구조	일반적 방법
1	2-(4-아미노-3-브로모-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에탄올		2
2	메틸 2-(4-아미노-1-(2-하이드록시에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
3	메틸 2-(4-아미노-1-(2-하이드록시에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
4	3-브로모-1-(3-메톡시프로필)-1*H*-p피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민		2

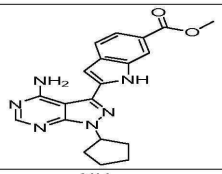
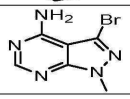
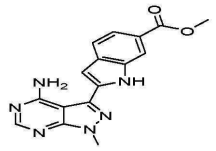
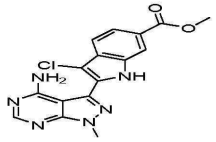
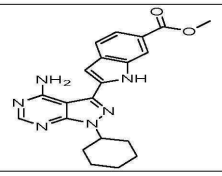
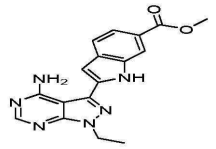
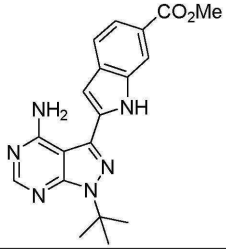
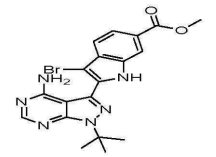
[0995]

5	메틸 2-(4-아미노-1-(3-메톡시프로필)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
6	메틸 2-(4-아미노-1-(3-메톡시프로필)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
7	3-브로모-1-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민		2
8	메틸 2-(4-아미노-1-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
9	메틸 2-(4-아미노-1-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8

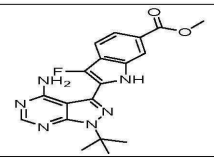
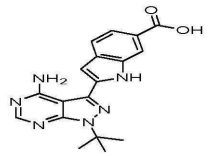
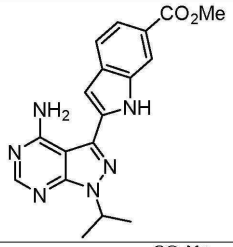
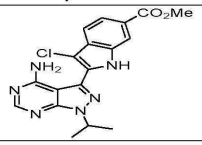
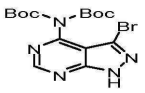
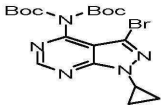
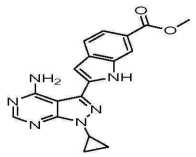
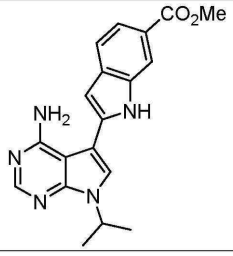
[0996]

10	*tert*-부틸 (2-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)에틸) 카바메이트		2
11	메틸 2-(4-아미노-1-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
12	메틸 2-(4-아미노-1-(2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
13	3-브로모-1-사이클로부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-4-아민		2
14	메틸 2-(4-아미노-1-사이클로부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
15	메틸 2-(4-아미노-1-사이클로부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
16	3-브로모 -1-사이클로펜틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-4-아민		2

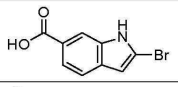
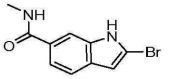
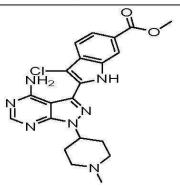
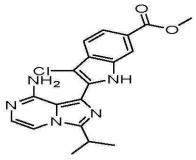
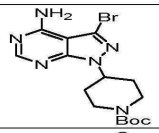
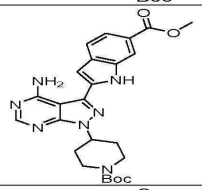
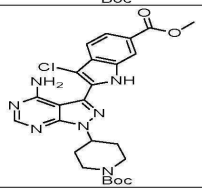
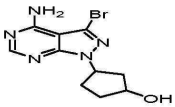
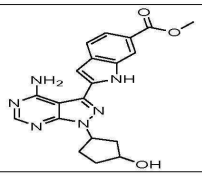
[0997]

17	메틸 2-(4-아미노-1-사이클로펜틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
18	3-브로모-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-4-아민		하기 참조
19	메틸 2-(4-아미노-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
20	메틸 2-(4-아미노-1-메틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
21	메틸 2-(4-아미노-1-사이클로헥실-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
22	메틸 2-(4-아미노-1-에틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
23	메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		3
24	메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*] 피리미딘-3-일)-3-브로모-1*H*-인돌-6-카복실레이트		하기 참조

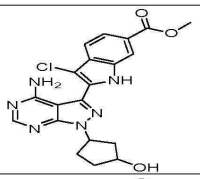
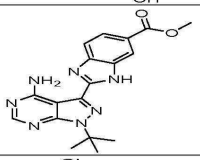
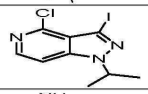
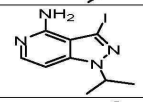
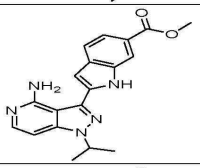
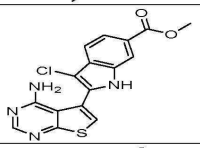
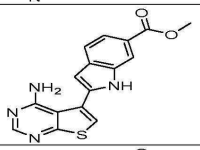
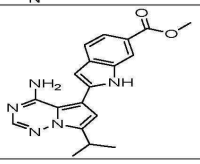
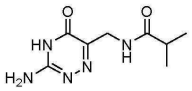
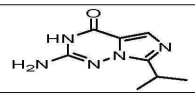
[0998]

25	메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-플루오로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		하기 참조
26	2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실산		5
27	메틸 2-(4-아미노-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
28	메틸 2-(4-아미노-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
29	*tert*-부틸 *N*-(3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-*tert*-부톡시카보닐-카바메이트		하기 참조
30	*tert*-부틸 *N*-(3-브로모-1-사이클로프로필-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-*tert*-부톡시카보닐-카바메이트		하기 참조
31	메틸 2-(4-아미노-1-사이클로프로필-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
32	메틸 2-(4-아미노-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4

[0999]

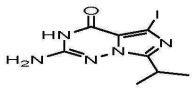
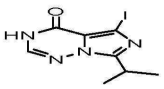
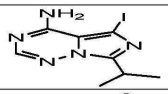
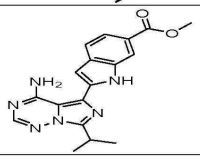
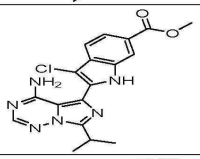
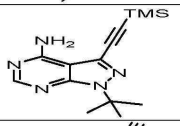
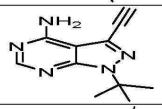
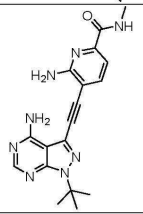
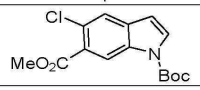
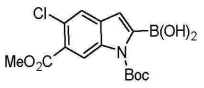
33	2-브로모-1*H*-인돌-6-카복실산		5
34	2-브로모-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드		6
35	메틸 2-(4-아미노-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		하기 참조
36	메틸 2-(8-아미노-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
37	*tert*-부틸 4-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트		2
38	메틸 2-(4-아미노-1-(1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
39	메틸 2-(4-아미노-1-(1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
40	3-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)사이클로펜탄-1-올		하기 참조
41	메틸 2-(4-아미노-1-(3-하이드록시사이클로펜틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4

[1000]

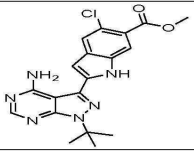
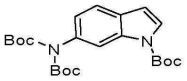
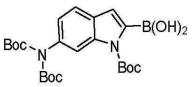
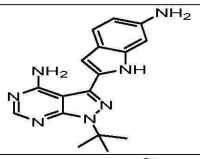
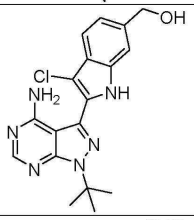
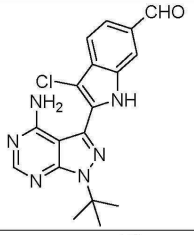
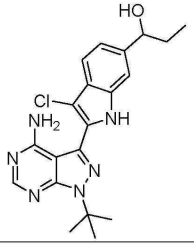
42	메틸 2-(4-아미노-1-(3-하이드록시사이클로펜틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
43	메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카복실레이트		하기 참조
44	4-클로로-3-요오도-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘		하기 참조
45	3-요오도-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-아민		하기 참조
46	메틸 2-(4-아미노-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
47	메틸 2-(4-아미노티에노[2,3-*d*]피리미딘-5-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
48	메틸 2-(4-아미노티에노[2,3-*d*]피리미딘-5-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
49	메틸 2-(4-아미노-7-이소프로필피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-5-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
50	*N*-((3-아미노-5-옥소-4,5-디하이드로-1,2,4-트리아진-6-일)메틸)이소부티르아미드		하기 참조
51	2-아미노-7-이소프로필이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-4(3*H*)-온		하기 참조

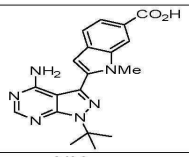
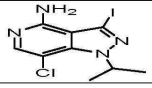
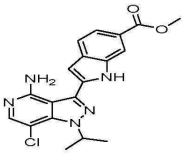
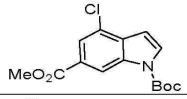
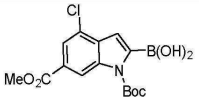
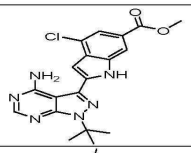
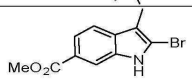
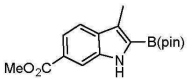
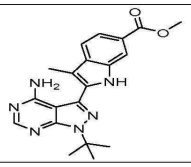
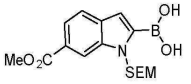
[1001]

[1002]

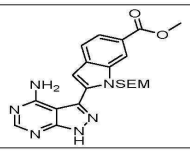
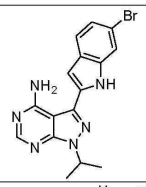
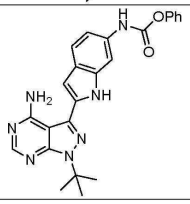
52	2-아미노-5-요오도-7-이소프로필이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-4(3*H*)-온		하기 참조
53	5-요오도-7-이소프로필이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-4(3*H*)-온		하기 참조
54	5-요오도-7-이소프로필이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-4-아민		하기 참조
55	메틸 2-(4-아미노-7-이소프로필이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-5-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
56	메틸 2-(4-아미노-7-이소프로필이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-5-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
57	1-(*tert*-부틸)-3-((트리메틸실릴)에티닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민		하기 참조
58	1-(*tert*-부틸)-3-에티닐-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민		하기 참조
59	6-아미노-5-((4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)에티닐)-N-메틸 피콜린아미드		하기 참조
60	1-*tert*-부틸 6-메틸 5-클로로-1*H*-인돌-1,6-디카복실레이트		하기 참조
61	(1-(*tert*-부톡시카보닐)-5-클로로-6-(메톡시카보닐)-1*H*-인돌-2-일)보론산		하기 참조

[1003]

62	메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-5-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
63	*tert*-부틸 6-[비스(*tert*-부톡시카보닐)아미노]인돌-1-카복실레이트		하기 참조
64	[6-[비스(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-1-*tert*-부톡시카보닐-인돌-2-일]보론산		하기 참조
65	3-(6-아미노-1*H*-인돌-2-일)-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민		4
66	(2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-일)메탄올		하기 참조
67	2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카브알데하이드		하기 참조
68	1-(2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-일)프로판-1-올		하기 참조

69	2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1-메틸-1*H*-인돌-6-카복실산		4
70	7-클로로-3-요오도-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-아민		하기 참조
71	메틸 2-(4-아미노-7-클로로-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
72	1-*tert*-부틸 6-메틸 4-클로로-1*H*-인돌-1,6-디카복실레이트		하기 참조
73	(1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-클로로-6-(메톡시카보닐)-1*H*-인돌-2-일)보론산		하기 참조
74	메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-4-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
75	메틸 2-브로모-3-메틸-1*H*-인돌-6-카복실레이트		하기 참조
76	메틸 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		하기 참조
77	메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-메틸-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
78	(6-(메톡시카보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-인돌-2-일)보론산		하기 참조

[1004]

79	메틸 2-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		4
80	메틸 2-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-인돌-6-카복실레이트		8
81	3-(6-브로모-1*H*-인돌-2-일)-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민		4
82	페닐 (2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-일)카바메이트		하기 참조

[1005]

[1006] *표 B - 일반적인 방법들을 사용하여 제조된 중간체 목록*

중간체	수득율 (%)	부가물	m/z	^{1}H NMR (300 또는 400MHz, DMSO-d_6) δ
2	76	$[M-H]^-$	351	12.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.95-3.82 (m, 5H).
3	92*	$[M-H]^-$	385 및 387	ND
4	74	$[M+H]^+$	286 및 288	8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.00 (p, *J* = 6.5 Hz, 2H).
5	86	$[M-H]^-$	379	12.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.45 (t, *J* = 7.0

[1007]

				Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 2H, HOD에 의해 흐려짐), 3.23 (s, 3H), 2.13 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H).
6	99*	$[M-H]^-$	413 및 415	ND
7	17	$[M+H]^+$	376	ND
8	73	$[M-H]^-$	468	12.00 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H).
9	45	$[M-H]^-$	502 및 504	12.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.34-2.03 (m, 4H).
10	68	$[M-H]^-$	355	8.19 (s, 1H), 6.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).
11	86	$[M-H]^-$	450	12.11 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78-7.58 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.34 (m, 2H HOD 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 1.31 (s, 9H).
12	78*	$[M-H]^-$	484 및 486	ND
13	48	$[M-H]^-$	266 및 268	8.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.24 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 1.85 (td, *J* = 10.1, 5.6 Hz, 2H).
14	98	$[M-H]^-$	361	12.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.39 (p, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.79 (dq, *J* = 12.3, 9.8 Hz, 2H), 2.55-2.37 (m, 2H DMSO 피크에 의해 부분적으로 흐려짐), 2.02-1.80 (m, 2H).
15	34*	$[M-H]^-$	396 및 398	ND

[1008]

16	32	[M-H]-	280 및 282	8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.15 (tt, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 2.16-1.57 (m, 8H).
17	60	$[M+H]^+$	377	11.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (app t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.28 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H).
19	70	$[M-H]^-$	321	12.11 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15-8.03 (m, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.98 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).
20	91*	$[M-H]^-$	355 및 357	ND
21	56	$[M+H]^+$	391	11.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.72 (td, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.12-1.84 (m, 7H), 1.82-1.19 (m, 3H).
22	56	$[M+H]^+$	337	12.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
31	49	$[M+H]^+$	349	12.04 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.18 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.34-1.19 (m, 2H), 1.25-1.07 (m, 2H).
32	72	$[M+H]^+$	ND	11.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.01 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6. 8 Hz, 6H).
33	95	$[M+H]^+$	241	ND
36	70	$[M+H]^+$	384	12.23 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 0.67, 1.49 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 1.43, 8.40 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.02 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 4.97 Hz, 1H), 6.20 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (p, *J* = 6.76 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.81 Hz, 6H).
37	54	$[M+H]^+$	ND	ND

[1009]

[1010]

38	75	$[M-H]^-$	ND	11.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.52 Hz, 1H), 7.21 (br s, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 11.37 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.04 (br s, 3H), 2.18-1.92 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).
39	61	$[M-H]^-$	525	12.27 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 0.70, 1.47 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.44, 8.43 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 0.73, 8.48 Hz, 1H), 7.14 (br s, 2H), 4.98 (tt, *J* = 4.96, 10.53 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 13.24 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).
41	48	$[M-H]^-$	391	12.01 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 0.80, 1.56 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 0.79, 8.36 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.45, 8.37 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.21 (p, *J* = 8.27 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.89 Hz, 1H), 4.25 (h, *J* = 6.06 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.51-1.70 (m, 6H).
42	64	$[M-H]^-$	425	12.31 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.74 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 0.68, 1.48 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 1.44, 8.42 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.87 Hz, 1H), 7.15 (br s, 2H), 5.23 (p, *J* = 8.18 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 5.14 Hz, 1H), 4.24 (h, *J* = 5.88 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.32-1.99 (m, 3H), 1.99-1.70 (m, 2H).
46	77	$[M+H]^+$	350	11.96 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (오버-랩핑 m, 2H), 6.16 (bs, 2H), 4.94 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
47	95*	$[M+H]^+$	358	ND
48	31*	$[M+H]^+$	325	ND
49	64*	$[M+H]^+$	350	ND
55	28		ND	11.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68-7.63 (오버-랩핑 m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
56	54	$[M+H]^+$	385	12.24 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.09 (br dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* =

				8.4 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).
62	23	$[M+H]^+$	399	12.02 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.11 (br, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.79 (s, 9H).
65	72	$[M+H]^+$	322	10.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (br 2H), 6.64-6.63 (m, 1H), 6.59-6.58 (m, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.77 (9H, s).
69	71*	$[M+H]^+$	365	ND
71	41	$[M+H]^+$	384	ND
74	36	$[M+H]^+$	399	12.30 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (app t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.80 (s, 9H).
77	35	$[M+H]^+$	379	ND
79	34	$[M+H]^+$	439	ND
80	56	$[M+H]^+$	473	ND
81	38	$[M+H]^+$	373	11.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.43 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 1.82, 8.41 Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.10 (p, *J* = 6.72 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.74 Hz, 6H).

[1011]

[1012] ND = 데이터 없음

[1013] *는 물질이 불순물이지만 더 이상의 정제 과정없이 사용되었음을 나타낸다.

[1014] 다른 중간체의 합성

[1015] *3-브로모-1-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 18)*

[1016] 0℃에서 THF(50 mL) 중 3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(1.75 g, 8.18 mmol), 트리페닐포스핀(4.29 g, 16.35 mmol) 및 MeOH(1 mL)의 현탁액에 실온에서 DIAD(3.22 mL, 16.35 mmol)를 적가하였다. 반응물을 5일 동안(편의상) 교반한 후 *진공하에* 농축시켰다. 잔류물을 수성 HCl(1M, 50 mL)에 용해하고 EtOAc(2 x 50 mL)로 세척하였다. 수성 상을 수성 NaOH(1M, 50 mL)로 염기화한 후, 20% MeOH:DCM(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 소수성 프릿을 통해 여과하고 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(1.16 g, 62%)을 황색 분말로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다. LCMS $[M+H]^+$ 228.0 및 230.0; ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22(s, 1H), 3.86(s, 3H).

[1017] *메틸 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-브로모-1H-인돌-6-카복실레이트(중간체 24)*

[1018] 실온에서 DMF (5 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트(399 mg, 1.1 mmol)의 용액에 NBS(195 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 4일 동안(편의상) 방치한 다음 염수(30 mL)로 희석하고, 30분 동안 교반하고, 여과하고, 물(2 x 20 mL)로 세척하고, 50℃에서 *진공하에* 건조시켰다. 조 생성물을 fcc(이소헥산 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 진한 적색 오일을 수득하였다. 오일을 Et_2O로 분쇄하고, 여과하고, 최소량의 Et_2O로 세척하고, 50℃에서 *진공하에* 건조시켜 표제 화합물(189 mg, 39%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M-H]^-$ 441.2 및 443.2; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 1.32, 8.38 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.79 (s, 9H).

[1019] *메틸 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-플루오로-1H-인돌-6-카복실레이트(중간체*

25)

[1020] 아세토니트릴(5 mL) 중 메틸 2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트(250 mg, 0.69 mmol)의 현탁액에 셀렉트플루오르(Selectfluor)(243 mg, 0.69 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(20 mL)와 포화 수성 $NaHCO_3$(20 mL) 사이에서 분배시키고, 상을 분리하였다. 유기 상을 염수(20 mL)로 세척하고, 소수성 프릿을 통해 여과하고 용매를 *진공하에* 제거하였다. 조 생성물을 fcc(이소헥산 중 0 내지 100% EtOAc)로 정제하여 주황색 분말로서 표제 화합물(116 mg, 44%, HPLC에 의한 순도 43%)을 수득하였다. LCMS[M-H]$^-$ 381.2. 다음 단계에서 직접 사용한다.

[1021] *tert-부틸 N-(3-브로모-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-N-tert-부톡시카보닐-카바메이트(중간체 29)*

[1022] THF(20 mL) 중 3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(1.0 g, 4.7 mmol), Boc_2O(4.08 g, 18.7 mmol) 및 DMAP(57 mg, 0.47 mmol)의 현탁액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공하에* 농축시킨 후, 조 혼합물을 메탄올(20 mL)에 용해시켰다. 수성 포화 $NaHCO_3$(10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 물(20 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기물을 소수성 프릿에 통과시키고, *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(0-10% MeOH:DCM)로 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물(1.55 g, 80%)을 수득하였다. LCMS [M-H]$^-$ 414.1 및 412.2.

[1023] *tert-부틸 N-(3-브로모-1-사이클로프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-N-tert-부톡시카보닐-카바메이트(중간체 30)*

[1024] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 *N*-(3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-일)-*N*-*tert*-부톡시카보닐-카바메이트(1.0 g, 2.41 mmol) 및 사이클로프로필보론산(415 mg, 4.83 mmol)의 용액에 Et_3N(0.67 mL, 4.83 mmol) 및 구리(II) 아세테이트(877 mg, 4.83 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 공기 대기하에 실온에서 24시간 동안 교반한 후 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(이소헥산 중 0-30% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(285 mg, 26%)을 수득하였다. ^{1}H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06(s, 1H), 3.94(tt, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.39(s, 18H), 1.30-1.23(m, 2H), 1.23-1.10(m, 2H).

[1025] *메틸 2-(4-아미노-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1H-인돌-6-카복실레이트(중간체 35)*

[1026] *단계 1*

[1027] 1,4-다이옥산(10 mL) 중 메틸 2-[4-아미노-1-(1-tert-부톡시카보닐-4-피페리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트(250 mg, 0.48 mmol)에 HCl 용액(1,4-다이옥산 중 4 M, 1.19 mL, 4.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 농축시키고 50℃에서 *진공하에* 건조시켜 메틸 2-[4-아미노-1-(4-피페리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트 하이드로클로라이드(188 mg, 86%)를 회백색 분말로서 수득하였다. LCMS [M-H]$^-$ 424.7.

[1028] *단계 2*

[1029] 메탄올(10 mL) 중 메틸 2-[4-아미노-1-(4-피페리딜)피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트 하이드로클로라이드(133 mg, 0.29 mmol)의 현탁액에 포름알데히드(H_2O 중 37 중량%, 5.0 mL, 180 mmol), 수성 HCl(2M, pH 1-2) 및 Pd/C(10 중량%, 15mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2(50 psi) 분위기 하에서 5시간 동안 70℃로 가열하였다. 냉각된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 이를 MeOH(2 x 20 mL)로 세척하였다. 조합된 여과액을 *진공하에* 농축시킨 다음, 생성된 잔류물을 포화된 수성 $NaHCO_3$(20 mL)에 현탁시키고, DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, 소수성 프릿을 통해 여과하고, *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(115 mg, HPLC에 의한 불순물)을 회백색 분말로서 수득하였다. 더 이상 정제하지 않고 바로 다음 단계로 옮긴다. LCMS [M-H]$^-$ 438.7.

[1030] *3-(4-아미노-3-브로모-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)사이클로펜탄-1-올(중간체 40)*

[1031] *단계 1*

[1032] THF(20 mL) 중의 3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(2.00 g, 9.34 mmol) 및 2-사이클로펜텐-1-온(1.53 g, 18.69 mmol)의 용액에, $HfCl_4$(111 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15시간 동안 환류하에 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, *진공하에* 농축시켰다. 잔류물을 물로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, *진공하에* 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 fcc로 정제하여 3-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)사이클로펜탄-1-온(750 mg, 27%)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[1033] *단계 2*

[1034] MeOH(30 mL) 중의 3-(4-아미노-3-브로모-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)사이클로펜탄-1-온(750 mg, 2.5 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(105 mg, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 *진공하에* 농축시켰다. 잔류물을 물로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(750mg, 100%)을 수득하였다. LCMS $[M-H]^-$ 298.6; ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19(s, 1H), 8.00(s, 1H), 6.87(s, 1H), 5.07(p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.86(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.17(h, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.36(ddd, *J* = 13.0, 8.4, 6.5 Hz, 1H), 2.19-1.63(m, 5H). 대략 9:1의 이성질체 비율이지만, *시스* 또는 *트랜스*가 주요 이성질체인지 여부는 지정되지 않았다.

[1035] *메틸 2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복실레이트(중간체 43)*

[1036] DMF(4.0 mL) 중 4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-카브알데하이드(60 mg, 0.27 mmol) 및 메틸 3,4-디아미노벤조에이트(45 mg, 0.27 mmol)의 용액을 OXONE®(42 mg, 0.27 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 추가의 OXONE®(42 mg, 0.27 mmol)을 첨가하기 전에 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반한 후에 추가의 OXONE®(42 mg, 0.27 mmol)을 첨가하고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 K_2CO_3(0.5M, 10mL)로 희석하고 EtOAc(2x15mL)로 추출하였다. 조합된 유기물을 물로 세척하고, 소수성 프릿을 통해 여과하고, *진공하에* 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 fcc(이소헥산 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 메틸 2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3H-벤즈이미다졸-5-카복실레이트(39 mg, 31%)를 주황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M-H]^-$ 364.2. 물질은 불순물이었지만(HPLC에 의한 순도 80%), 더 이상의 정제없이 사용하였다.

[1037] *4-클로로-3-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘(중간체 44)*

[1038] 아세토니트릴(45 mL) 중의 4-클로로-3-요오도-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(859 mg, 2.92 mmol) 및 K_2CO_3(605 mg, 4.38 mmol)의 현탁액에 2-요오도프로판(0.292 mL, 2.92 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(20 mL) 및 EtOAc(20 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 보유하고, 수성 상을 추가의 EtOAc(2 × 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 수득된 잔류물을 fcc(이소헥산 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물(478 mg, 51%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 322; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.31(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.78(hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.60(d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

[1039] *3-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(중간체 45)*

[1040] 1,4-다이옥산(30 mL) 중의 4-클로로-3-요오도-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘(4.56 g, 13.9 mmol)의 용액에 NH_4OH(28% NH_3, 205 mL)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 밀폐된 500 mL 압력 용기 내에서 140℃에서 19시간 동안 가열하였다. 추가로 NH_4OH(28% NH_3, 100 mL)를 첨가하고 혼합물을 120℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 *진공하에* 농축시키고, 생성된 고체를 EtOAc로 슬러리화하고, 여과하고, 추가 EtOAc(20 mL)로 세척하고 건조시켜 표제 화합물(4.10 g, 98%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 302; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 7.71(d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.35(br, 2H), 6.99(d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.84(hept,

J = 6.6 Hz, 1H), 1.42(d, J = 6.6 Hz, 6H).

[1041] *N-((3-아미노-5-옥소-4,5-디하이드로-1,2,4-트리아진-6-일)메틸)이소부티르아미드(중간체 50)*

[1042] 0℃에서 물(30 mL) 중 3-아미노-6-(아미노메틸)-4*H*-1,2,4-트리아진-5-온 디하이드로클로라이드(1.20 g, 5.61 mmol)의 현탁액에 수성 $NaHCO_3$(1.0 M, 12.5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온시킨 후, THF:아세토니트릴(1:1, 20 mL) 중 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 2-메틸프로파노에이트(1.47 g, 7.14 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 67시간 동안 교반한 후, THF:아세토니트릴(1:1, 20 mL) 중의 추가의 $NaHCO_3$(1.0M, 6.0mL) 및(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 2-메틸프로파노에이트(1.80g, 9.72mmol)을 추가로 첨가하였다. 추가 23시간 후, 형성된 침전물을 여과하고, TBME(2 × 20 mL)로 세척하여 회백색 고체로서 표제 화합물(0.53 g, HPLC에 의한 순도 92%, 45%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 212. 상기 물질을 추가적인 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1043] *2-아미노-7-이소프로필이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(중간체 51)*

[1044] 환류하에 DCE(30 mL) 중의 N-((3-아미노-5-옥소-4,5-디하이드로-1,2,4-트리아진-6-일)메틸)이소부티르아미드(530 mg, 2.26 mmol)의 현탁액에 포스포러스 옥시클로라이드(1.50 mL, 16.1 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2.5시간 동안 환류하에 유지시킨 후, 실온으로 냉각시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 MeOH:물(2:1, 15 mL)에 용해시키고, SCX(약 5 g) 상에 로딩시키고, MeOH(3 x 50 mL)로 세척하였다. 이어서, 수지를 MeOH(3x50mL) 중의 1% NH_3로 세척하고, 얻어진 용액을 *진공하에* 농축시켜 황갈색 고체로서 표제 화합물(430mg, HPLC에 의한 순도 89%, 99%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 194. 이 물질을 추가적인 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1045] *2-아미노-5-요오도-7-이소프로필이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(중간체 52)*

[1046] DMF(17 mL) 중 2-아미노-7-이소프로필이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4(3*H*)-온(710 mg, 3.31 mmol)의 용액에 NIS(1.10 g, 4.89 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. EtOAc(50 mL) 및 물(50 mL)을 첨가하고 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(50 mL)로 추가로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(1.0 M, 2 × 20 mL) 및 염수(3 × 20 mL)로 연속적으로 세척한 후, 건조시키고 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(700 mg, 66%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 320 ; ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 10.79(s, 1H), 6.14(s, 2H), 3.27(hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.23(d, J = 6.9 Hz, 6H).

[1047] *5-요오도-7-이소프로필이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4(3H)-온(중간체 53)*

[1048] THF:DMF(6:1, 70 mL) 중의 2-아미노-5-요오도-7-이소프로필이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-4(3*H*)-온(690mg, 2.12 mmol)의 용액에 t-부틸 니트라이트(1.20 mL, 10.1 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(이소헥산 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(600 mg, HPLC에 의한 순도 85%, 93%)을 어두운 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 305. 상기 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1049] *5-요오도-7-이소프로필이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민(중간체 54)*

[1050] 피리딘(10 mL) 중의 1*H*-1,2,4-트리아졸(1.04 g, 15.1 mmol)의 용액에 옥시염화 인(0.500 mL, 5.36 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 피리딘(20 mL) 중의 5-요오도-7-이소프로필이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-4(3*H*)-온(600 mg, 1.68 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 유지시킨 후, 0℃로 냉각시키고, IPA(2M, 42mL) 중의 NH_3을 10분에 걸쳐 적가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 75분 동안 유지시킨 후, *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 EtOAc(75 mL)와 포화된 수성 $NaHCO_3$(75 mL) 사이에 분배시키고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추가로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 생성된 암적색 오일을 fcc(0-2% MeOH:DCM)로 정제하여 표제 화합물(390 mg, 77%)을 어두운 황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 304; ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.43(br s, 1H), 7.86(s, 1H), 6.76(br s, 1H), 3.43(hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.27(d, J = 7.0 Hz, 6H)

[1051] *1-(tert-부틸)-3-((트리메틸실릴)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 57)*

[1052] THF(25 mL) 중의 3-브로모-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(2.50 g, 9.25 mmol), 에티닐(트리메틸)실란(0.77 mL, 5.55 mmol) 및 디이소프로필아민(2.60 mL, 18.5 mmol)의 혼합물을 질소로 15분 동안 탈기시켰다. $PdCl_2(PPh_3)_2$(650 mg, 0.930 mmol) 및 CuI(353 mg, 1.85 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 가열하였다. 추가의 에티닐(트리메틸)실란(0.77 mL, 5.55 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$(195 mg, 0.290 mmol) 및 CuI(106 mg, 0.550 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 가열하였다. EtOAc(20 mL) 및 물(30 mL)을 첨가하고, 생성된 2상 혼합물을 Celite™ 패드(약 20 g)를 통과시켰다. 이어서, 층을 분리시키고, 수성 상을 추가의 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 조합하고 물(3 x 60 mL), 염수(30 mL)로 세척한 후 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-2% MeOH(+ 1% NH_3))로 정제하여 담갈색 발포체로서 표제 화합물(1.32 g, HPLC에 의한 순도 87%, 50%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 288. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1053] *1-(tert-부틸)-3-에티닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(중간체 58)*

[1054] MeOH (30 mL) 중의 1-(*tert*-부틸)-3-((트리메틸실릴)에티닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(1.32 g, 4.13 mmol) 및 K_2CO_3(0.857 g, 6.20 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공하에* 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc(50 mL)와 물(30 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 유지하고, 수성 상을 추가의 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(20 mL), 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-2% MeOH(+ 1% NH_3))로 정제하였다. 이어서, 조 생성물을 TBME:이소헥산(1:4, 10 mL)으로 슬러리화하고, 여과하고 추가의 이소헥산(10 mL)으로 세척하여 표제 화합물(0.78 g, 88%)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 216; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.21(s, 1H), 8.12-7.40(br, 1H), 6.94-6.01(br, 1H), 4.60(s, 1H), 1.69(s, 9H).

[1055] *6-아미노-5-((4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)에티닐)-N-메틸피콜린아미드(중간체 59)*

[1056] Et_3N:THF (17:3, 10 mL) 중의 1-(*tert*-부틸)-3-에티닐-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(200 mg, 0.930 mmol) 및 6-아미노-5-브로모-*N*-메틸-피리딘-2-카복사미드(214 mg, 0.930 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. $Pd(PPh_3)_4$(107 mg, 0.0930 mmol) 및 CuI(26.0 mg, 0.140 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 마이크로파에서 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 *진공하에* 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc(50 mL)와 물(30 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 보유하고, 수성 상을 추가의 EtOAc(2 × 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(3 x 10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-5% MeOH(+ 1% NH_3))로 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물(138mg, 41%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 365; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.27-8.22(오버-랩핑 m, 2H), 7.92(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.49(s, 2H), 2.82(d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.73(s, 9H). NH_2 신호는 존재하지 않는다.

[1057] *1-tert-부틸 6-메틸 5-클로로-1H-인돌-1,6-디카복실레이트(중간체 60)*

[1058] MeCN(8 mL) 중의 메틸 5-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트(500 mg, 2.39 mmol), Boc_2O(781 mg, 3.58 mmol) 및 DMAP(58.3 mg, 0.477 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(24 g, 이소헥산 중 0-50% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(737 mg, 정량적(quant))을 무색의 오일로서 수득하고, 이것을 정치시 고형화시켰다. LCMS $[M+H]^+$ 310; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.59(s, 1H), 7.91(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 6.77(dd, *J* = 3.7, 0.7 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 1.63(s, 9H).

[1059] *(1-(tert-부톡시카보닐)-5-클로로-6-(메톡시카보닐)-1H-인돌-2-일)보론산(중간체 61)*

[1060] THF(5 mL) 중의 1-*tert*-부틸 6-메틸 5-클로로-1*H*-인돌-1,6-디카복실레이트(500 mg, 1.61 mmol) 및 트리이소프로필 보레이트(0.641 mL, 2.42 mmol)의 혼합물에 0℃에서 10분에 걸쳐 LDA(1.0 M, 2.4 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 0℃에서 2시간 동안 유지시킨 다음 AcOH:물(1:5, 12 mL)을 첨가하여 켄칭시키고 30분에 걸쳐 실온으

로 가온시켰다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가를 통해 중화시켰키고, EtOAc(50 mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리하고 보유하고, 수성 상을 추가의 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL), 물(50 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켜 주황색 고체로서 표제 화합물(556 mg, HPLC에 의한 순도 90%, 98%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 354. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1061] *tert-부틸 6-[비스(tert-부톡시카보닐)아미노]인돌-1-카복실레이트(중간체 63)*

[1062] DCM(15 mL) 중의 *tert*-부틸 *N*-(1*H*-인돌-6-일)카바메이트(760 mg, 3.17 mmol)의 용액에 Boc_2O(1.70 g, 7.79 mmol), Et_3N(1.20 mL, 8.61 mmol) 및 DMAP(35.0 mg, 0.290 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 71시간 동안 교반하였다. 추가 Boc_2O(850 mg, 3.90 mmol) 및 Et_3N(600 μL, 4.31 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 24시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공하에* 농축시키고, 조 생성물을 fcc(이소헥산 중 0-20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(1.35 g, 98%)을 무색 검으로서 수득하였다. LCMS $[M+Na]^+$ 455; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.81(s, 1H), 7.72(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.05(dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.74(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 1.62(s, 9H), 1.41(s, 18H).

[1063] *[6-(비스-(tert-부톡시카보닐)아미노]-1-tert-부톡시카보닐-인돌-2-일]보론 산(중간체 64)*

[1064] THF(15 mL) 중의 *tert*-부틸 6-[비스(*tert*-부톡시카보닐)아미노]인돌-1-카복실레이트(910 mg, 2.06 mmol) 및 트리이소프로필 보레이트(1.00 mL, 4.33 mmol)의 용액에 LDA(1.0 M, 4.0 mL)를 0℃에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 유지시킨 다음 AcOH:물(1:5, 12 mL)을 첨가하여 켄칭시키고, 30분에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 물(10 mL) 및 EtOAc(20 mL)를 첨가하고 2상 혼합물을 분리하였다. 수성층을 추가의 EtOAc(2 × 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 건조시키고 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(545 mg)을 진한 주황색 고체로서 수득하였다. 분광 분석은 어려웠으므로, 이 재료는 다음 단계로 넘어갔다.

[1065] *(2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1H-인돌-6-일)메탄올(중간체 66)*

[1066] 0℃에서 THF (12 mL) 중의 메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트(500 mg, 1.25 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(THF 중 2.0 M, 2.19 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 45분간 유지한 다음, 0℃로 재냉각시켰다. NaOH(2.0 M, 20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고 15분 동안 교반하였다. EtOAc(20 mL)를 첨가하고 2상 혼합물을 분리하였다. 수성층을 추가의 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-5% MeOH)로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물(346 mg, 75%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 371; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.79(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.50(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44(dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.14(dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.00-6.61(br, 2H), 5.21(t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.63(d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.78(s, 9H).

[1067] *2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1H-인돌-6-카브알데하이드(중간체 67)*

[1068] DCM (3 mL) 중의 (2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-일)메탄올(200 mg, 0.539 mmoL)의 용액에 DCM (3 mL) 중의 DMP(274 mg, 0.647 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음 수성 NaOH(1.0M, 30mL)로 희석하고, 추가 15분 동안 교반하였다. EtOAc(30 mL)를 첨가하고 2상 혼합물을 분리하였다. 유기층을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척한 후, 건조시키고 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(146 mg, HPLC에 의한 순도 80%, 74%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 369. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1069] *1-(2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-3-클로로-1H-인돌-6-일)프로판-1-올(중간체 68)*

[1070] 0℃에서 THF (2.5 mL) 중의 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카르브알데하이드(87 mg, 0.24 mmol)의 용액에 브로모(에틸)마그네슘(THF 중 1.0 M, 0.71 mL)을 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, EtOAc(10 mL) 및 포화 수성 NH_4Cl(10 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고 유기 추출물을 추가의 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-5% MeOH)로 정제하여 담갈색 오일로서 표제 화합물(32mg, 34%)을 수득하였다. LCMS

$[M+H]^+$ 399. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1071] *7-클로로-3-요오도-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-아민(중간체 70)*

[1072] MeCN(5 mL) 중의 3-요오도-1-이소프로필-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-4-아민(200 mg, 0.66 mmol)에 NCS(89 mg, 0.66 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공하에* 농축시키고, 잔류물을 fcc(DCM 중 0-20% MeOH)로 정제하여 갈색 고체로서 표제 화합물(80mg, 36%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 336; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.72(s, 1H), 6.53(br, 2H), 5.46(hept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.46(d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

[1073] *1-tert-부틸 6-메틸 4-클로로-1H-인돌-1,6-디카복실레이트(중간체 72)*

[1074] 3시간의 반응시간동안 메틸 4-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트(250 mg, 1.19 mmol)로부터 1-*tert*-부틸 6-메틸 5-클로로-1*H*-인돌-1,6-디카복실레이트에 대해 사용된 것과 유사한 절차에 따라 제조하고 fcc(이소헥산 중 10 내지 20% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(327 mg, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 310; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.69(app t, 1H), 7.99(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.82(d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.83(dd, *J* = 3.7, 0.9 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 1.65(s, 9H).

[1075] *(1-(tert-부톡시카보닐)-4-클로로-6-(메톡시카보닐)-1H-인돌-2-일)보론산(중간체 73)*

[1076] 1시간의 반응시간동안 (1-(*tert*-부톡시카보닐)-5-클로로-6-(메톡시카보닐)-1*H*-인돌-2-일)보론산에 대하여 사용된 것과 유사한 절차에 따라 1-*tert*-부틸 6-메틸 4-클로로-1*H*-인돌-1,6-디카복실레이트(320 mg, 1.03 mmol)로부터 제조하여, 표제 화합물(315 mg, HPLC에 의한 순도 58%, 86%)을 주황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1077] *메틸 2-브로모-3-메틸-1H-인돌-6-카복실레이트(중간체 75)*

[1078] AcOH(2.5 mL) 중의 메틸 3-메틸-1*H*-인돌-6-카복실레이트(240 mg, 1.14 mmol)의 용액에 NBS(207 mg, 1.14 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(5 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 수성 NaOH(1.0 M)의 적가 첨가를 통해 중화시켰다. 형성된 침전물을 여과하고 건조시켜 벽돌색 고체로서 표제 화합물(214 mg, HPLC에 의한 순도 70%, 69%)을 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 267 및 269. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1079] *메틸 3-메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-6-카복실레이트(중간체 76)*

[1080] 1,4-다이옥산(5 mL) 중의 메틸 2-브로모-3-메틸-1*H*-인돌-6-카복실레이트(210 mg, 0.548 mmol), KOAc(163 mg, 1.64 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(431 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(24.0 mg, 0.0330 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨후, 비스(피나콜라토)디보론(72.0 mg, 0.274 mmol)의 제2 부분 및 $Pd(PPh_3)Cl_2$(12.0 mg, 0.0160 mmol)를 첨가하고 추가 시간 동안 90℃에서 혼합물을 가열하였다. 조 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(10 mL)로 희석하고, Celite™(약 2 g) 패드를 통과시키고, 추가 EtOAc(2 x 10 mL)로 세척하였다. 휘발성 용매를 *진공하에* 농축시키고, 조 생성물을 EtOAc(50 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 추가의 물(10 mL), 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(281 mg, HPLC에 의해 50% 순도)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 316. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1081] *(6-(메톡시카보닐)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-인돌-2-일)보론산(중간체 78)*

[1082] 0℃에서 THF(35 mL) 중 메틸 1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)인돌-6-카복실레이트(2.30 g, 7.38 mmol) 및 트리이소프로필 보레이트(2.61 mL, 11.1 mmol)의 용액에 LDA(1.0 M, 10.3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 유지시킨 후, 물(5 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(x mL)의 첨가를 통해 켄칭시켰다. 5분 동안 교반한 후, 휘발성 용매를 *진공하에* 농축시키고, 수득된 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석시켰다. 유기층을 분리하고 보유하고, 수성 상을 추가의 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(2 x 20 mL), 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켜 갈색 고체로서 표제 화합물(2.61 g, HPLC에 의한 60% 순도)을 수득하였다. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

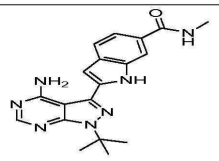
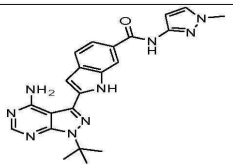
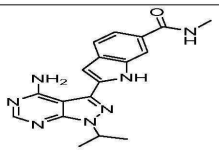
[1083] *페닐 (2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1H-인돌-6-일)카바메이트(중간체 82)*

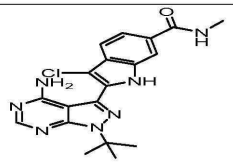
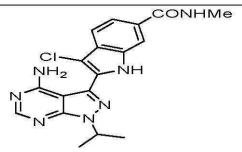
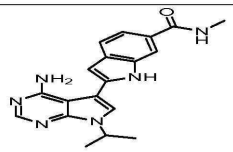
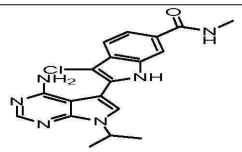
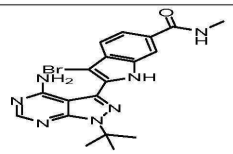
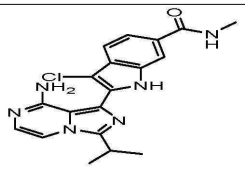
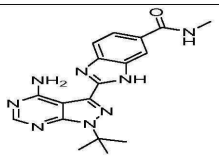
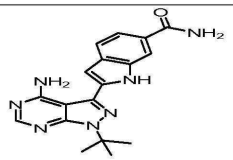
[1084] DMF (1 mL) 중의 3-(6-아미노-1*H*-인돌-2-일)-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(39 mg, 0.11 mmol) 및 DMAP(2.0 mg, 0.020 mmol)의 용액에 페닐 클로로포르메이트(20 μL, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후, EtOAc(20 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배시키고 분리시켰다. 수성층을 추가의 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수(4 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(57 mg, HPLC에 의한 85% 순도)을 황색 검으로서 수득하였다. LCMS $[M+H]^+$ 442. 이 물질을 추가 정제없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1085] ***최종 화합물***

[1086] *표 C - 예제 목록 및 그의 합성 방법*

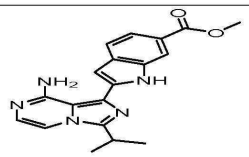
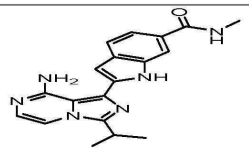
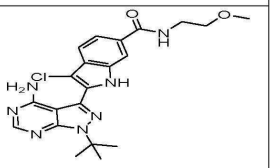
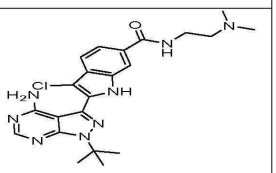
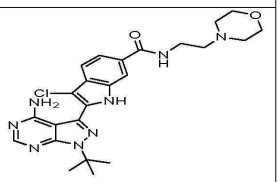
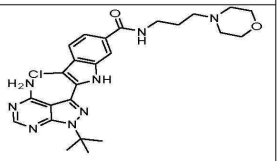
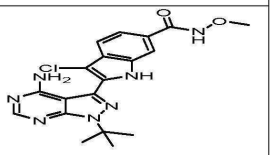
[1087]

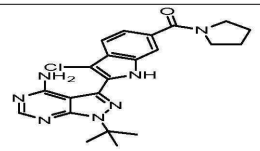
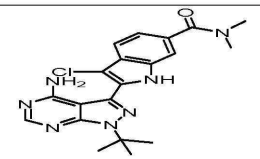
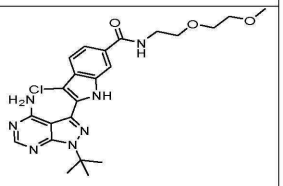
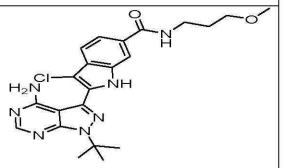
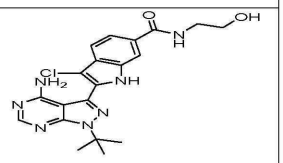
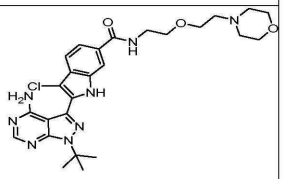
실시예	명칭	구조
1	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
2	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-*N*-(1-메틸피라졸-3-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
3	2-(4-아미노-1-이소프로필-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

4	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
5	2-(4-아미노-1-이소프로필-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
6	2-(4-아미노)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-일)-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
7	2-(4-아미노)-7-이소프로필-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-5-일)-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
8	2-(4-아미노)-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-브로모-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
9	2-(8-아미노-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
10	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-*N*-메틸-3H-벤즈이미다졸-5-카복사미드	
11	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드	

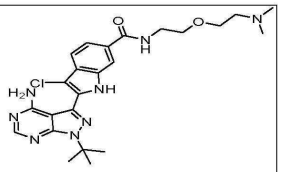
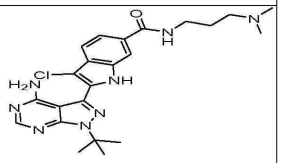
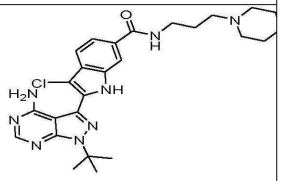
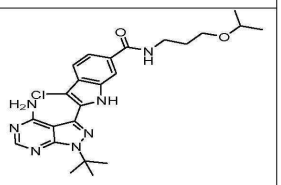
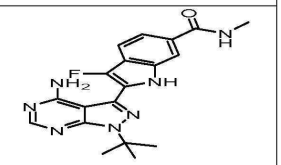
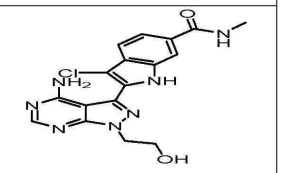
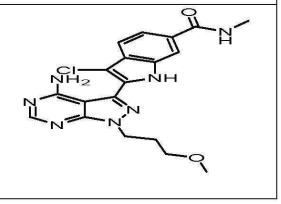
[1088]

[1089]

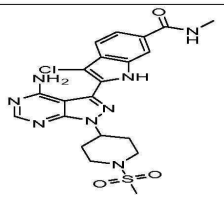
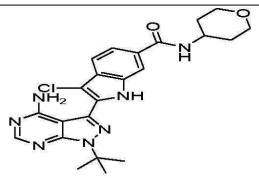
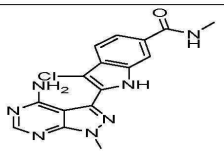
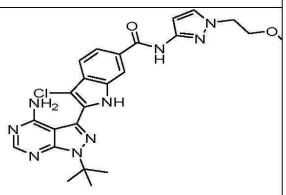
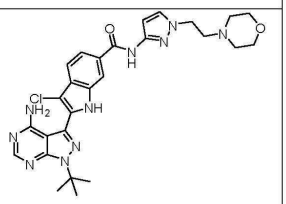
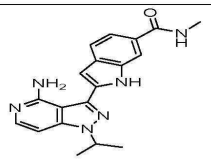
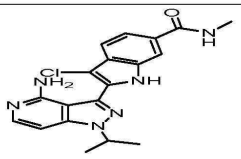
12	메틸 2-(8-아미노-3-이소프로필이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-1*H*-인돌-6-카복실레이트	
13	2-(8-아미노-3-이소프로필-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
14	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-(2-메톡시에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
15	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[2-(디메틸아미노)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
16	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
17	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-(3-모르폴리노프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
18	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-메톡시-1*H*-인돌-6-카복사미드	

19	[2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-일]-피롤리딘-1-일-메타논	
20	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-N,*N*-디메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
21	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[2-(2-메톡시에톡시)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
22	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-(3-메톡시프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
23	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-(2-하이드록시에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
24	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[2-(2-모르폴리노에톡시)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드	

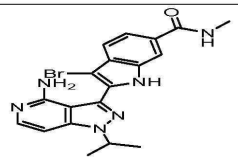
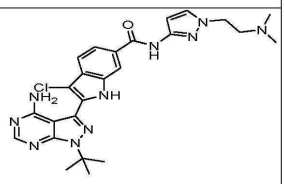
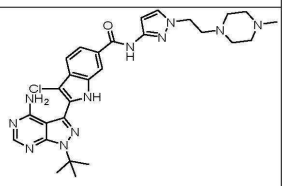
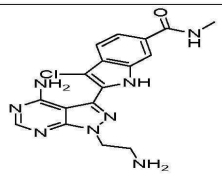
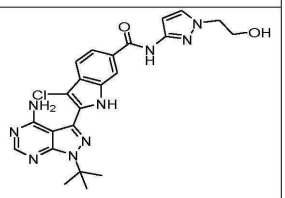
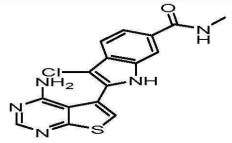
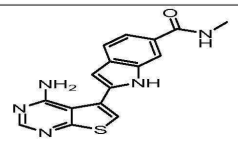
[1090]

25	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로)-*N*-[2-[2-(디메틸아미노)에톡시]에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
26	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
27	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[3-(1-피페리딜)프로필]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
28	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-(3-이소프로폭시프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
29	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-플루오로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
30	2-[4-아미노-1-(2-하이드록시에틸)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
31	2-[4-아미노-1-(3-메톡시프로필)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

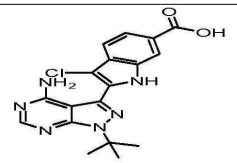
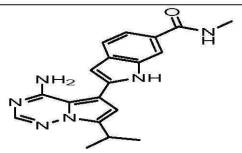
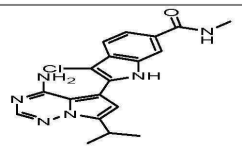
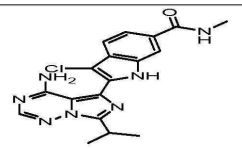
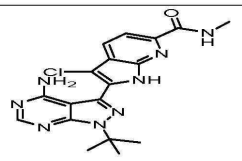
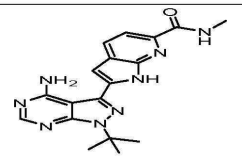
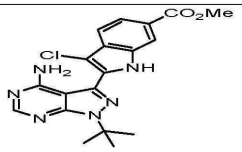
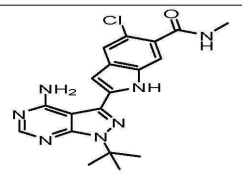
[1091]

32	2-[4-아미노-1-(1-메틸설포닐-4-피페리딜)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
33	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-(옥산-4-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
34	2-(4-아미노-1-메틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
35	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[1-(2-메톡시에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
36	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[1-(2-모르폴리노에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
37	2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-일]-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
38	2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

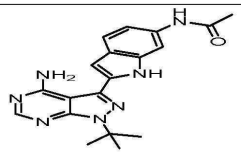
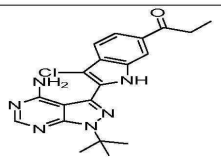
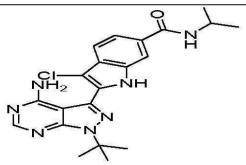
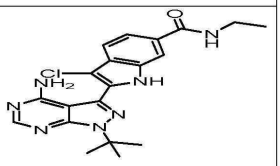
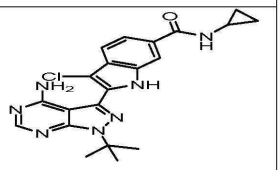
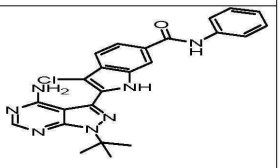
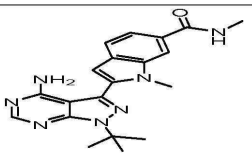
[1092]

39	2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-일]-3-브로모-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
40	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[1-[2-(디메틸아미노)에틸]피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
41	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
42	2-[4-아미노-1-(2-아미노에틸)피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
43	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-[1-(2-하이드록시에틸)피라졸-3-일]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
44	2-{4-아미노티에노[2,3-*d*]피리미딘-5-일}-3-클로로)-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
45	2-{4-아미노티에노[2,3-*d*]피리미딘-5-일}-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

[1093]

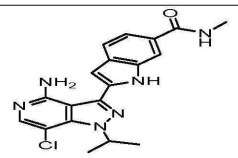
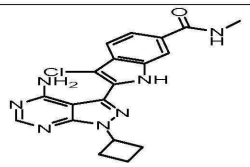
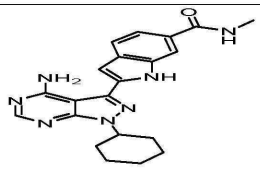
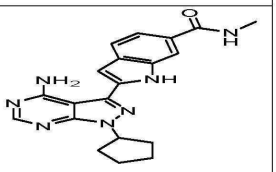
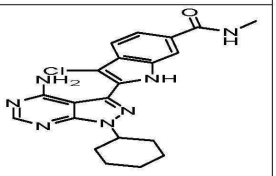
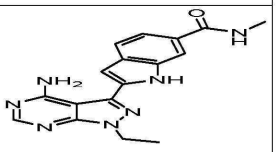
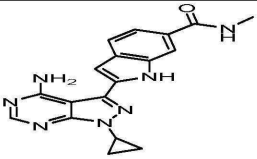
46	2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실산	
47	2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-5-일]-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
48	2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-5-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
49	2-[4-아미노-7-(프로판-2-일)이미다조[4,3-*f*][1,2,4]트리아진-5-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
50	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복사미드	
51	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-*N*-메틸-1*H*-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복사미드	
52	메틸 2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복실레이트	
53	2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-5-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

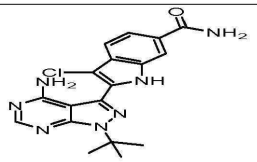
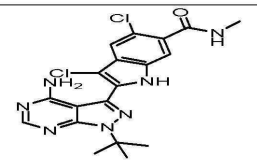
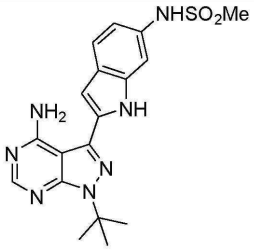
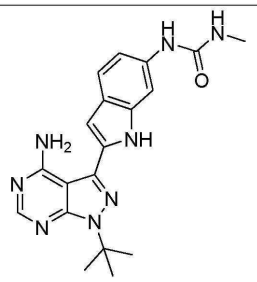
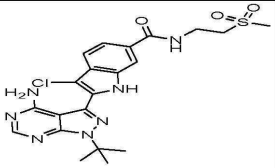
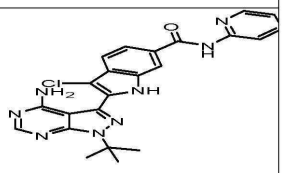
[1094]

54	*N*-(2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-1*H*-인돌-6-일)아세타미드	
55	1-(2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-1*H*-인돌-6-일)프로판-1-온	
56	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-(프로판-2-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
57	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로)-*N*-에틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
58	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로)-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
59	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-페닐-1*H*-인돌-6-카복사미드	
60	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-*N*,1-디메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

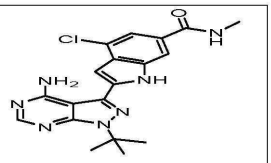
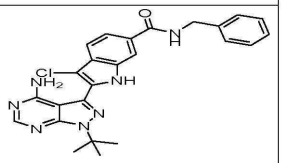
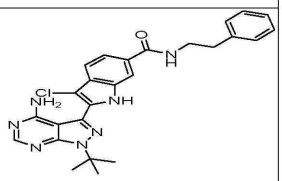
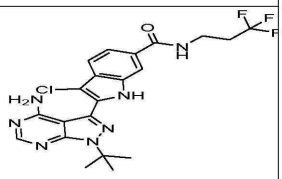
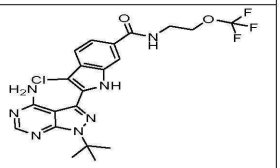
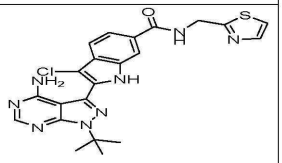
[1095]

[1096]

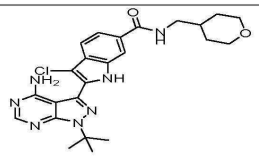
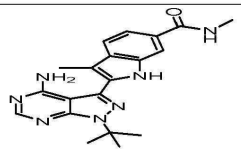
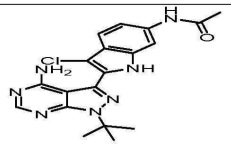
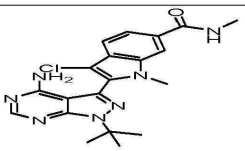
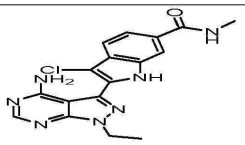
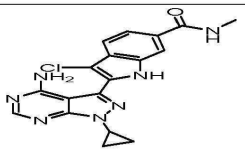
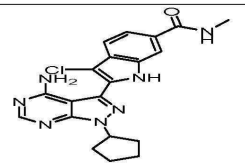
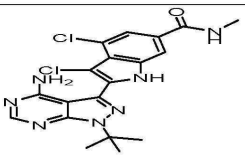
61	2-[4-아미노-7-클로로-1-(프로판-2-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-일]-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
62	2-{4-아미노-1-사이클로부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
63	2-{4-아미노-1-사이클로헥실-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
64	2-{4-아미노-1-사이클로펜틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
65	2-(4-아미노-1-사이클로헥실-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
66	2-{4-아미노-1-에틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
67	2-{4-아미노-1-사이클로프로필-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

68	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복사미드	
69	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3,5-디클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
70	N-(2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1H-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1H-인돌-6-일)메탄설폰아미드	
71	1-(2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1H-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1H-인돌-6-일)-3-메틸우레아	
72	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-(2-메탄설포닐에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
73	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-(피리딘-2-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드	

[1097]

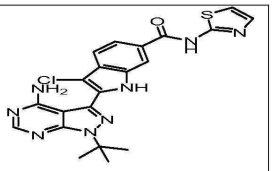
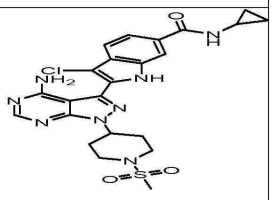
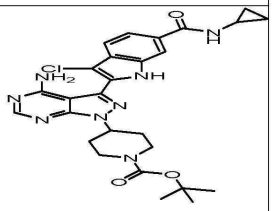
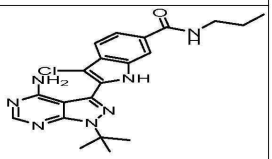
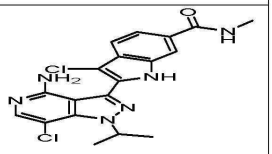
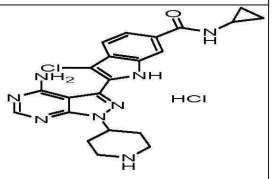
74	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-4-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
75	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-*N*-벤질-3-클로로-1*H*-인돌-6-카복사미드	
76	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-(2-페닐에틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
77	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
78	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-[2-(트리플루오로메톡시)에틸]-1*H*-인돌-6-카복사미드	
79	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-(1,3-티아졸-2-일메틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드	

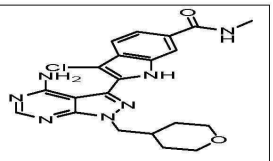
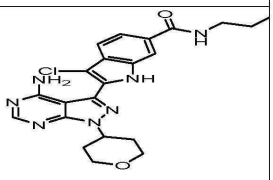
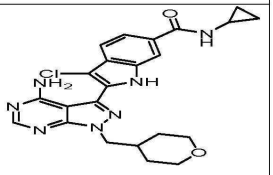
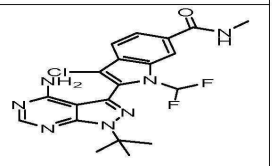
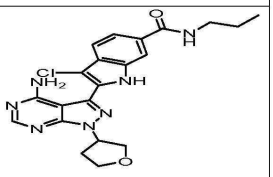
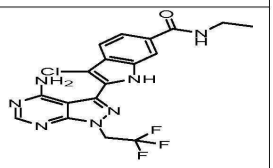
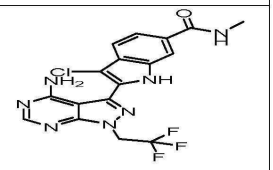
[1098]

80	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-(옥산-4-일메틸)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
81	2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-*N*,3-디메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
82	*N*-(2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-1*H*-인돌-6-일)아세타미드	
83	2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*,1-디메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
84	2-{4-아미노-1-에틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
85	2-{4-아미노-1-사이클로프로필-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
86	2-{4-아미노-1-사이클로펜틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
87	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3,4-디클로로)-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

[1099]

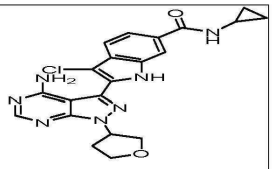
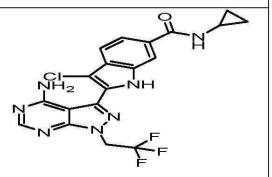
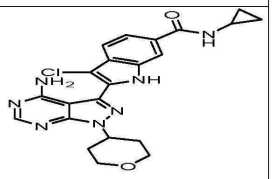
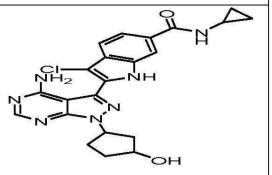
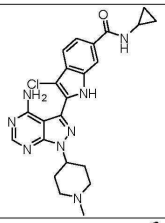
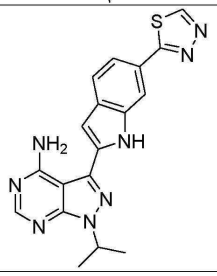
[1100]

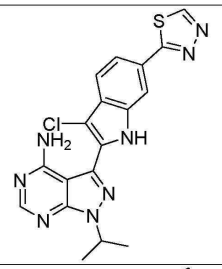
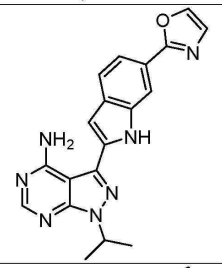
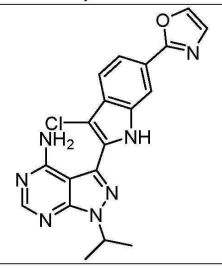
88	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로)-*N*-(1,3-티아졸-2-일)-1*H*-인돌-6-카복사미드	
89	2-[4-아미노-1-(1-메탄설포닐피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
90	*tert*-부틸 4-{4-아미노-3-[3-클로로-6-(사이클로프로필카바모일)-1*H*-인돌-2-일]-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일}피페리딘-1-카복실레이트	
91	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-*N*-프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
92	2-(4-아미노-7-클로로-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]피리딘-3-일)-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
93	2-[4-아미노-1-(피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드 하이드로클로라이드	

94	2-[4-아미노-1-(옥산-4-일메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
95	2-[4-아미노-1-(옥산-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
96	2-[4-아미노-1-(옥산-4-일메틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
97	2-{4-아미노-1-*tert*-부틸-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일}-3-클로로-1-(디플루오로메틸)-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
98	2-[4-아미노-1-(옥솔란-3-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
99	2-[4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-에틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	
100	2-[4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드	

[1101]

[1102]

101	2-[4-아미노-1-(옥솔란-3-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
102	2-[4-아미노-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
103	2-[4-아미노-1-(옥산-4-일)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
104	2-[4-아미노-1-(3-하이드록시사이클로펜틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일]-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
105	2-(4-아미노-1-(1-메틸피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸로 [3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-사이클로프로필-1*H*-인돌-6-카복사미드	
106	1-이소프로필-3-[6-(1,3,4-티아디아졸-2-일)-1*H*-인돌-2-일] 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	

107	3-[3-클로로-6-(1,3,4-티아디아졸-2-일)-1*H*-인돌-2-일]-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	
108	1-이소프로필-3-(6-옥사졸-2-일-1*H*-인돌-2-일)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	
109	3-(3-클로로-6-옥사졸-2-일-1*H*-인돌-2-일)-1-이소프로필-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	

[1103]

[1104] *표 D - 일반적인 방법을 사용하여 제조된 예제들*

실시예	식	MW	부가물	m/z	일반적인 방법	수득율 (%)
1	$C_{19}H_{21}N_7O$	363.42	$[M+H]^+$	364.2	6	32
2	$C_{22}H_{23}N_9O$	429.48	$[M+H]^+$	430.4	6	47
3	$C_{18}H_{19}N_7O$	349.39	$[M+H]^+$	350.4	3	24
4	$C_{19}H_{20}ClN_7O$	397.86	$[M-H]^-$	396.3	8	40
5	$C_{18}H_{18}ClN_7O$	383.83	$[M+H]^+$	384.2	7	45
6	$C_{19}H_{20}N_6O$	348.4	$[M+H]^+$	349.2	7	78
7	$C_{19}H_{19}ClN_6O$	382.85	$[M+H]^+$	383.2	8	28
8	$C_{19}H_{20}BrN_7O$	442.31	$[M-H]^-$	440.2	7	47

[1105]

9	$C_{19}H_{19}ClN_6O$	382.85	$[M+H]^+$	383.3	8	67
10	$C_{18}H_{20}N_8O$	364.4	$[M-H]^-$	363.3	4	31
11	$C_{18}H_{19}N_7O$	349.39	$[M+H]^+$	350.2	6	20
12	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	349.39	$[M+H]^+$	350.2	4	85
13	$C_{19}H_{20}N_6O$	348.4	$[M+H]^+$	349.2	7	48
14	$C_{21}H_{24}ClN_7O_2$	441.91	$[M-H]^-$	440.3	7	99
15	$C_{22}H_{27}ClN_8O$	454.96	$[M-H]^-$	453.3	7	97
16	$C_{24}H_{29}ClN_8O_2$	496.99	$[M-H]^-$	495.4	7	88
17	$C_{25}H_{31}ClN_8O_2$	511.02	$[M-H]^-$	509.4	7	90
18	$C_{19}H_{20}ClN_7O_2$	413.86	$[M-H]^-$	412.2	7	43
19	$C_{22}H_{24}ClN_7O$	437.93	$[M-H]^-$	436.4	7	64
20	$C_{20}H_{22}ClN_7O$	411.89	$[M-H]^-$	410.3	7	65
21	$C_{23}H_{28}ClN_7O_3$	485.97	$[M-H]^-$	484.4	7	68
22	$C_{22}H_{26}ClN_7O_2$	455.94	$[M-H]^-$	454.4	7	58
23	$C_{20}H_{22}ClN_7O_2$	427.89	$[M-H]^-$	426.4	7	11
24	$C_{26}H_{33}ClN_8O_3$	541.05	$[M-H]^-$	539.5	7	9
25	$C_{24}H_{31}ClN_8O_2$	499.01	$[M-H]^-$	497.4	7	59
26	$C_{23}H_{29}ClN_8O$	468.98	$[M-H]^-$	467.4	7	55
27	$C_{26}H_{33}ClN_8O$	509.05	$[M-H]^-$	507.5	7	57
28	$C_{24}H_{30}ClN_7O_2$	483.99	$[M-H]^-$	482.5	7	53
29	$C_{19}H_{20}FN_7O$	381.41	$[M-H]^-$	380.3	7	20
30	$C_{17}H_{16}ClN_7O_2$	385.81	$[M-H]^-$	384.2	7	13
31	$C_{19}H_{20}ClN_7O_2$	413.86	$[M-H]^-$	412.2	7	16
32	$C21_1H_{23}ClN_8O_3S$	502.98	$[M-H]^-$	501.3	7	26
33	$C_{23}H_{26}ClN_7O_2$	467.95	$[M+H]^+$	468.5	7	6
34	$C_{16}H_{14}ClN_7O$	355.78	$[M-H]^-$	354.1	7	18
35	$C_{24}H_{26}ClN_9O_2$	507.98	$[M+H]^+$	508.3	7	65
36	$C_{27}H_{31}ClN_{10}O_2$	563.05	$[M+H]^+$	563.3	7	5
37	$C_{19}H_{20}N_6O$	348.4	$[M+H]^+$	349.0	7	52

[1106]

38	$C_{19}H_{19}ClN_6O$	382.85	$[M+H]^+$	383.0	8	19
39	$C_{19}H_{19}BrN_6O$	427.3	$[M+H]^+$	428.0	하기 참조	25
40	$C_{25}H_{29}ClN_{10}O$	521.02	$[M+H]^+$	521.3	7	31
41	$C_{28}H_{34}ClN_{11}O$	576.1	$[M+H]^+$	576.4	7	1
42	$C_{17}H_{17}ClN_8O$	384.82	$[M-H]^-$	383.2	7	34
43	$C_{23}H_{24}ClN_9O_2$	493.95	$[M+H]^+$	494.3	7	28
44	$C_{18}H_{12}ClN_5OS$	357.82	$[M+H]^+$	358.3	8	18
45	$C_{16}H_{13}N_5OS$	323.37	$[M+H]^+$	324.3	7	52
46	$C_{18}H_{17}ClN_8O_2$	384.82	$[M+H]^+$	385.2	5	36
47	$C_{19}H_{20}N_6O$	348.4	$[M+H]^+$	349.4	7	51
48	$C_{19}H_{19}ClN_8O$	382.85	$[M+H]^+$	383.4	8	39
49	$C_{18}H_{18}ClN_7O$	383.83	$[M+H]^+$	384.3	7	68
50	$C_{18}H_{19}ClN_8O$	398.85	$[M+H]^+$	399.4	8	40
51	$C_{18}H_{20}N_8O$	364.4	$[M+H]^+$	365.4	하기 참조	16
52	$C_{19}H_{19}ClN_6O_2$	398.85	$[M-H]^-$	397.1	8	24
53	$C_{19}H_{20}ClN_7O$	397.86	$[M+H]^+$	398.5	7	30
54	$C_{19}H_{21}N_7O$	363.42	$[M+H]^+$	364.4	하기 참조	53
55	$C_{20}H_{21}ClN_6O$	396.87	$[M+H]^+$	397.1	하기 참조	29
56	$C_{21}H_{24}ClN_7O$	425.91	$[M+H]^+$	426.4	7	33
57	$C_{20}H_{22}ClN_7O$	411.89	$[M+H]^+$	412.4	7	65
58	$C_{21}H_{22}ClN_7O$	423.9	$[M+H]^+$	424.4	7	50
59	$C_{24}H_{22}ClN_7O$	459.93	$[M+H]^+$	460.4	7	6
60	$C_{20}H_{23}N_7O$	377.44	$[M+H]^+$	378.3	6	39
61	$C_{19}H_{19}ClN_6O$	382.85	$[M+H]^+$	383.4	7	46
62	$C_{19}H_{18}ClN_7O$	395.85	$[M+H]^+$	396.2	7	11
63	$C_{21}H_{23}N_7O$	389.45	$[M+H]^+$	390.3	7	50
64	$C_{20}H_{21}N_7O$	375.43	$[M+H]^+$	376.3	7	54
65	$C_{21}H_{22}ClN_7O$	423.9	$[M+H]^+$	424.2	8	17
66	$C_{17}H_{17}N_7O$	335.36	$[M+H]^+$	336.2	7	61

[1107]

[1108]

67	$C_{18}H_{17}N_7O$	347.37	$[M+H]^+$	348.1	7	16
68	$C_{18}H_{18}ClN_7O$	383.83	$[M+H]^+$	384.3	7	43
69	$C_{19}H_{19}Cl_2N_7O$	432.31	$[M+H]^+$	432.3	8	20
70	$C_{18}H_{21}N_7O_2S$	399.47	$[M+H]^+$	400	하기 참조	20
71	$C_{19}H_{22}N_8O$	378.43	$[M+H]^+$	379.5	하기 참조	10
72	$C_{21}H_{24}ClN_7O_3S$	489.98	$[M+H]^+$	490.4	7	56
73	$C_{23}H_{21}ClN_8O$	460.92	$[M+H]^+$	461.5	7	49
74	$C_{19}H_{20}ClN_7O$	397.86	$[M+H]^+$	398.4	4	80
75	$C_{25}H_{24}ClN_7O$	473.96	$[M+H]^+$	474.4	7	70
76	$C_{26}H_{26}ClN_7O$	487.98	$[M+H]^+$	488.5	7	55
77	$C_{21}H_{21}ClF_3N_7O$	479.89	$[M+H]^+$	480.4	7	56
78	$C_{21}H_{21}ClF_3N_7O_2$	495.89	$[M+H]^+$	496.4	7	27
79	$C_{22}H_{21}ClN_8OS$	480.97	$[M+H]^+$	481.4	7	42
80	$C_{24}H_{28}ClN_7O_2$	481.98	$[M+H]^+$	482.4	7	55
81	$C_{20}H_{23}N_7O$	377.44	$[M+H]^+$	378.4	7	39
82	$C_{19}H_{20}ClN_7O$	397.86	$[M+H]^+$	398.4	8	52
83	$C_{20}H_{22}ClN_7O$	411.89	$[M+H]^+$	412.2	8	99
84	$C_{17}H_{16}ClN_7O$	369.81	$[M+H]^+$	370.6	8	37
85	$C_{18}H_{16}ClN_7O$	381.82	$[M+H]^+$	382.7	8	57
86	$C_{20}H_{20}ClN_7O$	409.87	$[M+H]^+$	410.7	8	23
87	$C_{19}H_{19}Cl_2N_7O$	432.31	$[M+H]^+$	432.7	8	45
88	$C_{21}H_{19}ClN_8OS$	466.95	$[M+H]^+$	467.4	7	21
89	$C_{23}H_{25}ClN_8O_3S$	529.01	$[M+H]^+$	529.7	7	29
90	$C_{27}H_{31}ClN_8O_3$	551.04	$[M+H]^+$	551.7	7	43
91	$C_{21}H_{24}ClN_7O$	425.91	$[M+H]^+$	426.5	8	4
92	$C_{19}H_{18}Cl_2N_6O$	417.29	$[M+H]^+$	417.4	8	90
93	$C_{22}H_{23}ClN_8O$	450.92	$[M+H]^+$	451.7	하기 참조	
94	$C_{21}H_{22}ClN_7O_2$	439.9	$[M+H]^+$	440.5	9	87
95	$C_{22}H_{24}ClN_7O_2$	453.92	$[M+H]^+$	454.3	9	2

96	$C_{23}H_{24}ClN_7O_2$	465.94	$[M+H]^+$	466.2	9	21
97	$C_{20}H_{20}ClF_2N_7O$	447.87	$[M+H]^+$	448.2	하기 참조	10
98	$C_{21}H_{22}ClN_7O_2$	439.9	$[M+H]^+$	440.5	9	27
99	$C_{18}H_{15}ClF_3N_7O$	437.81	$[M+H]^+$	438.7	9	28
100	$C_{17}H_{13}ClF_3N_7O$	423.78	$[M+H]^+$	424.4	9	40
101	$C_{21}H_{20}ClN_7O_2$	437.88	$[M+H]^+$	438.4	9	31
102	$C_{19}H_{15}ClF_3N_7O$	449.82	$[M+H]^+$	450.4	9	26
103	$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$	451.91	$[M+H]^+$	452.4	9	20
104	$C_{22}H_{22}ClN_7O_2$	451.91	$[M+H]^+$	452.7	9	10
105	$C_{23}H_{25}ClN_8O$	464.95	$[M-H]^-$	463.7	7	7
106	$C_{18}H_{16}N_8S$	376.44	$[M-H]^-$	375.2	3	2
107	$C_{18}H_{15}ClN_8S$	410.88	$[M+H]^+$	411.1	8	30
108	$C_{19}H_{17}N_7O$	359.38	$[M+H]^+$	360.2	3	14
109	$C_{19}H_{16}ClN_7O$	393.83	$[M+H]^+$	394.2	8	21

[1109]

[1110] *표 E - 예제들에 대한 ^1H NMR 데이터*

실시예	^{1}H NMR (300 또는 400 MHz, DMSO-d_6) δ
1	11.81 (s, 1H), 8.31-8.41 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 6.86 (s, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.46 Hz, 3H), 1.80 (s, 9H).
3	11.87 (br s, 1H), 8.37 (q, *J* = 4.22 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.50, 8.34 Hz, 1H), 7.10 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.11 (spt, *J* = 6.66 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.46 Hz, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.66 Hz, 6H).
2	11.88 (br s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H), 7.08 (br d, *J* = 19.01 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.62 (br s, 2H), 1.76-1.84 (m, 9H).
4	12.15 (s, 1H), 8.41-8.57 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.41, 8.57 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.19 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.52 Hz, 3H), 1.79 (s, 9H).
10	13.26 (d, *J* = 15.66 Hz, 1H), 10.07 (d, *J* = 3.79 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 4.69, 8.45 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1.5H), 8.14 (dd, *J* = 3.53, 16.45 Hz, 1H), 8.07 (s, 0.5H), 7.85 (dd, *J* = 1.60, 8.44 Hz, 0.5H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.42 Hz, 0.5H), 2.83 (dd, *J* = 2.61,

[1111]

	4.50 Hz, 3H), 1.83 (d, *J* = 1.83 Hz, 9H). 벤즈이미다졸 이성질체의 추정된 1:1 혼합물.
11	11.82 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.29, 8.22 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 1.32 Hz, 1H), 1.80 (s, 9H).
6	11.60 (s, 1H), 8.31-8.39 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.43 (br s, 2H), 5.00 (sept, *J* = 6.64 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.43 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.78 Hz, 6H).
7	11.90 (br s, 1H), 8.41-8.50 (m, *J* = 4.60 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 6.26 (br s, 2H), 5.02 (quin, *J* = 6.66 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.43 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.78 Hz, 6H).
8	12.26 (s, 1H), 8.49 (br d, *J* = 4.43 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62-7.80 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 6.92 (br s, 2H), 2.83 (d, *J* = 4.43 Hz, 3H), 1.79 (s, 9H).
9	12.10 (br s, 1H), 8.46 (br d, *J* = 4.52 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.16 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.90 Hz, 1H), 6.15 (br s, 2H), 3.49 (quin, *J* = 6.80 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.43 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.78 Hz, 6H).
12	11.85 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.11 (br d, *J* = 4.99 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.49 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).
13	11.74 (s, 1H), 8.33 (q, *J* = 4.32 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.33 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.97 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.52, 8.33 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 4.93 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.48 (p, *J* = 6.83 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.48 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).
14	12.14 (s, 1H), 8.62-8.52 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.63 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.39 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 1.79 (s, 9H).
15	12.13 (s, 1H), 8.47-8.37 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.58 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.42 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.39 (q, *J* = 6.51 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.80 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.79 (s, 9H).
16	12.14 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 5.66 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.41, 8.44 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.44 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.42 (q, *J* = 6.57 Hz, 2H), 2.46-2.41 (m, 4H), 1.78 (s, 9H). 용매 피크하에 1 × CH_2.

[1112]

17	12.13 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.53 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.38, 8.28 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.43 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.63 Hz, 4H), 2.41-2.30 (m, 6H), 1.79 (s, 9H), 1.72 (p, *J* = 7.35 Hz, 2H). 용매 피크 하에 1 × CH_2.
18	12.19 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 6.96 (br s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.79 (s, 9H).
19	12.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.24 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 1.39, 8.27 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 3.56-3.42 (m, 4H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.79 (s, 9H).
20	12.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 0.71, 8.21 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 0.67 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 1.39, 8.21 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 3.00 (s, 6H), 1.79 (s, 9H).
21	12.15 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 5.34 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.42, 8.41 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.42 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.79 (s, 9H).
22	12.12 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 5.64 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.18 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.33 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.79 (s, 9H). 1.79 ppm에서 ^{t}Bu 피크 하에 1 × CH_2. 용매 피크 하에 1 × CH_2.
23	11.94 (s, 1H), 8.28 (t, *J* = 5.50 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 1.43, 8.38 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 6.78 (br s, 2H), 4.55 (t, *J* = 5.55 Hz, 1H), 3.34 (q, *J* = 6.10 Hz, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).
24	12.00 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.43 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.41, 8.45 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 3.58-3.39 (m, 8H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 4H), 1.79 (s, 9H). 용매 피크 하에 1 × CH_2.
25	12.15 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 5.40 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.42, 8.46 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.36 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 3.68-3.41 (m, 6H), 2.46 (t, *J* = 5.83 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.79 (s, 9H).
26	12.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.91 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.13 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.79 (s, 9H), 1.69 (t, *J* = 7.02 Hz, 2H). 용매 피크 하에 1 × CH_2.
27	12.14 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.85 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 2.39-2.28 (m, 7H), 1.79 (s, 9H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 5H), 1.42-1.36 (m, 2H).
28	12.13 (s, 1H), 8.52-8.43 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.47 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 6.93 (br s, 2H), 3.54 (p, *J* = 6.08 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 6.26 Hz, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

[1113]

[1114]

29	11.66 (s, 1H), 8.46 (q, *J* = 4.05 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.41 Hz, 3H), 1.79 (s, 9H)
30	12.21 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.39 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.08 (br s, 2H), 4.96 (t, *J* = 5.60 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.90 Hz, 2H), 3.89 (q, *J* = 5.82 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.42 Hz, 3H).
31	12.19 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.00 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.36 Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.99 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.15 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.42 Hz, 3H), 2.10 (p, *J* = 6.57 Hz, 2H).
32	12.16 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 4.99 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.40, 8.47 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.43 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 5.01-4.85 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.97 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 12.60 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.35 Hz, 3H), 2.34-2.16 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H).
33	12.10 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (br, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.40 (td, *J* = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H).
34	12.22 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.07 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.44, 8.39 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.12 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.82 (d, *J* = 4.41 Hz, 3H).
35	12.22 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.30 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.30 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.47 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.27 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 5.29 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.80 (s, 9H).
36	12.21 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.31, 8.46 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.51 Hz, 1H), 6.96 (br s, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.25 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.68 Hz, 2H), 3.60-3.54 (m, 4H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.80 (s, 9H).
37	11.85 (br, 1H), 8.37 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 6.14 (br, 2H), 4.94 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
38	12.25 (s, 1H), 8.53 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.97 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

39	12.35 (s, 1H), 8.53 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.97 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).
40	12.22 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.36, 8.46 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.48 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.56 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.54 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.80 (s, 9H).
41	12.22 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.48, 8.44 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.45 Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.61 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.62 Hz, 2H), 2.44 (br s, 4H), 2.34 (br s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.79 (s, 9H).
42	8.42 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67-7.50 (m, 4H), 4.42 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.42 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.41 Hz, 3H). NH_2 및 인돌 NH 는 볼 수 없음.
43	12.21 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.24, 8.53 Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 6.95 (br s, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 5.30 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.65 Hz, 2H), 3.75 (q, *J* = 5.57 Hz, 2H), 1.80 (s, 9H).
44	12.21 (br s, 1H), 8.51 (app q, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
45	11.92 (s, 1H), 8.42-8.36 (오버-랩핑 m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
46	8.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (app s, 1H), 8.13-8.09 (오버-랩핑 m, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.82 (s, 9H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
47	11.71 (s, 1H), 8.37 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59-7.53 (오버-랩핑 m, 2H), 7.43-6.82 (br s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.45 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).
48	11.94 (s, 1H), 8.47 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.46 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
49	12.10 (s, 1H), 8.48 (app q, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 3.56 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

[1115]

50	12.50 (s, 1H), 8.46 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (br s, 2H), 2.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.78 (s, 9H).
51	ND
52	12.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.79 (s, 9H).
53	11.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.04 (br, 2H), 6.84 (s, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.79 (s, 9H).
54	11.44 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (app s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (br, 2H), 6.77-6.75 (br dd, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.78 (s, 9H).
55	12.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (br dd, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14-6.80 (br, 2H), 3.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
56	12.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15-6.65 (br, 2H), 4.19-4.10 (m, 1H), 1.79 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
57	12.11 (s, 1H), 8.51 (br t, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-6.60 (br, 2H), 3.36-3.29 (추정 q, 2H, 용매에 의해 흐려짐), 1.79 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
58	12.11 (s, 1H), 8.48 (br d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (app s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15-6.65 (br, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.78 (s, 9H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H).
59	12.22 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (app d, 3H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (app t, 2H), 7.10 (app t, 1H), 6.95 (br, 2H), 1.79 (s, 9H).
60	8.42 (br q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (app s, 1H), 7.68 (app d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.79 (s, 9H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
61	11.90 (s, 1H), 8.38 (br q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 5.59 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
62	12.20 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.15 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.24 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.36, 8.38 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.07 (br s, 2H), 5.39 (p, *J* =

[1116]

	8.46 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.39 Hz, 3H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H).
63	11.88 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.21 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.34 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.54, 8.41 Hz, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.72 (tt, *J* = 4.41, 10.77 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.36 Hz, 3H), 2.07-1.67 (m, 6H), 1.58-1.18 (m, 4H).
64	11.84 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.99 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.35 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.25, 8.45 Hz, 1H), 7.11 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.43 Hz, 3H), 2.19-2.06 (m, 4H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H).
65	12.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.02 (br s, 2H), 4.82-4.65 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.42 Hz, 3H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.93-1.66 (m, 4H).
66	11.96 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.70 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.43 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.54, 8.37 Hz, 1H), 7.15 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.21 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.42 Hz, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H).
67	11.92 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.95 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.50, 8.28 Hz, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.89 (tt, *J* = 3.81, 7.40 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.39 Hz, 3H), 1.34-1.18 (m, 2H), 1.23-1.07 (m, 2H).
68	12.14 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05-7.99 (오버-랩핑 m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (br, 1H), 7.05-6.80 (br, 2H), 1.79 (s, 9H).
69	12.20 (s, 1H), 8.31 (br q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.94 (br, 2H), 2.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.78 (s, 9H).
70	11.52 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.01 (br, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (br d, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.78 (s, 9H).
71	11.31 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (app s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (br, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.70- 6.69 (m, 1H), 5.92 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.78 (s, 9H).
72	12.17 (s, 1H), 8.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (br, 2H), 3.72 (app q, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.79 (s, 9H).
73	12.25 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.40 (ddd, *J* = 4.8, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (dt, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.20 (app s, 1H), 7.90-7.83 (오버-랩핑 m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 7.3, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (br, 2H), 1.79 (s, 9H).

[1117]

74	12.18 (s, 1H), 8.50 (br q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (app s, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.07 (br, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.80 (s, 9H).
75	12.14 (br, 1H), 9.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (app s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36-7.21 (오버-랩핑 m, 추정 5H), 6.94 (br, 2H), 4.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H)
76	12.13 (s, 1H), 8.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.25 (오버-랩핑 m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.93 (br, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.89 (app t, 2H), 1.79 (s, 9H).
77	12.16 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (br, 2H), 3.54 (app q, 2H), 2.65-2.51 (m, 2H), 1.79 (s, 9H).
78	12.16 (s, 1H), 8.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (app s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (br, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 9H).
79	12.20 (s, 1H), 9.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (app s, 1H), 7.77-7.74 (오버-랩핑 m, 2H), 7.65-7.62 (오버-랩핑 m, 2H), 4.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H),1.79 (s, 9H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
80	12.11 (s, 1H), 8.53 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (br, 2H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.28 (td, 용매에 의해 흐려짐 .추정 2H), 3.19 (app t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.78 (s, 9H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H).
81	11.50 (s, 1H), 8.38 (br q, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (app s, 1H), 7.60 (app s, 2H), 6.80 (br, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.78 (s, 9H)
82	11.70 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (app s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (br dd, 1H), 6.84 (br, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.77 (s, 9H).
83	8.49 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (br, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (app d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.79 (s, 9H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
84	11.97 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 4.67 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.23 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.42, 8.45 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.44 Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.23 Hz, 2H), 2.59 (d, *J* = 4.43 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.20 Hz, 3H).
85	12.19 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 4.55 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.28 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.55 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.38 Hz, 1H), 7.07 (br s, 2H), 3.94 (tt, *J* = 3.86, 7.38 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.44 Hz, 3H), 1.31-1.06 (m, 4H).

[1118]

86	12.15 (s, 1H), 8.49 (q, *J* = 4.22 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.45, 8.42 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.41 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 5.29 (p, *J* = 7.19 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.42 Hz, 3H), 2.23-1.98 (m, 4H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H).
87	12.49 (s, 1H), 8.57 (br q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.01 (br, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.78 (s, 9H).
88	12.67 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 8.29 (app s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.98 (br, 2H), 1.79 (s, 9H).
89	12.15 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.25 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 0.70, 1.44 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.41, 8.47 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.42 Hz, 1H), 7.10 (br s, 2H), 5.02-4.85 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 12.03 Hz, 2H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.35-2.07 (m, 2H), 0.78-0.62 (m, 2H), 0.67-0.55 (m, 2H). 1 × CH_2 는 볼 수 없음
90	12.13 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.27 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.45 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 5.06-4.89 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 13.01 Hz, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.78-0.55 (m, 4H).
91	12.11 (s, 1H), 8.50 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (app s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (br, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 1.79 (s, 9H), 1.57 (sext, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
92	12.27 (s, 1H), 8.49 (br q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.60 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
93	12.33 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 10.86 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 10.35 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.33 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.42, 8.46 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.46 Hz, 1H), 5.26-5.12 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 2H), 2.90 (dq, *J* = 4.05, 7.25 Hz, 1H), 2.40 (q, *J* = 11.18, 11.95 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 13.07 Hz, 2H), 0.78-0.56 (m, 4H).
94	12.17 (s, 1H), 8.48 (br q, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (br d, 1H), 7.60 (br d, 1H), 7.04 (br, 2H), 4.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.26 (br t, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 2H).
95	ND

[1119]

96	12.14 (br, 1H), 8.49 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (br, 2H), 4.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H).
97	8.66 (br q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 57.3 Hz, 1H), 7.74 (app d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (br, 2H), 2.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.77 (s, 9H).
98	12.14 (s, 1H), 8.50 (br t, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.71 (br dd, 1H), 7.60 (br d, 1H), 5.58-5.52 (m, 1H), 4.17-4.07 (오버-랩핑 m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.57 (app sext, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). NH_2 신호는 존재하지 않음.
99	12.22 (s, 1H), 8.52 (br t, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.71 (br d, 1H), 7.61 (br d, 1H), 5.35 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.33 (추정 2H, 용매에 의해 흐려짐), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). NH_2 신호는 관찰되지 않음.
100	12.23 (s, 1H), 8.49 (br q, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (app s, 1H), 7.70 (br dd, 1H), 7.62 (br d, 1H), 5.35 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H). NH_2 신호는 관찰되지 않음.
101	12.14 (s, 1H), 8.49 (br d,*J* = 4.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (br, 2H), 5.58-5.52 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H).
102	12.21 (s, 1H), 8.50 (br d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.69 (br d, 1H), 7.60 (br d, 1H), 5.35 (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H). NH_2 신호는 관찰되지 않음.
103	12.13 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (app s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.57 (app t, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H). NH_2 신호는 관찰되지 않음.
104	8.49 (d, *J* = 4.27 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.44, 8.45 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.39 Hz, 1H), 7.16 (br s, 2H), 5.23 (p, *J* = 8.14 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.24 (dt, *J* = 6.04, 11.97 Hz, 1H), 2.90 (tt, *J* = 4.07, 7.12 Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.29-2.00 (m, 3H), 1.90 (dq, *J* = 7.16, 13.75 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 6.47, 12.64 Hz, 1H), 0.78-0.66 (m, 2H), 0.66-0.55 (m, 2H). 인돌 NH 은 볼 수 없음.
105	ND

[1120]

106	11.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.88 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.30-2.21 (m, 18H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).
107	12.25 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 5.13 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).
108	11.90 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23-8.09 (m, 2H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.12 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).
109	12.00 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.93 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). NH_2 신호는 관찰되지 않음.

[1121]

[1122] 다른 예제들의 합성

[1123] ***실시예 39*** - *2-[4-아미노-1-(프로판-2-일)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-3-브로모-N-메틸-1H-인돌-6-카복사미드*

[1124] 1시간의 반응 시간동안 2-(4-아미노-1-이소프로필-1*H*-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드(100 mg, 0.287 mmol) 및 NBS (56 mg, 0.32 mmol)로부터 일반적 방법 8에서 사용된 것과 유사한 절차에 따라 제조하고(HPLC로 관찰된 모노- 및 디브롬화된 생성물의 7:3 혼합물), fcc(0-5% MeOH:DCM)에 의해 정제하여, 표제 화합물(31 mg, 25%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1125] ***실시예 51*** - *2-{4-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-N-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카복사미드*

[1126] DMF (7 mL) 중의 6-아미노-5-((4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)에티닐)-*N*-메틸피콜린아미드(138 mg, 0.38 mmol) 및 칼륨 *tert*-부톡시드(THF 중 1.0 M, 1.89 mL)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공하에* 농축시키고, 생성된 잔류물을 MeOH(10 mL)에 용해시키고, 헵탄(20 mL)으로 공비추출시켰다. 형성된 고체를 MeOH(10 mL)에 용해시키고 MP-TsOH 수지를 이용한 포획/방출로 정제하고, MeOH(50 mL)로 세척하고 NH_3/MeOH(1%, 30 mL)로 용리시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-5% MeOH(+ 1% NH_3))로 정제하여 표제 화합물(22 mg, HPLC에 의한 순도 91%, 16%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1127] ***실시예 54*** - *N-(2-{4-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-1H-인돌-6-일)아세타미드*

[1128] DCM (2 mL) 중의 3-(6-아미노-1*H*-인돌-2-일)-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(51 mg, 0.15 mmol)의 용액에 피리딘(20 μL, 0.25 mmol), 이어서 무수 아세트산(20 μL, 0.15 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 70분 동안 교반하였다. EtOAc(20 mL) 및 물(10 mL)을 첨가하고 2상 혼합물을 분리하였다. 유기층을 포화 수성 NH_4Cl(10 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$(10 mL) 및 염수(2 × 10 mL)로 세척한 다음, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물(29mg, 53%)을 수득하였다.

[1129] ***실시예 55*** - *1-(2-{4-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-1H-인돌-6-일)프로판-1-온*

[1130] DCM(3 mL) 중의 1-(2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-1*H*-인돌-6-일)프로판-1-올(32 mg, 0.079 mmol)의 용액에 DCM(3 mL) 중 DMP(40 mg, 0.095 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 수성 NaOH(1.0M, 30mL)로 희석하고 추가 15분 동안 교반하였다. EtOAc(30 mL)를 첨가하고 2상 혼합물을 분리하였다. 유기층을 물(30 mL), 염수(30 mL)로 세척한 다음, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물(9 mg, HPLC에 의한 순도 91%, 29%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1131] ***실시예 70*** - *N-(2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1H-인돌-6-일)메탄설폰아미드*

[1132] 0℃에서 DCM (1 mL) 중의 3-(6-아미노-1*H*-인돌-2-일)-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민(40 mg, 0.12 mmol) 및 피리딘(20 μL, 0.25 mmol)의 혼합물에 메탄설포닐 클로라이드(15 μL, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 유지시킨 후, DCM 중의 MeOH(1:9, 10 mL)와 물(10 mL) 사이에 분배시켰다. HCl(1.0M) 및 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가를 통해 pH를 7 내지 8로 조정하고 층을 분리시켰다. 수성층을 추가의 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 상 분리기를 통과시키고 *진공하에* 농축시켰다. 그렇게 수득된 생성물을 fcc(이소헥산 중 0 내지 100% EtOAc, 이어서 DCM 중 0 내지 10% MeOH)로 정제하였다. 단리된 주황색 고체를 예비 HPLC로 추가 정제하여 표제 화합물(9mg, 20% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1133] ***실시예 71*** - *1-(2-(4-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-1H-인돌-6-일)-3-메틸우레아*

[1134] THF(1 mL) 중의 페닐 (2-(4-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-1*H*-인돌-6-일)카바메이트(57 mg, 0.11 mmol)의 용액에 메틸아민(THF 중 2.0 M, 0.10 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 23시간 동안 교반하였다. THF(1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 추가 메틸아민(THF 중 2.0 M, 0.10 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 교반한 후 추가의 메틸아민(THF 중 2.0 M, 0.10 mL) 및 THF(1 mL)를 첨가하였다. 추가로 7.5 시간 후에 메틸아민(THF 중 2.0 M, 0.10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 60

시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(20 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(20 mL) 사이에 분배시키고, 2상 혼합물을 분리하였다. 수성층을 추가 EtOAc(20 mL)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 염수(2 × 20 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물(4 mg, 10% 수율)을 수득하였다.

[1135] ***실시예 93*** - *2-[4-아미노-1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-3-클로로-N-사이클로프로필-1H-인돌-6-카복사미드 하이드로클로라이드*

[1136] 실온에서 1,4-다이옥산(4 mL) 중의 *tert*-부틸 4-[4-아미노-3-[3-클로로-6-(사이클로프로필카바모일)-1*H*-인돌-2-일]피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(30 mg, 0.05 mmol)의 용액에 HCl(1,4-다이옥산 중 4 M, 0.14 mL, 0.54 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 *진공하에* 농축시켜 표제 화합물(24 mg, 90%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1137] ***실시예 97*** - *2-{4-아미노-1-tert-부틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일}-3-클로로-1-(디플루오로메틸)-N-메틸-1H-인돌-6-카복사미드*

[1138] -5℃에서 MeCN:물(15:1, 3.2 mL) 중의 2-(4-아미노-1-*tert*-부틸-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)-3-클로로-*N*-메틸-1*H*-인돌-6-카복사미드(32 mg, 0.08 mmol) 및 NaOH(64 mg, 1.6 mmol)의 혼합물에 디에틸(브로모디플루오로메틸)포스포네이트(43 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온시키고, 이 온도에서 2시간 더 유지하였다. 미반응 출발 물질과 생성물의 2:1 혼합물을 HPLC에 의해 관찰하였다. 용매를 *진공하에* 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc(50 mL)와 물(15 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 보유하고, 수성 상을 추가의 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, 건조시키고 *진공하에* 농축시켰다. 조 생성물을 fcc(이소헥산 중 0-100% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(3.7 mg, 10%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1139] **생물학적 데이터**

[1140] *RET, RET^{V804M} 및 KDR 효소 분석*

[1141] 시분해 형광 이동(FRET)에 기초한 CisBio HTRF kinEASE 키트를 사용하여 키나아제 활성을 검출하였다. RET에 대하여 5 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 nM SEB 및 0.01% Triton X100의 최종 농도가 보충된 1X CisBio 효소 완충액을 함유하는 10 μL의 반응 부피에서 384-웰 흰색 플레이트(Corning #3574)에서 분석을 수행하였다. 동일한 완충액 조건을 2 mM $MnCl_2$ 첨가에 의해 KDR에 사용하였다. RET^{V804M} 완충액은 2 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 20 nM SEB 및 0.01% Triton X100의 최종 농도가 보충된 1X CisBio 효소 완충액을 사용하였다.

[1142] 억제제를 5μL의 키나아제 및 분석 완충액과 함께 15분 동안 플레이트에서 다음 농도로 예비-배양하였다; 13 pM RET(Carna Biosciences; 08-159), 30 pM RET^{V804M}(Millipore; 14-760) 및 150 pM KDR(Millipore; 14-630). 2X 최종 반응 농도에서 5μL ATP 및 기질을 첨가함으로써 반응을 개시하였다. RET의 경우, 이것은 18 μM과 2 μM이었고; RET^{V804M}의 경우, 이는 4 μM 및 1.5 μM이었고, KDR의 경우, 이는 각각 16 μM 및 1 μM이었다. 반응은 각 표적에 대해 ATP K_m에서 수행되었다. Eu^{3+}-크립테이트(1:100 희석) 및 스트렙타비딘-XL665(128nM)로 표지된 TK-항체가 보충된 EDTA를 함유하는 10 μL HTRF 검출 완충액의 첨가로 종결시키기 전에 분석을 실온에서 30분 동안 진행시켰다. 실온에서 1시간 동안 배양한 후, FRET 신호를 Pherastar FS 마이크로플레이트 리더(Microplate Reader)를 사용하여 측정하였다.

[1143] RET, KDR 및 RET^{V804M} 효소에 대한 본 발명의 화합물에 대한 활성 데이터(IC_{50})를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

RET, RET^{V804M} 및 KDR 효소 활성 데이터

[1144]

실시예	RET 효소 IC_{50} (μM)	KDR 효소 IC_{50} (μM)	RET^{V804M} 효소 IC_{50} (μM)
1	0.0172	5.98	0.7
2	0.0186	2.02	0.838
3	0.0232	11.1	>1
4	0.0177	5.35	0.019
5	0.00315	1.88	0.0165
6	0.00457	1	0.214
7	0.00803	1.57	0.013
8	0.0147	9.01	0.0407
9	0.00453	1.18	0.0148
10	8.14	>>30	>30
11	0.0551	26.6	4.25
12	0.0457	2.91	3.94
13	0.0132	3.22	0.697
14	0.0402	26.9	0.138
15	0.463	>30	1.16
16	0.804	>30	3.67
17	0.0821	>30	0.199
18	0.00873	0.345	0.00766
19	0.355	>30	2.59
20	0.212	>30	1.35
21	0.139	>30	0.237
22	0.125	>30	0.0867
23	0.0143	1.51	0.0239
24	0.0575	5.45	0.07
25	0.0298	10.5	0.0321
26	0.0492	>30	0.0549
27	0.0544	26.8	0.058
28	0.0681	>30	0.0153
29	0.00578	4.02	0.15
30	0.0804	>30	0.324
31	0.0543	>30	0.169
32	0.00793	4.58	0.0456
33	0.097	>30	0.0819
34	0.0739	>30	0.209
35	0.0171	1	0.0198
36	0.0652	0.234	0.0206
37	0.0324	9.42	1.38
38	0.00524	3.47	0.0258
39	0.0231	11.2	0.0434
40	0.00736	0.0667	0.00555
41	0.0212	0.142	
42	0.607	>30	2.95
43	0.00566	0.566	0.00583
44	0.153	>30	2.6
45	0.114	>30	>30
46	0.194	>30	1.96
47	0.00484	2.56	0.494
48	0.00831	8.53	0.0277
49	0.00541	4.2	0.0162
50	0.0507	>30	0.165
51	0.126	>30	5.01
52	0.0373	>30	0.147
53	0.0224	4.5	7.56
54	0.0022	1.06	0.205
55	0.191	>30	>30
56	0.0355	>30	0.0579
57	0.0106	6.11	
58	0.024	0.933	0.0176
59	0.328	>30	0.769
60	0.0647	8.59	6.12

[1145]

61	0.00715	5.13	0.415
62	0.00578	3	0.0537
63	0.0357	>30	2.6
64	0.00635	4.31	0.827
65	0.01	9.49	0.0532
66	0.0393	>30	2.9
67	0.0421	>30	
68	0.0142		0.0351
69	0.0168	1.48	0.131
70	0.0299	4.68	3.4
71	0.00102	0.598	0.173
72	0.0509	18	0.101
73	0.0513		0.0856
74	0.0374	18.1	28.2
75	0.109	>30	0.204
76	0.227	>30	
77	0.501	26.1	0.249
78	0.0704	10.6	0.205
79	0.188	>30	0.435
80	0.626	>30	1.45
81	0.0188	7.42	0.213
82	0.0111	1.05	
83	0.0536	11.4	0.225
84	0.0215	>30	0.0648
85	0.0322	11.3	0.135
86	0.00523	5.42	0.0445
87	0.0356	5.53	3.26
88	0.00949	1.35	0.0278
89	0.00473	0.646	0.00872
90	0.0865	20	0.0796
91	0.0493	12.5	0.0203
92	0.0524	5.2	0.0901
93	0.0327	7.73	0.0998
94	0.0138	7.67	0.0395
95	0.0311	8.37	0.0951
96	0.013	1.08	0.0207
97	11.2	>30	>30
98	0.0331	6.09	0.0843
99	0.0365	14	0.0787
100	0.0341	14.2	0.134
101	0.00988	0.652	0.0222
102	0.0354	4.65	0.0685
103	0.00866	0.924	0.0222
104	0.00425	0.245	0.00848
105	0.0318	5.31	0.114
106	0.00795	3	3
107	0.00415	0.712	0.0329
108	0.00419	1.71	8
109	0.00629	0.894	0.0473

[1146]

[1147] *BaF3 세포 검정*

[1148] Daley 및 Baltimore[16]에 의해 원래 개발된 시스템을 사용하여, IL-3 의존성 BaF3 세포를 변형시켜 활성화된 재조합 키나아제를 발현하였다. IL3의 제거 후에, 변형된 세포는 생존 및 증식을 위한 재조합 키나아제의 활성에 의존한다. KIF5B-RET(Pasi Janne[7]의 선물), KDR 및 RET^{V804M}(Advanced Cellular Dynamics, San Diego)을 발현하는 BaF3 세포주를 10% FBS 및 적절한 항생제가 함유된 RPMI-1640 배지에서 유지시켰다. 비-변형 BaF3 세포(WT)를 10% FBS를 함유하는 RPMI-1640 배지에서 유지시키고, 10 ng/mL 재조합 마우스 IL3(R&D systems)을 보충하였다. 화합물 IC_{50}의 평가를 위해, 세포를 30 μL 배양 배지에서 웰 당 1500 또는 3000 세포로 384-웰 플레이트에 플레이팅하고, 음향 액체 처리 플랫폼(acoustic liquid handling platform)(LABCYTE)을 사용하여 화합물을 분배했다. 가습된 5% CO_2 분위기에서 37℃에서 48시간 동안 세포를 배양한 후, 10 μL CellTiter-Glo 제제(Promega)를 첨가하고 발광을 측정하여 생존력을 측정했다.

[1149] 세포 활성 데이터를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

BaF3 세포 활성 데이터

실시예	KIF5B-RET IC_{50}(μM)	KDR IC_{50} (μM)	BCR-RET(V804M IC_{50} (μM)	BaF3 IC_{50} (μM)
1	0.0691	1.93	0.64	2.53
2	0.0348	4.1	0.202	>10
3	0.0928	3.65	1.5	3.82
4	0.0125	1.92	0.0272	2.54
5	0.038	3.16	0.0848	4.64
6	0.0435	2.42	1.07	3.27
7	0.0346	2.74	0.0859	4.64
8	0.0468	6.89	0.0975	6.89
9	0.0608	4.42	0.0836	>10
10	0.539	2.39	1.15	4.53
11	0.164	6.05	2.71	8.92
12	0.119	7.39	1.73	>10
13	0.107	>10	1.56	>10
14	0.166	>10	0.142	>10
15	1.62	4.91	1.32	4.92
16	5.02	>10	1.98	>10
17	0.508	>10	0.429	>10
18	0.0111	0.554	0.0143	>10
19	0.664	5.49	0.615	>10
20	0.472	>10	0.711	>10
21	0.411	>10	0.41	>10
22	0.138	>10	0.114	>10
23	0.265	>10	0.362	>10
24	0.38	>10	0.692	>10
25	0.21	>10	1.35	>10
26	0.46	>10	0.538	6
27	0.475	4.91	0.556	4.88

[1150]

28	0.0896	4.24	0.0678	6.4
29	0.0191	4.64	0.151	9.73
30	>10	>10	>10	>10
31	1.19	>10	4.29	>10
32	5.91	>10	>10	>10
33	0.555	>10	0.308	>10
34	1.51	>10	3.87	>10
35	0.0199	2.07	0.0264	>10
36	0.0164	1.01	0.0338	6.56
37	0.17	>10	2.55	>10
38	0.101	8.24	0.235	>10
39	0.185	>10	0.602	>10
40	0.0159	0.905	0.0779	4.29
41	0.05	3.56	0.129	6.85
42	>10	>10	>10	>10
43	0.0537	5.03	0.083	>10
44	3.15	>10	6.94	>10
45	3.43	>10	>10	>10
46	>10	>10	>10	>10
47	0.0417	1.39	0.445	4.6
48	0.0685	6.38	0.117	>10
49	0.0502	5.88	0.0985	>10
50	0.192	9.09	0.361	>10
51	0.71	4.02	1.2	>10
52	0.0576	6.11	0.243	>10
52	0.0863	>10	2.58	>10
54	0.0137	1.54	0.195	1.75
55	0.308	>10	0.525	>10
56	0.101	6.83	0.116	>10
57	0.0245	3.55	0.0345	>10
58	0.0137	0.754	0.0137	>10
59	0.0804	3.62	0.12	>10
60	0.252	7.42	1.32	9.11
61	0.0383	5.11	0.469	>10
62	0.0716	9.44	0.112	>10
63	0.091	4.53	0.565	4.37
64	0.0689	3.23	0.55	2.94
65	0.0235	5.4	0.0587	>10
66	0.488	>10	3.11	>10
67	0.467	>10	3.02	>10
68	0.0407	>10	0.0758	>10
69	0.0303	4.63	0.161	>10
70	0.1	1.79	1.77	>10
71	0.00825	0.051	0.0244	0.0539
72	1.75	>10	2.07	>10
73	0.0661	2.23	0.0588	>10
74	0.0724	3.95	0.509	3.42
75	0.106	5.7	0.143	>10
76	0.28	6.78	0.239	7.45
77	0.153	5.7	0.125	8.44
78	0.0926	4.53	0.147	>10
79	0.223	>10	0.208	>10

[1151]

80	1.49	>10	0.561	>10
81	0.111	>10	0.34	>10
82	0.0072	0.871	0.0112	1.8
83	0.0966	3.43	0.214	>10
84	0.157	>10	0.427	>10
85	0.402	>10	1.4	>10
86	0.0348	1.42	0.0833	2.24
87	0.0229	0.831	0.578	2.24
88	0.0137	0.458	0.0137	>10
89	1.82	>10	4.85	>10
90	0.173	4.77	0.242	>10
91	0.0481	3.41	0.048	>10
92	0.0646	5.73	0.12	>10
93	3.95	>10	5.38	>10
94	1.23	>10	2.37	>10
95	0.331	>10	0.55	>10
96	0.629	>10	1.1	>10
97	0.657	5.44	1.39	8.4
98	0.455	>10	0.639	>10
99	0.215	8.9	0.417	8.15
100	0.222	>10	0.705	6.73
101	0.349	>10	0.761	>10
102	0.236	>10	0.458	>10
103	0.15	8.42	0.456	>10
104	0.544	>10	1.66	>10
105	4.04	>10	>10	>10
106	0.0581	2.17	0.355	>10
107	0.0192	1.99	0.0752	>10
108	0.0424	0.948	0.31	>10
109	0.0193	1.12	0.109	>10

[1152]

[1153] 본 발명의 특정 구현예가 참조 및 설명을 위해 본 명세서에 설명되었지만, 첨부된 청구범위에 의해 한정된 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 당업자에게 명백할 것이다.

[1154] **참조문헌**

[1155] *[1]* Carlomagno, F., Guida, T., Anagantil, S., Vecchio, G., Fusco, A., Ryan, A., Billaud, M., Santoro, M. (2004). Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. Oncogene 23, 6056-6063

[1156] *[2]* Chao, B., Briesewitz, R., Villalona-Calero, M. (2012) RET fusion genes in Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO 30, 4439-4441.

[1157] *[3]* Diner, P., Alao, J., Soerland, J., Sunnerhagen, P. Grotli, M. (2012) J Med Chem 2012 55(10) 4872-6

[1158] *[4]* Elisei, R., Cosci, B., Romei, C., Bottici, V., Renzini, G., Molinaro, E., Agate, L., Vivaldi, A., Faviana, P., Basolo, F., Miccoli, P., Berti, P., Pacini, F., Pinchera, A. (2008) RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93, 682-687.

[1159] *[5]* Ju, Y., Lee, W., Shin, J., Lee, S., Bleazard, T., Won, J., Kim, Y., Kim, J., Kang, J., Seo, J. (2011). A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. Genome Res. 3, 436-445.

[1160] *[6]* Kohno, T., Ichikawa, H., Totoki, Y., Yasuda, K., Hiramoto, M., Nammo, T., Sakamoto, H., Tsuta, K., Furuta, K., Shimada, Y., Iwakawa, R., Ogiwara, H., Oike, T., Enari, M., Schetter, A., Okayama, H., Haugen, A., Skaug, V. Chiku, S., Yamanaka, I., Arai, Y., Watanabe, S., Sekine, I., Ogawa, S., Harris, C., Tsuda, H., Yoshida, T., Yokota, J., Shibata, T. (2012) KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med. 12, 375-377.

[1161] *[7]* Lipson, D., Capelletti, M., Yelensky, R., Otto, G., Parker, A., Jaroszi, M., Curran, J., Balasubramanian, S., Bloom, T., Brennan, K., Donahue, A., Downing, S., Frampton, G., Garcia, L., Juhn, F., Mitchell, K., White, E., White, J., Zwirko, Z., Peretz, T., Nechushtan, H., Soussan-Gutman, L., Kim, J., Sasaki, H., Kim, H., Park, S., Ercan, D., Sheehan, C., Ross, J. Cronin, M., Janne, P., Stephens, P. (2012) Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. Nat Med. 12, 382-384.

[1162] *[8]* Matsubara, D., Kanai, Y., Ishikawa, S., Ohara, S., Yoshimoto, T., Sakatani, T., Oguni, S., Tamura, T., Kataoka, H., Endo, S., Murakami, Y., Aburatani, H., Fukayama, M., Niki, T. (2012). Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. J Thorac Oncol. 12, 1872-6.

[1163] *[9]* Nagilla, M., Brown, R., Cohen, E. (2012). Cabozantinib for the treatment of Advanced Medullary Thyroid Cancer. Adv Ther 11, 925-934.

[1164] *[10]* Santoro, M. and Carlomagno, F. (2006). Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer.Nature Clinical Practice: Endocrinology and Metabolism 2, 42-52.

[1165] *[11]* Verbeek. H.H., Alves, M.M., de Groot, J.W., Osinga J, Plukker, J.T., Links, T.P., Hofstra, R.M. (2011). The effects of four different tyrosine kinase inhibitors on medullary and papillary thyroid cancer cells. J Clin Endocrinol Metab. 96, 2010-2381.

[1166] *[12]* Vitagliano, D., De Falco, V., Tamburrino, A., Coluzzi, S., Troncone, G., Chiappetta, G., Ciardiello, F., Tortora, G., Fagin, J., Ryan, A., Carlomagno, F., Santoro, (2011). The tyrosine inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells. Endocrine-related Cancer 18, 1-11.

[1167] *[13]* Wang, R., Hu, H., Pan, Y., Li, Y., Ye, T., Li, C., Luo, X., Wang, L., Li, H., Zhang, Y., Li, F., Lu, Y., Lu, Q., Xu, J., Garfield, D., Shen, L., Ji, H., Pao, W., Sun, Y., Chen, H. (2012). RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. JCO 30, 4352-4359.

[1168] *[14]* Wells, S. and Santoro, M. (2009) Targeting the RET pathway in thyroid cancer. Clin Can Res. 15, 7119-7123.

[1169] *[15]* Wells, S., Gosnell, J., Gagel, R., Moley, J., Pfister, D., Sosa, J., Skinner, M., Krebs, A., Vasselli, J., Schlumberger, M. (2012). Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. JCO 10, 134-141.

[1170] *[16]* Daley, G. Q.; Baltimore, D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myelogenous leukemia-specific P210bcr/abl protein. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1988, 85, 9312-16.