



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0064369  
(43) 공개일자 2022년05월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 401/14* (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01) *C07D 471/08* (2006.01)  
*C07D 471/10* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 498/08* (2006.01) *C07D 498/14* (2006.01)  
*G01N 33/68* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*A61K 31/506* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7008392
- (22) 출원일자(국제) 2020년08월13일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년03월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/046078
- (87) 국제공개번호 WO 2021/030537  
 국제공개일자 2021년02월18일
- (30) 우선권주장  
 62/886,735 2019년08월14일 미국(US)

- (71) 출원인  
**인사이트 코퍼레이션**  
 미국 텔라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
- (72) 발명자  
**예 민**  
 미국 텔라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801  
**천 잉난**  
 미국 텔라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **CDK2 저해제로서의 이미다졸릴 피리디딘일아민 화합물**

**(57) 요약**

본 출원은 사이클린-의존성 키나제 2(CDK2)의 이미다졸릴 피리디딘일아민 저해제뿐만 아니라, 이의 약제학적 조성물, 및 이를 사용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/5377* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07D 405/14* (2013.01)  
*C07D 471/08* (2013.01)  
*C07D 471/10* (2013.01)  
*C07D 487/04* (2013.01)  
*C07D 498/08* (2013.01)  
*C07D 498/14* (2013.01)  
*C12Q 1/6886* (2022.01)

(72) 발명자

**파바타 마가렛**

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프  
1801

**로 이븐**

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프  
1801

**예 친다**

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프  
1801

**리 징웨이**

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프  
1801

**무카이 켄**

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프  
1801

**스미스 브랜든**

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프  
1801

**우 량싱**

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프  
1801

**야오 웬칭**

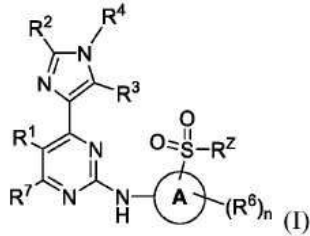
미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프  
1801

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중:

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

고리 모이어티 A는 4-14원 헤테로사이클로알킬이되, 고리 모이어티 A는 상기 4-14원 헤테로사이클로알킬의 포화된 또는 부분 포화된 고리의 고리 구성원에 화학식 (I)의 -NH-기에 부착되고;

R<sup>1</sup>은 H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 그룹 (a), 그룹 (b) 또는 그룹 (c)에 나타낸 바와 같이 정의되고;

그룹 (a):

R<sup>2</sup>는 H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고;

R<sup>3</sup>은 H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

R<sup>4</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>(OR<sup>a4</sup>), C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>로부터 선택되되; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

그룹 (b):

R<sup>2</sup>는 H, D, 할로, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각

테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, NHOR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>(OR<sup>a2</sup>), C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, OS(O)(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, S(O)(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f2</sup>R<sup>g2</sup>, OP(O)(OR<sup>h2</sup>)(OR<sup>i2</sup>), P(O)(OR<sup>h2</sup>)(OR<sup>i2</sup>) 및 BR<sup>j2</sup>R<sup>k2</sup>로부터 선택되며; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

R<sup>3</sup>은 H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

R<sup>4</sup>는 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고;

그룹 (c):

R<sup>2</sup>는 H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 5-7원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

각각의 R<sup>a2</sup>, R<sup>c2</sup> 및 R<sup>d2</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c2</sup>와 R<sup>d2</sup>는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-10원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>b2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>e2</sup>는 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되

고;

각각의  $R^{f2}$  및  $R^{g2}$ 는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{h2}$  및  $R^{i2}$ 는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{j2}$  및  $R^{k2}$ 는 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j2}$ 와  $R^{k2}$ 는, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의  $R^{2A}$ 는 독립적으로 D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a21</sup>, SR<sup>a21</sup>, NHOR<sup>a21</sup>, C(O)R<sup>b21</sup>, C(O)NR<sup>c21,d21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>(OR<sup>a21</sup>), C(O)OR<sup>a21</sup>, OC(O)R<sup>b21</sup>, OC(O)NR<sup>c21,d21</sup>, NR<sup>e21</sup>R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>NR<sup>c21,d21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)OR<sup>a21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)NR<sup>c21,d21</sup>, C(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, C(=NR<sup>e21</sup>)NR<sup>c21,d21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(=NR<sup>e21</sup>)NR<sup>c21,d21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)NR<sup>c21,d21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c21,d21</sup>, S(O)R<sup>b21</sup>, S(O)NR<sup>c21,d21</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c21,d21</sup>, OS(O)(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, S(O)(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f21,g21</sup>, OP(O)(OR<sup>h21</sup>)(OR<sup>i21</sup>), P(O)(OR<sup>h21</sup>)(OR<sup>i21</sup>) 및 BR<sup>j21,k21</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup> 및 R<sup>d21</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c21</sup>과 R<sup>d21</sup>은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>b21</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독

립적으로 선택된  $R^{2B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{e21}$ 은 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{f21}$  및  $R^{g21}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{h21}$  및  $R^{i21}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{j21}$  및  $R^{k21}$ 은 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j21}$ 과  $R^{k21}$ 은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의  $R^{2B}$ 는 독립적으로 D, 할로, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a22}$ ,  $SR^{a22}$ ,  $NHOR^{a22}$ ,  $C(O)R^{b22}$ ,  $C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$ ,  $C(O)OR^{a22}$ ,  $OC(O)R^{b22}$ ,  $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$ ,  $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $C(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $NR^{c22}S(O)R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)R^{b22}$ ,  $S(O)NR^{c22}R^{d22}$ ,  $S(O)_2R^{b22}$ ,  $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$ ,  $OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $OS(O)_2R^{b22}$ ,  $S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f22}R^{g22}$ ,  $OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$ ,  $P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$  및  $BR^{j22}R^{k22}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{2C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a22}$ ,  $R^{c22}$  및  $R^{d22}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{2C}$  치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c22}$ 와  $R^{d22}$ 는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립

적으로 선택된  $R^{2c}$  치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의  $R^{b22}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{2c}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{e22}$ 는 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{f22}$  및  $R^{g22}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{h22}$  및  $R^{i22}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{j22}$  및  $R^{k22}$ 는 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j22}$ 와  $R^{k22}$ 는, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의  $R^{2c}$ 는 독립적으로 D, 할로, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a23}$ ,  $SR^{a23}$ ,  $NHOR^{a23}$ ,  $C(O)R^{b23}$ ,  $C(O)NR^{c23, d23}$ ,  $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$ ,  $C(O)OR^{a23}$ ,  $OC(O)R^{b23}$ ,  $OC(O)NR^{c23, d23}$ ,  $NR^{e23, d23}$ ,  $NR^{c23}NR^{c23, d23}$ ,  $NR^{c23}C(O)R^{b23}$ ,  $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$ ,  $NR^{c23}C(O)NR^{c23, d23}$ ,  $C(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $C(=NR^{e23})NR^{c23, d23}$ ,  $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23, d23}$ ,  $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)NR^{c23, d23}$ ,  $NR^{c23}S(O)R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23, d23}$ ,  $S(O)R^{b23}$ ,  $S(O)NR^{c23, d23}$ ,  $S(O)_2R^{b23}$ ,  $S(O)_2NR^{c23, d23}$ ,  $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $OS(O)_2R^{b23}$ ,  $S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f23, g23}$ ,  $OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$ ,  $P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$  및  $BR^{j23, k23}$ 으로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a23}$ ,  $R^{c23}$  및  $R^{d23}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개

의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c23}$ 과  $R^{d23}$ 은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의  $R^{b23}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{e23}$ 은 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{f23}$  및  $R^{g23}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{h23}$  및  $R^{i23}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{j23}$  및  $R^{k23}$ 은 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j23}$ 과  $R^{k23}$ 은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의  $R^{a4}$ ,  $R^{c4}$  및  $R^{d4}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c4}$ 와  $R^{d4}$ 는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되는 4-10원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의  $R^{b4}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{e4}$ 는 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알



킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, NHOR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>(OR<sup>a41</sup>), C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, C(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, C(=NR<sup>e41</sup>)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(=NR<sup>e41</sup>)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>, S(O)R<sup>b41</sup>, S(O)NR<sup>c41, d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>, OS(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, S(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f41, g41</sup>, OP(O)(OR<sup>h41</sup>)(OR<sup>i41</sup>), P(O)(OR<sup>h41</sup>)(OR<sup>i41</sup>) 및 BR<sup>i41, k41</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c41</sup>과 R<sup>d41</sup>은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>e41</sup>은 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>f41</sup> 및 R<sup>g41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>h41</sup> 및 R<sup>i41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10

원 아틸, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아틸, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>j41</sup> 및 R<sup>k41</sup>은 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의 R<sup>j41</sup>과 R<sup>k41</sup>은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>4B</sup>는 독립적으로 D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a42</sup>, SR<sup>a42</sup>, NHOR<sup>a42</sup>, C(O)R<sup>b42</sup>, C(O)NR<sup>c42, d42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>(OR<sup>a42</sup>), C(O)OR<sup>a42</sup>, OC(O)R<sup>b42</sup>, OC(O)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)NR<sup>c42, d42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42, d42</sup>, S(O)R<sup>b42</sup>, S(O)NR<sup>c42, d42</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42, d42</sup>, OS(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, S(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f42, g42</sup>, OP(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>), P(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>) 및 BR<sup>j42, k42</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup> 및 R<sup>d42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c42</sup>와 R<sup>d42</sup>는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>b42</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>e42</sup>는 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>f42</sup> 및 R<sup>g42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐

-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>h42</sup> 및 R<sup>i42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>j42</sup> 및 R<sup>k42</sup>는 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의 R<sup>j42</sup>와 R<sup>k42</sup>는, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>c43</sup>는 독립적으로 D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a43</sup>, SR<sup>a43</sup>, NHOR<sup>a43</sup>, C(O)R<sup>b43</sup>, C(O)NR<sup>c43, d43</sup>, C(O)NR<sup>c43</sup>(OR<sup>a43</sup>), C(O)OR<sup>a43</sup>, OC(O)R<sup>b43</sup>, OC(O)NR<sup>c43, d43</sup>, NR<sup>c43, d43</sup>R, NR<sup>c43, d43</sup>NR<sup>c43, d43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)OR<sup>a43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)NR<sup>c43, d43</sup>R, C(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, C(=NR<sup>e43</sup>)NR<sup>c43, d43</sup>R, NR<sup>c43</sup>C(=NR<sup>e43</sup>)NR<sup>c43, d43</sup>R, NR<sup>c43</sup>C(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)NR<sup>c43, d43</sup>R, NR<sup>c43</sup>S(O)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c43, d43</sup>R, S(O)R<sup>b43</sup>, S(O)NR<sup>c43, d43</sup>R, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c43, d43</sup>R, OS(O)(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, S(O)(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f43, g43</sup>, OP(O)(OR<sup>h43</sup>)(OR<sup>i43</sup>), P(O)(OR<sup>h43</sup>)(OR<sup>i43</sup>) 및 BR<sup>j43, k43</sup>으로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>G</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a43</sup>, R<sup>c43</sup> 및 R<sup>d43</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>G</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c43</sup>과 R<sup>d43</sup>은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>G</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>b43</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>G</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>e43</sup>은 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{f43}$  및  $R^{g43}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{h43}$  및  $R^{i43}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{j43}$  및  $R^{k43}$ 은 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되고;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j43}$ 과  $R^{k43}$ 은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

$R^Z$ 는  $R^5$  및  $NR^5$ 로부터 선택되고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{5A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

$R^{5Z}$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 선택되고;

또는, 대안적으로,  $R^5$  및  $R^{5Z}$ 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{5A}$  치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

각각의  $R^{5A}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a51}$ ,  $SR^{a51}$ ,  $NHOR^{a51}$ ,  $C(O)R^{b51}$ ,  $C(O)NR^{c51,d51}$ ,  $C(O)NR^{c51,a51}$ ,  $C(O)OR^{a51}$ ,  $OC(O)R^{b51}$ ,  $OC(O)NR^{c51,d51}$ ,  $NR^{e51}$ ,  $NR^{c51,d51}$ ,  $NR^{c51}NR^{c51,d51}$ ,  $NR^{c51}C(O)R^{b51}$ ,  $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$ ,  $NR^{c51}C(O)NR^{c51,d51}$ ,  $C(=NR^{e51})R^{b51}$ ,  $C(=NR^{e51})NR^{c51,d51}$ ,  $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51,d51}$ ,  $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$ ,  $NR^{c51}S(O)NR^{c51,d51}$ ,  $NR^{c51}S(O)R^{b51}$ ,  $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$ ,  $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ ,  $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51,d51}$ ,  $S(O)R^{b51}$ ,  $S(O)NR^{c51,d51}$ ,  $S(O)_2R^{b51}$ ,  $S(O)_2NR^{c51,d51}$ ,  $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ ,  $OS(O)_2R^{b51}$ ,  $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f51,g51}$ ,  $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$ ,  $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$  및  $BR^{j51,k51}$ 로부터 선택되고, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{5B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a51}$ ,  $R^{c51}$  및  $R^{d51}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$

알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c51</sup>과 R<sup>d51</sup>은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-10원 헤테로사이클로알킬기를 형성하되, 상기 4-10원 헤테로사이클로알킬기는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>b51</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>e51</sup>은 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>f51</sup> 및 R<sup>g51</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>h51</sup> 및 R<sup>i51</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>j51</sup> 및 R<sup>k51</sup>은 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의 R<sup>j51</sup>과 R<sup>k51</sup>은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 10-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>5B</sup>는 독립적으로 H, D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a52</sup>, SR<sup>a52</sup>, NHOR<sup>a52</sup>, C(O)R<sup>b52</sup>, C(O)NR<sup>c52, d52</sup>, C(O)NR<sup>c52</sup>(OR<sup>a52</sup>), C(O)OR<sup>a52</sup>, OC(O)R<sup>b52</sup>, OC(O)NR<sup>c52, d52</sup>, NR<sup>c52, d52</sup>R, NR<sup>c52, d52</sup>NR<sup>c52, d52</sup>R, NR<sup>c52</sup>C(O)R<sup>b52</sup>, NR<sup>c52</sup>C(O)OR<sup>a52</sup>, NR<sup>c52</sup>C(O)NR<sup>c52, d52</sup>R, C(=NR<sup>e52</sup>)R<sup>b52</sup>, C(=NR<sup>e52</sup>)NR<sup>c52, d52</sup>R, NR<sup>c52</sup>C(=NR<sup>e52</sup>)NR<sup>c52, d52</sup>R, NR<sup>c52</sup>C(=NR<sup>e52</sup>)R<sup>b52</sup>, NR<sup>c52</sup>S(O)NR<sup>c52, d52</sup>R, NR<sup>c52</sup>S(O)R<sup>b52</sup>, NR<sup>c52</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b52</sup>, NR<sup>c52</sup>S(O)(=NR<sup>e52</sup>)R<sup>b52</sup>, NR<sup>c52</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c52, d52</sup>R, S(O)R<sup>b52</sup>, S(O)NR<sup>c52, d52</sup>R, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b52</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c52, d52</sup>R, OS(O)(=NR<sup>e52</sup>)R<sup>b52</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b52</sup>, S(O)(=NR<sup>e52</sup>)R<sup>b52</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f52, g52</sup>, OP(O)(OR<sup>h52</sup>)(OR<sup>i52</sup>), P(O)(OR<sup>h52</sup>)(OR<sup>i52</sup>) 및 BR<sup>j52, k52</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7

원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a52</sup>, R<sup>c52</sup> 및 R<sup>d52</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c52</sup>와 R<sup>d52</sup>는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하되, 상기 4-7원 헤테로사이클로알킬기는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>b52</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>e52</sup>는 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>f52</sup> 및 R<sup>g52</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>h52</sup> 및 R<sup>i52</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

각각의 R<sup>j52</sup> 및 R<sup>k52</sup>는 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의 R<sup>j52</sup>와 R<sup>k52</sup>는, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의 R<sup>5C</sup>는 독립적으로 H, D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a53</sup>, SR<sup>a53</sup>, NHOR<sup>a53</sup>, C(O)R<sup>b53</sup>, C(O)NR<sup>c53\_d53</sup>, C(O)NR<sup>c53</sup>(OR<sup>a53</sup>), C(O)OR<sup>a53</sup>, OC(O)R<sup>b53</sup>, OC(O)NR<sup>c53\_d53</sup>, NR<sup>c53\_d53</sup>, NR<sup>c53</sup>NR<sup>c53\_d53</sup>, NR<sup>c53</sup>C(O)R<sup>b53</sup>, NR<sup>c53</sup>C(O)OR<sup>a53</sup>, NR<sup>c53</sup>C(O)NR<sup>c53\_d53</sup>, C(=NR<sup>e53</sup>)R<sup>b53</sup>, C(=NR<sup>e53</sup>)NR<sup>c53\_d53</sup>, NR<sup>c53</sup>C(=NR<sup>e53</sup>)NR<sup>c53\_d53</sup>, NR<sup>c53</sup>C(=NR<sup>e53</sup>)R<sup>b53</sup>, NR<sup>c53</sup>S(O)NR<sup>c53\_d53</sup>, NR<sup>c53</sup>S(O)R<sup>b53</sup>, NR<sup>c53</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b53</sup>, NR<sup>c53</sup>S(O)(=NR<sup>e53</sup>)R<sup>b53</sup>, NR<sup>c53</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c53\_d53</sup>, S(O)R<sup>b53</sup>, S(O)NR<sup>c53\_d53</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b53</sup>,

$S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$ ,  $OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$ ,  $OS(O)_2R^{b53}$ ,  $S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f53}R^{g53}$ ,  $OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$ ,  $P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$  및  $BR^{j53}R^{k53}$  으로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a53}$ ,  $R^{c53}$  및  $R^{d53}$  은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되거나;

또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c53}$  과  $R^{d53}$  은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하며, 상기 4-7원 헤테로사이클로알킬기는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{b53}$  은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{e53}$  은 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{f53}$  및  $R^{g53}$  은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{h53}$  및  $R^{i53}$  은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{j53}$  및  $R^{k53}$  은 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되거나;

또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j53}$  과  $R^{k53}$  은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

각각의  $R^6$  은 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{2-4}$  알켄일,  $C_{2-4}$  알킨일, OH,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬로부터 선택되고;

$R^7$ 은 H, D, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{2-4}$  알켄일,  $C_{2-4}$  알킨일, OH,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

각각의  $R^6$ 는 독립적으로 OH,  $NO_2$ , CN, 할로,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{2-3}$  알켄일,  $C_{2-3}$  알킨일,  $C_{1-3}$  할로알킬, 사이아노- $C_{1-3}$  알킬, HO- $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-3}$  알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노, 티오,  $C_{1-3}$  알킬티오,  $C_{1-3}$  알킬설퍼닐,  $C_{1-3}$  알킬설포닐, 카바밀,  $C_{1-3}$  알킬카바밀, 다이( $C_{1-3}$  알킬)카바밀, 카복시,  $C_{1-3}$  알킬카보닐,  $C_{1-3}$  알콕시카보닐,  $C_{1-3}$  알킬카보닐옥시,  $C_{1-3}$  알킬카보닐아미노,  $C_{1-3}$  알콕시카보닐아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노카보닐옥시,  $C_{1-3}$  알킬설포닐아미노, 아미노설포닐,  $C_{1-3}$  알킬아미노설포닐, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노설포닐아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노카보닐아미노 및 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,  $R^1$ 은 할로, CN 또는  $C_{1-3}$  할로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R^7$ 은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 4**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0 또는 1인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{5A}$  치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $R^{5A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-4}$  사이클로알킬, OR<sup>a51</sup> 및 NR<sup>c51</sup>R<sup>d51</sup>로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된  $R^{5B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a51</sup>, R<sup>c51</sup> 및 R<sup>d51</sup>은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 선택되고; 그리고

각각의  $R^{5B}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN, OH,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노 및 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 7**



제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $R^{5A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬 및  $NR^{c51}R^{d51}$ 로부터 선택되고; 그리고

각각의  $R^{c51}$  및  $R^{d51}$ 은 독립적으로 H 및  $C_{1-3}$  알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 그룹 (a)에서 정의된 바와 같은, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 H, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 11**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 테트라하이드로피란일, 피리딜, 피라졸릴, 아이소벤조퓨란-1(3H)-온 및 사이클로프로필메틸로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 테트라하이드로피란일, 피리딜, 피라졸릴, 아이소벤조퓨란-1(3H)-온 및 사이클로프로필메틸 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의  $R^{4A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클

로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, NHOR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41, d41</sup>R<sup>a41</sup>, C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41, d41</sup>R<sup>a41</sup>, NR<sup>c41, d41</sup>R<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41, d41</sup>R<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>R<sup>a41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>R<sup>a41</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>4B</sup>는 독립적으로 H, D, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a42</sup>, SR<sup>a42</sup>, NHOR<sup>a42</sup>, C(O)R<sup>b42</sup>, C(O)NR<sup>c42, d42</sup>R<sup>a42</sup>, C(O)OR<sup>a42</sup>, OC(O)R<sup>b42</sup>, OC(O)NR<sup>c42, d42</sup>R<sup>a42</sup>, NR<sup>c42, d42</sup>R<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)NR<sup>c42, d42</sup>R<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42, d42</sup>R<sup>a42</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42, d42</sup>R<sup>a42</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup> 및 R<sup>d42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>b42</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

각각의 R<sup>4C</sup>는 독립적으로 H, D, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노,

C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 14**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a41</sup>, C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41, d41</sup> 및 NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되며, 이것은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>4B</sup>는 독립적으로 H, D, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42, d42</sup> 및 NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup> 및 R<sup>d42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬 및 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬 및 C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의 R<sup>b42</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되며, 이것은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

각각의 R<sup>4C</sup>는 독립적으로 D, CN, OH 및 C<sub>1-3</sub> 알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 15**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, NHOR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  및  $R^{d41}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4b}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{b41}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4b}$  치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

각각의  $R^{4b}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN, OH,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노 및 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 16

제1항에 있어서,

$n$ 은 0, 1 또는 2이고;

고리 모이어티  $A$ 는 아제티딘 고리, 피롤리딘 고리, 피페리딘 고리 또는 아제판 고리이고;

$R^1$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;

$R^2$ 는 H, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬이고;

$R^3$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;

$R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4a}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{4a}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-4}$  사이클로알킬,  $OR^{a41}$ ,  $SR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41,d41}$ ,  $R^{c41,d41}$ ,  $C(O)OR^{a41}$ ,  $OC(O)R^{b41}$ ,  $OC(O)NR^{c41,d41}$ ,  $NR^{c41,d41}$ ,  $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ ,  $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ ,  $NR^{c41}C(O)NR^{c41,d41}$ ,  $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ ,  $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41,d41}$ ,  $S(O)_2R^{b41}$  및  $S(O)_2NR^{c41,d41}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4b}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  및  $R^{d41}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된  $R^{4b}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{b41}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된  $R^{4b}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{4B}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN, OH,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노 및 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노로부터 선택되고;

$R^Z$ 는  $R^5$ 이고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{5A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{5A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-4}$  사이클로알킬,  $OR^{a51}$  및  $NR^{c51}R^{d51}$ 로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된  $R^{5B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a51}$ ,  $R^{c51}$  및  $R^{d51}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^{5B}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN, OH,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노 및 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노로부터 선택되고;

각각의  $R^6$ 은 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고; 그리고

$R^7$ 은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 17

제1항에 있어서,

$n$ 은 0 또는 1이고;

고리 모이어티 **A**는 피페리딘 고리이고;

$R^1$ 은 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;

$R^2$ 는 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는  $HO-C_{1-6}$  알킬이고;

$R^3$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;

$R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{4A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a41}$ ,  $SR^{a41}$ ,  $NHOR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $C(O)OR^{a41}$ ,  $OC(O)R^{b41}$ ,  $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,

$\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b41}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a41}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c41}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c41}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c41}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b41}}$  및  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c41}}\text{R}^{\text{d41}}$ 로부터 선택되며, 상기  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^{\text{4B}}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $\text{R}^{\text{a41}}$ ,  $\text{R}^{\text{c41}}$  및  $\text{R}^{\text{d41}}$ 은 독립적으로 H,  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^{\text{4B}}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $\text{R}^{\text{b41}}$ 은 독립적으로  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^{\text{4B}}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $\text{R}^{\text{4B}}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬,  $\text{OR}^{\text{a42}}$ ,  $\text{SR}^{\text{a42}}$ ,  $\text{NHOR}^{\text{a42}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b42}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a42}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b42}}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c42}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b42}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c42}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a42}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c42}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b42}}$ ,  $\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b42}}$  및  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$ 로부터 선택되며, 상기  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^{\text{4C}}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $\text{R}^{\text{a42}}$ ,  $\text{R}^{\text{c42}}$  및  $\text{R}^{\text{d42}}$ 는 독립적으로 H,  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^{\text{4C}}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $\text{R}^{\text{b42}}$ 는 독립적으로  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{1-6}$  할로알킬,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $\text{C}_{3-7}$  사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 페닐- $\text{C}_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $\text{C}_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $\text{C}_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $\text{R}^{\text{4C}}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $\text{R}^{\text{4C}}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN, OH,  $\text{C}_{1-3}$  알킬,  $\text{C}_{1-3}$  할로알킬,  $\text{C}_{1-3}$  알콕시,  $\text{C}_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $\text{C}_{1-3}$  알킬아미노 및 다이( $\text{C}_{1-3}$  알킬)아미노로부터 선택되고;

$R^Z$ 는  $NR^5R^{5Z}$  또는  $R^5$ 이고;

$R^{5Z}$ 는 H 또는 메틸이고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{5A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{5A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬 및  $NR^{c51}R^{d51}$ 로부터 선택되고;

각각의  $R^{c51}$  및  $R^{d51}$ 은 독립적으로 H 및  $C_{1-3}$  알킬로부터 선택되고;

각각의  $R^6$ 은 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고; 그리고

$R^7$ 은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 18

제1항에 있어서,

$n$ 은 0 또는 1이고;

고리 모이어티 **A**는 피페리딘 고리이고;

$R^1$ 은 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;

$R^2$ 는 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는  $HO-C_{1-6}$  알킬이고;

$R^3$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;

$R^4$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{4A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}R^{d41}$  및  $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 로부터 선택되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  및  $R^{d41}$ 은 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되, 상기  $C_{1-6}$  알킬은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{b41}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되며, 이는 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{4B}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a42}$ ,  $NR^{c42}R^{d42}$  및  $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$  및  $R^{d42}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{b42}$ 는 독립적으로 selected from  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{4C}$ 는 독립적으로 D, CN, OH 및  $C_{1-3}$  알킬로부터 선택되고;

$R^Z$ 는  $NR^5R^{5Z}$  또는  $R^5$ 이고;

$R^{5Z}$ 는 H 또는 메틸이고;

$R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들 각각은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{5A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

각각의  $R^{5A}$ 는 독립적으로  $CH_3$  및  $NH_2$ 로부터 선택되고;

각각의  $R^6$ 은 H, 할로 또는  $C_{1-3}$  할로알킬로부터 선택되고; 그리고

$R^7$ 은 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 19

제1항 내지 제15항 및 제17항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^Z$ 는  $NR^5R^{5Z}$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 20

제1항 내지 제15항 및 제17항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^Z$ 는  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(CH_3)$  또는  $NH$ (사이클로프로필)인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

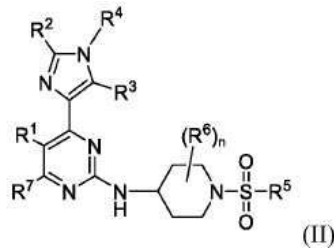
#### 청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^Z$ 는  $R^5$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 22

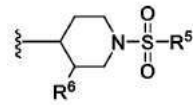
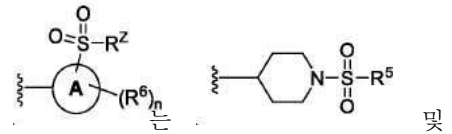
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (II)을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물





**청구항 23**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 모이어티



로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 24**

제1항 내지 제18항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되되; 상기 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 25**

제1항 내지 제18항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딘일 및 피리미딘일이되, 이들 각각은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 26**

제1항 내지 제18항 및 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 CH<sub>3</sub> 및 NH<sub>2</sub>로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>은 Cl, CN 또는 CF<sub>3</sub>인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 모이어티 A는 피페리딘-4-일인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 29**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>3</sup>은 H, F, Cl, Br, CN 또는 CH<sub>3</sub>인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 30**

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>3</sup>은 H, Cl, Br, CN 또는 CH<sub>3</sub>인, 화합물 또는 이의 약제학적으로

허용 가능한 염.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>는 H, 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 HO-C<sub>1-4</sub> 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 32**

제1항에 있어서, 하기로부터 선택되는, 화합물:

3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

3-클로로-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

3-클로로-4-(4-(2-((1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

3-클로로-2-(4-(2-((1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

4-(1-(2-아미노-5-플루오로피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

3-메틸-4-(4-(2-((1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

N-(3-메틸-4-(4-(2-((1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-2-일)아세트아마이드;

4-(1-(2-아미노-3-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(2,5-다이클로로-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(5-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1,5-다이메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-5-카보나이트릴;

(1-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메탄올;

2-메틸-1-(1-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올;

- 4-(1,2-다이메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;  
 4-(5-클로로-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;  
 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;  
 2-메틸-1-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)프로판-2-올;  
*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;  
*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;  
 3-사이클로프로필-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)프로판나이트릴;  
 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴;  
 4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴;  
 4-(1-(2-클로로-4-사이아노페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴;  
*N*-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;  
 1-(4-(2-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;  
 2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;  
*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-4-(1-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민;  
 6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;  
 3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴; 및  
 3-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;  
 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 33**

제1항에 있어서, 하기로부터 선택되는, 화합물:

- 6-메틸-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;  
 4-(1-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;  
 3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-

- 2-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴;
- 6-메톡시-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;
- 6-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;
- 6-에틸-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;
- 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸벤조나이트릴;
- 2-메틸-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 4-(1-(6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 2-클로로-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;
- N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-4-(1-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민;
- 5-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴;
- 4-(1-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴;
- 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메톡시피콜리노나이트릴;
- 6-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;
- 4-(1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 2-플루오로-6-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 4-플루오로-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아

이소프탈로나이트릴;

4-(1-(2,3-다이클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

2-메틸-6-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

2-클로로-3-메틸-6-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

2-브로모-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)피콜리노나이트릴;

4-(1-(2-클로로-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-4-(1-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민;

3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아이소니코티노나이트릴;

2-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴;

3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴;

4-(1-(6-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

2-메틸-4-((5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)부탄-2-올;

4-(1-(6-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(6-((1-(다이메틸아미노)프로판-2-일)옥시)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

2-((5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)프로판나이트릴;

4-(1-(2-(다이플루오로메틸)-6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

6-(2-(에틸(메틸)아미노)에톡시)-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

4-(1-(2-클로로-3-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-((4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-((사이클로프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-올;

1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)에탄-1-올;

(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)메탄올;

1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)프로판-1-올;

(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)(사이클로프로필)메탄올;

3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴;

4-(1-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

3-(4-(2-((1-((1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴;

N-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-4-(1-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민;

3-(4-(2-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴;

5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴;

3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-프로필피콜리노나이트릴;

4-(1-(6-에틸-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(피리딘-3-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)피콜리노나이트릴;

6-(다이플루오로메틸)-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

4-(1-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피

- 페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐) 피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(7-메틸-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- (S)-4-(1-(4-(3-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온;
- (R)-4-(1-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- (S)-4-(1-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-((2-메톡시에틸)아미노)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 2-((3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)(메틸)아미노)에탄-1-올;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- (R)-4-(1-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- (S)-1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피롤리딘-3-올;
- (R)-4-(1-(2-플루오로-4-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1,4-다이메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-

- 4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1,4-다이메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 5-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 4-(1-(4-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아마이드;
- 6-메틸-N-(메틸-d<sub>3</sub>)-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아마이드;
- N,6-다이메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아마이드;
- N-아이소프로필-6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아마이드;
- N-에틸-6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아마이드;
- 3-클로로-N,N-다이메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈아마이드;
- 3-클로로-2-플루오로-N,N-다이메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈아마이드;
- 2,3-다이클로로-N-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈아마이드;
- (R)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피롤리딘-3-올;
- (S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피롤리딘-3-올;
- (S)-4-(1-(2-클로로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- (R)-4-(1-(2-클로로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온;
- 4-(1-(2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-



- 일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-((2-메톡시에틸)아미노)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)-3-메틸이미다졸리딘-2-온;
- 4-(1-(2-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- N1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)-N1,N2,N2-트라이메틸에탄-1,2-다이아민;
- 4-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피페라진-2-온;
- 4-(1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 6-메틸-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;
- 3-(4-(2-(((3R,4S)-1-((2-아미노피리미딘-5-일)설포닐)-3-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴;
- 6-메틸-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;
- 2-클로로-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 4-(1-(5-브로모퀴놀린-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페네틸)-1-메틸피페라진-2-온;
- 4-(1-(4-(아제티딘-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(5-브로모퀴놀린-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(8-브로모퀴놀린-7-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(5-브로모퀴놀린-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리

미던-2-아민;

4-(1-(8-클로로퀴놀린-7-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(5-메틸퀴놀살린-6-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

6-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)퀴놀살린-5-카보나이트릴;

4-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피롤리도나이트릴;

4-(1-(1,3-다이메틸-1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

3-클로로-4-(5-클로로-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

3-클로로-4-(4-(5-클로로-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*,4*R*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

*N*-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤질)-*N*-메틸아세트아마이드;

4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

(*R*)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올;

4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

*N*-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미

다졸-1-일)벤질)아세트아마이드;

4-(1-(2-클로로-4-((2,2-다이플루오로에틸)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

2-((3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아미노)아세트나이트릴;

4-(1-(2-클로로-4-((2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((사이클로프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((사이클로프로필메틸)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((에틸(메틸)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((3,3-다이플루오로아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸아제티딘-3-올;

4-(1-(2-클로로-4-((3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-카보나이트릴;

1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-올;

4-(1-(2-클로로-4-((3,3-다이메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

(1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-2-메틸아제티딘-2-일)메탄올;

2-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올;

2-(1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-일)프로판-2-올;

(S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올;

(R)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)피롤리딘-3-올;

(S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-

이미다졸-1-일)벤질)피롤리딘-3-올;

(R)-4-(1-(2-클로로-4-((3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-1-일메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-(몰폴리노메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-1-메틸피페라진-2-온;

4-(1-(2-클로로-4-((헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

2-((3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아미노)아세트나이트릴;

4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((사이클로프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴;

5-클로로-4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피리

미딘-2-아민;

4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(사이클로프로필설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(에틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-((4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-*N*-사이클로프로필피페리딘-1-설폰아마이드;

(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)메탄올;

2-(하이드록시메틸)-3-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

4-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)아이스벤조퓨란-1(3*H*)-온;

(3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*, 4*S*)-3-메틸-1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)메탄올;

3-(하이드록시메틸)-4-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

6-(하이드록시메틸)-5-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

(2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)메탄올;

4-(1-(4-((1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((4*H*-1, 2, 4-트리아졸-4-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((1*H*-1, 2, 4-트리아졸-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((2*H*-1, 2, 3-트리아졸-2-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((1*H*-1, 2, 3-트리아졸-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((2*H*-테트라졸-2-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((1*H*-테트라졸-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-(다이플루오로메틸)-6-((메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(6-((다이메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(6-(아제티딘-1-일메틸)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미

- 다졸-1-일)페닐)에탄-1-올;
- 5-((메틸아미노)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(6-(아제티딘-1-일메틸)-2-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((에틸(메틸)아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-3-올;
- (S)-1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-올;
- (S)-3-메틸-1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-올;
- 4-메틸-1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-올;
- 4-(1-(6-((다이메틸아미노)메틸)-2-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-메틸-6-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(6-((3,3-다이메틸아제티딘-1-일)메틸)-2-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-3-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-

- 5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-3-플루오로-4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-메틸-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-(에틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(1-(아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-2-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-2-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((비스(메틸- $d_3$ )아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 2-(1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-일)프로판-2-올;
- 4-(1-(2-플루오로-4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)메틸)-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴;
- 4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴;
- 4-(1-(4-사이아노-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미

딘-5-카보나이트릴;

2-메톡시-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)니코티노나이트릴;

3-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

2-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)니코티노나이트릴;

3-플루오로-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

4-(1-(3-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(4-(2-(((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메톡시니코티노나이트릴;

N-((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

3-플루오로-4-(4-(2-(((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

4-(1-(3-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(4-(2-(((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-메틸피콜리노나이트릴;

3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

2-플루오로-3-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

2-플루오로-3-(4-(2-(((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

3-(4-(2-(((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸벤조나이트릴;

3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

3-클로로-4-(4-(2-(((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

3-플루오로-4-(4-(2-(((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴;

N-((3R, 4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(3-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)-2-메틸-1H-이



- 미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-메톡시-3-메틸피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(3-플루오로-2-메틸피리딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(3-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 2-(4-에틸피페라진-1-일)-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)니코티노나이트릴;
- 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)니코티노나이트릴;
- 4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-몰폴리노니코티노나이트릴;
- 4-(1-(3-클로로-2-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(3-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(3-클로로-2-몰폴리노피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(3-클로로-2-(다이메틸아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;
- 1-(4-(2-((1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;
- 1-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;
- 1-(4-(2-(((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;
- 2-메틸-1-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)프로판-2-올;
- 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- N-((3R,4S)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)-4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-

- 4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;
- 1-(4-(2-(((3R,4R)-1-(사이클로프로필설폰일)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;
- 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 1-(4-(2-(((3R,4R)-3-플루오로-1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;
- 1-(4-(2-(((3R,4R)-3-플루오로-1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올;
- 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 2-메틸-1-(4-(2-((1-(피리딘-2-일설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)프로판-2-올;
- 5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 5-((아이소프로필아미노)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 5-((에틸아미노)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- (R)-5-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 5-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-(피페리딘-1-일메틸)벤조나이트릴;
- 2-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴;
- 4-(1-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-((3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘

-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸아제티딘-3-올;

1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-올;

4-(1-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((다이에틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((에틸(메틸)아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-((에틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸아제티딘-3-올;

(R)-1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올;

(R)-1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)피롤리딘-3-올;

(S)-1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)피롤리딘-3-올;

4-(1-(3-(아제티딘-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(((테트라하이드로퓨란-3-일)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(2-몰폴리노에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(2-(사이클로프로필아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페네틸)-3-메틸아제티딘-3-올;

4-(1-(3-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

(R)-1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-

- 이미다졸-1-일)페네틸)-3-메틸피롤리딘-3-올;
- 4-(1-(2-클로로-3-(1-(에틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-3-(1-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-3-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(3-((메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 3-메틸-1-(3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-3-올;
- 4-(1-(3-(아제티딘-1-일메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- (R)-3-메틸-1-(3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-올;
- 4-(1-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 2-클로로-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 4-(1-(2-플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)-6-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-6-플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-

- 5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- (R)-1-(3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올;
- 4-(1-(2-클로로-4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- (R)-1-(3-클로로-5-플루오로-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올;
- 4-(1-(2-클로로-4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-6-플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(3,5-다이플루오로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-1-메틸피페라진-2-온;
- (S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올;
- (R)-1-(3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올;
- (S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올;
- 4-(1-(4-(4-(다이에틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(4-메틸-4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)

-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-(1-에틸아제티딘-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

(S)-1-(3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)프로판-2-올;

2-(3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)에탄-1-올;

(R)-1-(3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)프로판-2-올;

1-((3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올;

4-(1-(4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

(S)-4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

(R)-4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

5-(1-아이소프로필아제티딘-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

5-(1-메틸아제티딘-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

5-(1-에틸아제티딘-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

5-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

5-((2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

5-(2-(다이메틸아미노)에틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조나이트릴;

5-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

5-에톡시-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-

- (2-(피롤리딘-1-일)에톡시)벤조나이트릴;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-에틸피페리딘-4-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 3-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)옥사졸리딘-2-온;
- 4-(1-(2-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 1-(3-플루오로-4-(4-(2-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤질)-4-메틸피페리딘-4-올;
- 4-(1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 4-(1-(4-(((2,2-다이플루오로에틸)아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 3-메틸-1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-3-올;
- 4-(1-(4-(((2,2-다이플루오로에틸)아미노)메틸)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;
- 1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-4-메틸피페라진-2-온;
- 1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-2-온;
- 1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸이미다졸리딘-2-온;
- 1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)피롤리딘-2-온;
- 1-(1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올;
- 1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)-3-메틸아제티딘-3-올;
- 5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;
- 2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-

(2-(피페리딘-1-일)에틸)벤조나이트릴;

4-(1-(4-(3-(아제티딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(4-(3-(에틸(메틸)아미노)프로필)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(2-브로모-1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(((메틸-d3)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-카보나이트릴;

4-(1-(2-클로로-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(2-(아이소프로필아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(2-(에틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(2-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(2-클로로-3-(1-(아이소프로필아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

4-(1-(3-(1-(아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민;

1-(3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-3-카보나이트릴;

(S)-1-(3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-카보나이트릴; 및

2-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴;

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 35

CDK2를 저해하는 방법으로서, 상기 CDK2를 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 36

환자에서 CDK2를 저해하는 방법으로서, 상기 환자에게 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 37



환자에서 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제 33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 질환 또는 장애는 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 과발현과 연관되는, 방법.

**청구항 38**

환자에서 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제 33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 39**

사이클린-의존성 키나제 2(CDK2)와 연관된 질환 또는 장애를 가진 인간 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 인간 대상체에게 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 인간 대상체는:

(i)

(a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는; 그리고/또는

(b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 사이클린 의존성 키나제 저해제 2A(CDKN2A) 유전자를 갖는;

(ii)

(a) 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭을 갖는; 그리고/또는

(b) CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은, 상기 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서의 CCNE1의 발현 수준을 갖는

것으로 미리 결정된 것인, 방법.

**청구항 40**

사이클린-의존성 키나제 2(CDK2)와 연관된 질환 또는 장애를 가진 인간 대상체를 치료하는 방법으로서,

(i) 상기 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서:

(a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및/또는

(b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환을 결여하는 사이클린 의존성 키나제 저해제 2A(CDKN2A) 유전자를 식별하는 단계;

(ii) 상기 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서:

(a) 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭; 및/또는

(b) CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준

을 식별하는 단계; 및

(iii) 상기 인간 대상체에게 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서,

(i) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서:

(a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및/또는

(b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자를 식별하는 단계;

(ii) 상기 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서:

(a) CCNE1 유전자의 증폭을 식별하는 단계; 및

(iii) 상기 인간 대상체에게 화합물 또는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 42

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 사이클린-의존성 키나제 2(CDK2)와 연관된 질환 또는 장애를 가진 인간 대상체의 반응을 평가하는 방법으로서,

(a) 상기 인간 대상체에게 화합물 또는 염을 투여하는 단계로서, 상기 인간 대상체는 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는 것으로 미리 결정된 것인, 상기 투여하는 단계;

(b) 단계 (a)의 투여에 후속하여 상기 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 망막모세포종(Rb) 단백질 인산화의 수준을 측정하는 단계

를 포함하되, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 대조군 수준의 Rb 인산화 3에 비해서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 저감된 수준의 Rb 인산화는 상기 인간 대상체가 화합물 또는 염에 반응하는 것을 나타내는, 방법.

#### 청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 암인, 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 출원은 2019년 8월 14일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/886,735호의 우선권의 이익을 제공하며, 이 기초 출원은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

#### [0002] 서열목록

[0003] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 출원된 서열 목록을 포함하고 이는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다. 2020년 8월 12일자로 작성된 상기 ASCII 사본은, 명칭이 20443-0628W01\_SEQ.txt이고, 크기가 16 킬로바이트이다.

#### [0004] 기술 분야

[0005] 본 출원은 사이클린-의존성 키나제 2(cyclin-dependent kinase 2: CDK2)를 저해하고 암을 치료하는데 유용한 이 미다졸릴 피리미딘일아민 화합물에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0006] 사이클린-의존성 키나제(CDK)는 세린/트레오닌 키나제 계열이다. 사이클린으로 알려진 조절 소단위로 이종이량체화되면 CDK가 완전히 활성화되고 세포 주기 진행 및 세포 분열을 비롯한 주요 세포 과정을 조절한다(Morgan, D. O., *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1997. 13: 261-91). 통제되지 않은 증식은 암세포의 특징이다. CDK 활성의 탈조절은 세포 주기의 비정상적인 조절과 연관되며 실질적으로 모든 형태의 인간 암에서 검출된다(Sherr, C. J., *Science*, 1996. 274(5293): 1672-7).

[0007] 다양한 인간 암에서 CDK2 활성의 탈조절이 자주 발생하기 때문에 CDK2가 특히 중요하다. CDK2는 G1/S 전이 및 S 단계 진행을 촉진하는 데 중요한 역할을 한다. 사이클린 E와의 복합체(complex with cyclin E: CCNE)에서, CDK2는 망막모세포종 포켓 단백질 계열 구성원(p107, p130, pRb)을 인산화하여, E2F 전사 인자의 억제해제, G1/S 전이 관련 유전자의 발현 및 G1에서 S 단계로의 전이를 초래한다(Henley, S.A. and F.A. Dick, *Cell Div*,

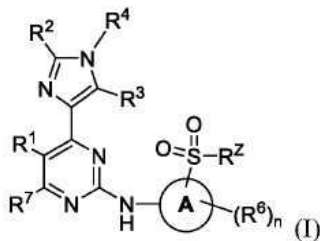
2012, 7(1): p. 10). 이것은 결과적으로 DNA 합성, 복제 및 중심체 증복을 허용하는 내인성 기질을 인산화하는, CDK2/사이클린 A의 활성화를 가능하게 한다(Ekholm, S.V. and S.I. Reed, *Curr Opin Cell Biol*, 2000. 12(6): 676-84). CDK2 경로는 주로 각각 CCNE1의 증폭 및/또는 과발현 및 CDK2 내인성 저해제(예컨대, p27)를 불활성화시키는 돌연변이를 통해서 종양 형성에 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Xu, X., et al., *Biochemistry*, 1999. 38(27): 8713-22).

[0008] CCNE1 복제수(copy number) 증가 및 과발현은 난소암, 위암, 자궁내막암, 유방암 및 기타 암에서 식별되었고 이들 종양에서 불량한 결과와 연관되었다(Keyomarsi, K., et al., *N Engl J Med*, 2002. 347(20): 1566-75; Nakayama, N., et al., *Cancer*, 2010. 116(11): 2621-34; Au-Yeung, G., et al., *Clin Cancer Res*, 2017. 23(7): 1862-1874; Rosen, D.G., et al., *Cancer*, 2006. 106(9): 1925-32). CCNE1의 증폭 및/또는 과발현은 또한 보고에 따르면 HER2+ 유방암에서 트라스투주맙 내성 및 에스트로겐 수용체-양성 유방암에서 CDK4/6 저해제에 대한 내성에 기여한다(Scaltriti, M., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(9): 3761-6; Herrera-Abreu, M.T., et al., *Cancer Res*, 2016. 76(8): 2301-13). CDK2를 표적화하는 다양한 접근법은 세포 주기 정지 및 종양 성장 저해를 유도하는 것으로 나타났다(Chen, Y.N., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(8): 4325-9; Mendoza, N., et al., *Cancer Res*, 2003. 63(5): 1020-4). CDK2의 저해는 또한 보고에 따르면 전임상 모델에서 내성 HER2+ 유방 종양에서 트라스투주맙 치료에 대한 감수성을 회복시킨다(Scaltriti, 상기 참조).

[0009] 이들 데이터는 탈조절된 CDK2 활성과 관련된 암에서 신약 개발을 위한 잠재적인 표적으로 CDK2를 고려하는 근거를 제공한다. 지난 십년 동안 CDK 선택적 저해제의 개발에서 관심이 증가되었다. 상당한 노력에도 불구하고, 현재까지 CDK2를 표적으로 하는 승인된 제제는 없다(Cicenas, J., et al., *Cancers (Basel)*, 2014. 6(4): p. 2224-42). 따라서, 특히 CDK2를 표적으로 하는 새로운 활성 프로파일을 갖는 CDK 저해제를 발견할 필요성이 여전히 존재한다. 이 적용은 이러한 요구 사항 및 기타 사항에 대한 것이다.

**발명의 내용**

[0010] 본 발명은, 특히, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0011] ...

[0012] 식 중, 구성 요소는 본 명세서에 정의되어 있다.

[0013] 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 더 제공한다.

[0014] 본 발명은 CDK2를 저해하는 방법을 더 제공하되, 해당 방법은 CDK2를 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0015] 본 발명은 환자에서 CDK2를 저해하는 방법을 더 제공하되, 해당 방법은 환자에게 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 본 발명은 또한 환자에서 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 환자에게 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 본 발명은 추가로 사이클린-의존성 키나제 2(CDK2)와 연관된 질환 또는 장애를 가진 인간 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 인간 대상체는: (i) (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는; 및/또는 (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 사이클린 의존성 키나제 저해제 2A(CDKN2A) 유전자를 갖는; (ii) (a) 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭을 갖는; 및/또는 (b) CCNE1의 대조 발현 수준보다 더 높은 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서

CCNE1의 발현 수준을 갖는 것으로 이미 결정되었다.

[0018] 본 발명은 또한 사이클린-의존성 키나제 2(CDK2)와 연관된 질환 또는 장애를 가진 인간 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 (i) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서: (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열; 및/또는 (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환을 결여하는 사이클린 의존성 키나제 저해제 2A(CDKN2A) 유전자를 식별하는 단계; (ii) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서: (a) 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭; 및/또는 (b) CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 식별하는 단계; 및 (iii) 인간 대상체에게 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 사이클린-의존성 키나제 2(CDK2)와 연관된 질환 또는 장애를 가진 인간 대상체의 반응을 평가하는 방법을 제공하되, 해당 방법은, (a) 인간 대상체에게 화합물 또는 염을 투여하는 단계로서, 여기서 인간 대상체는 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는 것으로 미리 결정된 바 있는, 상기 투여하는 단계; (b) 단계 (a)의 투여에 이어서 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 망막모세종(Rb) 단백질 인산화의 수준을 측정하는 단계로서, 여기서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 대조군 수준의 Rb 인산화에 비해서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 저감된 수준의 Rb 인산화는 인간 대상체가 화합물 또는 염에 반응하는 것을 나타내는, 상기 측정하는 단계를 포함한다.

[0020] 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 제공한다.

[0021] 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

[0022] **도 1a 내지 도 1b:** 난소 및 자궁내막 세포주의 특성규명. **도 1a:** 연구에 사용된 세포주는 CCNE1 증폭을 가진 4가지 세포주 및 CCNE1 증폭이 없는 3가지 세포주를 포함하였다. CCNE1 증폭 복제수가 표시된다. **도 1b:** CCNE1의 발현은 표시된 세포주에서 웨스턴 블롯에 의해 결정되었다. 이 블롯은 복제수(CN>2)에 의한 CCNE1 기능 획득을 가진 세포주가 유전자의 천연 또는 기능 상실 복제(CN≤2)를 가진 세포주와 비교해서 더 높은 수준의 CCNE1 단백질을 발현한 것을 나타낸다. GAPDH는 로딩 대조군으로서 검출되었다. Non-Amp, 비증폭; Amp, 증폭.

**도 2a 내지 도 2b:** siRNA 매개 CDK2 억제는 CCNE1 증폭된 세포주에서의 증식을 저해한다. **도 2a:** CCNE1 증폭된 Fu-ov1(상부) 및 KLE(하부) 세포는 스크램블링된 siRNA("Ct1") 또는 CDK2 siRNA에 의한 트랜스펙션에 의한 형질주입 72시간 후에 수거되어 세포 주기 분석에 적용되었다. 세포 주기 단계 분포는 FACS에 의해 평가되었다. 3가지 별도의 실험의 대표적인 이미지가 도시되어 있다. **도 2b:** CDK2 억제는 CDK2 siRNA에 의한 형질주입 후 웨스턴 블롯 분석에 의해 확인되었다. GAPDH는 로딩 대조군으로서 사용되었다.

**도 3a 내지 도 3b:** CDK2 억제는 CCNE1 Non-Amp 세포주에서 증식을 저해하지 않는다. **도 3a:** CCNE1 비-증폭된 COV504 및 Igrov1 세포는 Ct1 siRNA 및 CDK2 siRNA에 의한 형질주입 72시간 후에 수거되어 세포 주기 분석에 적용되었다. 세포 주기 단계 분포는 FACS에 의해 평가되었다. 3가지 별도의 실험의 대표적인 이미지가 도시되어 있다. **도 3b:** CDK2 억제는 CDK2 siRNA에 의한 형질주입 후 웨스턴 블롯 분석에 의해 확인되었다. GAPDH는 로딩 대조군으로서 사용되었다.

**도 4:** siRNA에 의한 CDK2 억제는 비증폭 CCNE1에서가 아니라 증폭된 인간 암 세포주의 CCNE1에서의 증식을 저해한다. Ct1 siRNA에 비해서, CDK2 siRNA의 형질주입 3일 후에 S 단계에서의 세포의 백분율. 세포 주기 단계 분포는 FACS에 의해 평가되었다. 평균치는 4개의 CCNE1 Amp 세포주와 3개의 Non-Amp 세포주에서의 3회의 독립적인 실험을 나타낸다.

**도 5:** 팔보시클립 처리, 즉, 처리는 증폭된 세포주에서가 아니라 비증폭 CCNE1에서의 증식의 용량-의존적 저해를 유도한다. 16시간 동안 팔보시클립 처리 후 CCNE1 비증폭 세포주 COV504(상부) 및 CCNE1 증폭된 OVCAR3 세포(하부)의 세포 주기 분석. 세포 주기 단계 분포는 FACS에 의해 평가되었다.

**도 6:** 팔보시클립 처리는 CCNE1 비증폭 암 세포주에서 증식을 선택적으로 저해한다. DMSO에 비해서, 표시된 용량으로 팔보시클립의 16시간 후에 S 단계에서 세포의 백분율.

**도 7a 내지 도 7b:** siRNA에 의한 CDK2 억제는 비증폭 난소 세포에서가 아니라 CCNE1 증폭된 난소 세포의 S780에서 RB 인산화를 차단한다. **도 7a:** 4가지 CCNE1 Amp 세포주인, COV318, Fu-OV1, OVCAR3 및 KLE 세포는, 72시간 동안 CDK2 siRNA로 형질주입되었다. **도 7b:** 3가지 CCNE1 Non-Amp 세포주인, COV504, OV56 및 Igrv1은, 72시간 동안 CDK2 siRNA로 형질주입되었다. 총 단백질은 CDK2 siRNA 또는 Ct1 siRNA 형질주입된 세포로부터 추출되고 웨스턴 블롯팅에 적용되었다. GAPDH는 로딩 대조군으로서 사용되었다.

**도 8a 내지 도 8b:** 팔보시클립은 증폭된 난소 세포에서가 아니라 CCNE1 비증폭 난소 세포의 S780에서 RB 인산화를 차단한다. **도 8a:** CCNE1 Amp OVCAR3 및 COV318 세포는 표시된 1시간 또는 15시간 동안 나타낸 바와 같은 다양한 농도의 팔보시클립으로 처리되었다. **도 8b:** CCNE1 Non-Amp COV504 및 OV56은 1시간 또는 15시간 동안 나타낸 바와 같은 다양한 농도의 팔보시클립으로 처리되었다. 총 단백질은 이들 팔보시클립 또는 DMSO(대조군) 처리된 세포로부터 추출되고 웨스턴 블롯팅에 적용되었다. p-RB, 인산화된 망막모세포종단백질. GAPDH는 로딩 대조군으로서 사용되었다.

**도 9a 내지 도 9b:** dTAG에 의한 CDK2 분해는 S780에서 RB 인산화를 감소시킨다. **도 9a:** dTAG의 화학 구조. **도 9b:** 14시간 동안 CDK2-dTAG 처리에 의한 CDK2-FKBP12(F36V) 분해는 내인성 CDK2를 가진 OVCAR3 세포(좌측, Cas9+, CDK2-FKBP12(F36V)-HA+, Ct1-gRNA)에서가 아니라 CDK2 억제 OVCAR3(우측, Cas9+, CDK2-FKBP12(F36V)-HA+, CDK2-gRNA) 세포의 S780에서 RB 인산화를 저해하였다.

**도 10a 내지 도 10b:** CDK2 저해제의 식별을 위한 p-RB S780 HTRF 세포 검정. **도 10a:** CDK2 생화학적 키나제 활성 검정에서의 IC<sub>50</sub>. **도 10b:** p-RB S780 HTRF 세포 검정에서 시험된 참조 화합물의 농도 반응 분석. HTRF, 균질한 시간-분해 형광법(homogeneous time-resolved fluorescence). HTRF 세포 검정으로부터의 IC<sub>50</sub>은 CDK2 효소 검정에서의 IC<sub>50</sub>과 상관이 있다.

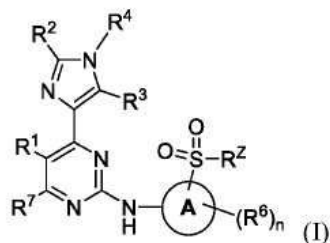
**도 11:** CCLE 데이터셋의 생물정보 분석은 CCNE1 증폭된 세포에서의 CDK2 저해에 대한 감수성이 기능적 p16에 의존하는 것으로 드러났다. **도 11**은 CDK2 감수성 대 불감성 세포주에서의 p16의 상태를 나타낸다. CCLE: Broad Institute Cancer Cell Line Encyclopedia(하기 Barretina 참조).

**도 12a 내지 도 12b:** 기능장애 p16을 가진 CCNE1 증폭된 세포는 CDK2 저해에 반응하지 않는다. **도 12a:** CCNE1 Amp를 가진 3개의 위 세포주에서의 p16의 웨스턴 블롯 분석. **도 12b:** Ct1 siRNA에 비해서, CDK2 siRNA의 형질주입 3일 후에 S 단계에서의 세포의 백분율. 세포 주기 단계 분포는 FACS에 의해 평가되었다.

**도 13:** siRNA에 의한 p16 억제는 CCNE1 증폭된 세포에서 CDK2 저해 유도 세포 주기 억제를 무효화한다. Ct1 siRNA 및 DMSO 처리에 의한 세포로 정규화된, p16 억제한 및 CDK2 저해제 처리 후의 S 단계 세포의 백분율. CCNE1 증폭된 COV318 세포는 Ct1 siRNAs 또는 p16 siRNA로 형질주입되었다. 형질주입 72시간 후에, 세포를 100nM CDK2 저해제 화합물 A로 처리하였다. 세포를 수거하고 처리 16시간 후에 세포 주기 분석에 적용하였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0023] 본 출원은, 특히, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



- [0024] ...
- [0025] 식 중:
- [0026] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0027] 고리 모이어티 A는 4-14원 헤테로사이클로알킬이되, 고리 모이어티 A는 상기 4-14원 헤테로사이클로알킬의 포화된 또는 부분 포화된 고리의 고리 구성원에 화학식 (I)의 -NH-기에 부착되고;
- [0028] R<sup>1</sup>은H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미

노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0029] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 그룹 (a), 그룹 (b) 또는 그룹 (c)에 나타낸 바와 같이 정의되고;

[0030] 그룹 (a):

[0031] R<sup>2</sup>는 H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0032] R<sup>3</sup>은 H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0033] R<sup>4</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, C(O)R<sup>b4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, C(O)NR<sup>c4</sup>(OR<sup>a4</sup>), C(O)OR<sup>a4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)R<sup>b4</sup>, C(=NR<sup>e4</sup>)NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b4</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c4</sup>R<sup>d4</sup>로부터 선택되되; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0034] 그룹 (b):

[0035] R<sup>2</sup>는 H, D, 할로, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, NHOR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>(OR<sup>a2</sup>), C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, OS(O)(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, S(O)(=NR<sup>e2</sup>)R<sup>b2</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f2</sup>R<sup>g2</sup>, OP(O)(OR<sup>h2</sup>)(OR<sup>i2</sup>), P(O)(OR<sup>h2</sup>)(OR<sup>i2</sup>) 및 BR<sup>j2</sup>R<sup>k2</sup>로부터 선택되되; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0036] R<sup>3</sup>은 H, D, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, OH, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노, 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0037] R<sup>4</sup>는 H, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>2-4</sub> 알켄일, C<sub>2-4</sub> 알킨일, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0038] 그룹 (c):

- [0039]  $R^2$ 는 H, D, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{2-4}$  알켄일,  $C_{2-4}$  알킨일, OH,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고
- [0040]  $R^3$ 과  $R^4$ 는, 이들이 부착되는 원자들과 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환된 5-7원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [0041] 각각의  $R^{a2}$ ,  $R^{c2}$  및  $R^{d2}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{2A}$  치환체로 선택적으로 치환하고;
- [0042] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c2}$ 와  $R^{d2}$ 는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{2A}$  치환체로 선택적으로 치환되는 4-10원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0043] 각각의  $R^{b2}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{2A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0044] 각각의  $R^{e2}$ 는 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0045] 각각의  $R^{f2}$  및  $R^{g2}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0046] 각각의  $R^{h2}$  및  $R^{i2}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0047] 각각의  $R^{j2}$  및  $R^{k2}$ 는 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되고;
- [0048] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j2}$ 와  $R^{k2}$ 는, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0049] 각각의  $R^{2A}$ 는 독립적으로 D, 할로, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$

4 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a21</sup>, SR<sup>a21</sup>, NHOR<sup>a21</sup>, C(O)R<sup>b21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, C(O)NR<sup>c21</sup>(OR<sup>a21</sup>), C(O)OR<sup>a21</sup>, OC(O)R<sup>b21</sup>, OC(O)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>e21</sup>R<sup>b21</sup>, NR<sup>e21</sup>NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>e21</sup>C(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)OR<sup>a21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(O)NR<sup>e21</sup>R<sup>b21</sup>, C(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, C(=NR<sup>e21</sup>)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>e21</sup>C(=NR<sup>e21</sup>)NR<sup>c21</sup>R<sup>d21</sup>, NR<sup>c21</sup>C(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)NR<sup>e21</sup>R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, NR<sup>c21</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e21</sup>R<sup>b21</sup>, S(O)R<sup>b21</sup>, S(O)NR<sup>e21</sup>R<sup>b21</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e21</sup>R<sup>b21</sup>, OS(O)(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b21</sup>, S(O)(=NR<sup>e21</sup>)R<sup>b21</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f21</sup>R<sup>g21</sup>, OP(O)(OR<sup>h21</sup>)(OR<sup>i21</sup>), P(O)(OR<sup>h21</sup>)(OR<sup>i21</sup>) 및 BR<sup>j21</sup>R<sup>k21</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0050] 각각의 R<sup>a21</sup>, R<sup>c21</sup> 및 R<sup>d21</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0051] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c21</sup>과 R<sup>d21</sup>은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0052] 각각의 R<sup>b21</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0053] 각각의 R<sup>e21</sup>은 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0054] 각각의 R<sup>f21</sup> 및 R<sup>g21</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0055] 각각의 R<sup>h21</sup> 및 R<sup>i21</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0056] 각각의 R<sup>j21</sup> 및 R<sup>k21</sup>은 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;

[0057] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의 R<sup>j21</sup>과 R<sup>k21</sup>은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로



부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0058] 각각의  $R^{2B}$ 는 독립적으로 D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a22</sup>, SR<sup>a22</sup>, NHOR<sup>a22</sup>, C(O)R<sup>b22</sup>, C(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, C(O)NR<sup>c22</sup>(OR<sup>a22</sup>), C(O)OR<sup>a22</sup>, OC(O)R<sup>b22</sup>, OC(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>e22</sup>R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>c22</sup>C(O)R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>C(O)OR<sup>a22</sup>, NR<sup>c22</sup>C(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, C(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, C(=NR<sup>e22</sup>)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>c22</sup>C(=NR<sup>e22</sup>)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>c22</sup>C(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, NR<sup>c22</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, S(O)R<sup>b22</sup>, S(O)NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b22</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c22</sup>R<sup>d22</sup>, OS(O)(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b22</sup>, S(O)(=NR<sup>e22</sup>)R<sup>b22</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f22</sup>R<sup>g22</sup>, OP(O)(OR<sup>h22</sup>)(OR<sup>i22</sup>), P(O)(OR<sup>h22</sup>)(OR<sup>i22</sup>) 및 BR<sup>j22</sup>R<sup>k22</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0059] 각각의 R<sup>a22</sup>, R<sup>c22</sup> 및 R<sup>d22</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0060] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c22</sup>와 R<sup>d22</sup>는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0061] 각각의 R<sup>b22</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>2C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0062] 각각의 R<sup>e22</sup>는 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0063] 각각의 R<sup>f22</sup> 및 R<sup>g22</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0064] 각각의 R<sup>h22</sup> 및 R<sup>i22</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

- [0065] 각각의  $R^{j22}$  및  $R^{k22}$ 는 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되고;
- [0066] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j22}$ 와  $R^{k22}$ 는, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0067] 각각의  $R^{2c}$ 는 독립적으로 D, 할로, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a23}$ ,  $SR^{a23}$ ,  $NHOR^{a23}$ ,  $C(O)R^{b23}$ ,  $C(O)NR^{c23}R^{d23}$ ,  $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$ ,  $C(O)OR^{a23}$ ,  $OC(O)R^{b23}$ ,  $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$ ,  $NR^{e23}R^{f23}$ ,  $NR^{c23}NR^{d23}R^{e23}$ ,  $NR^{c23}C(O)R^{b23}$ ,  $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$ ,  $NR^{c23}C(O)NR^{d23}R^{e23}$ ,  $C(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$ ,  $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{d23}R^{f23}$ ,  $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)NR^{d23}R^{e23}$ ,  $NR^{c23}S(O)R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $NR^{c23}S(O)_2NR^{d23}R^{e23}$ ,  $S(O)R^{b23}$ ,  $S(O)NR^{c23}R^{d23}$ ,  $S(O)_2R^{b23}$ ,  $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$ ,  $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $OS(O)_2R^{b23}$ ,  $S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f23}R^{g23}$ ,  $OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$ ,  $P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$  및  $BR^{j23}R^{k23}$ 으로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0068] 각각의  $R^{a23}$ ,  $R^{c23}$  및  $R^{d23}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되거나;
- [0069] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c23}$ 과  $R^{d23}$ 은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0070] 각각의  $R^{b23}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0071] 각각의  $R^{e23}$ 은 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0072] 각각의  $R^{f23}$  및  $R^{g23}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0073] 각각의  $R^{h23}$  및  $R^{i23}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐,

4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0074] 각각의 R<sup>j23</sup> 및 R<sup>k23</sup>은 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;

[0075] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의 R<sup>j23</sup>과 R<sup>k23</sup>은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0076] 각각의 R<sup>a4</sup>, R<sup>c4</sup> 및 R<sup>d4</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0077] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c4</sup>와 R<sup>d4</sup>는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-10원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0078] 각각의 R<sup>b4</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0079] 각각의 R<sup>e4</sup>는 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0080] 각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, NHOR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41,d41</sup>, C(O)NR<sup>c41</sup>(OR<sup>a41</sup>), C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41,d41</sup>, NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>, NR<sup>c41</sup>NR<sup>c41,d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41,d41</sup>, C(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, C(=NR<sup>e41</sup>)NR<sup>c41,d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(=NR<sup>e41</sup>)NR<sup>c41,d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)NR<sup>c41,d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41,d41</sup>, S(O)R<sup>b41</sup>, S(O)NR<sup>c41,d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41,d41</sup>, OS(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, S(O)(=NR<sup>e41</sup>)R<sup>b41</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f41,g41</sup>, OP(O)(OR<sup>h41</sup>)(OR<sup>i41</sup>), P(O)(OR<sup>h41</sup>)(OR<sup>i41</sup>) 및 BR<sup>j41,k41</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0081] 각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬,

6-10원 아틸, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아틸, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아틸, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아틸, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4b</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0082] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c41</sup>과 R<sup>d41</sup>은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4b</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0083] 각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아틸, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아틸, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4b</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0084] 각각의 R<sup>e41</sup>은 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아틸, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아틸, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0085] 각각의 R<sup>f41</sup> 및 R<sup>g41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아틸, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아틸, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0086] 각각의 R<sup>h41</sup> 및 R<sup>i41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아틸, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아틸, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0087] 각각의 R<sup>j41</sup> 및 R<sup>k41</sup>은 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되거나;

[0088] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의 R<sup>j41</sup>과 R<sup>k41</sup>은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0089] 각각의 R<sup>4b</sup>는 독립적으로 D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a42</sup>, SR<sup>a42</sup>, NHOR<sup>a42</sup>, C(O)R<sup>b42</sup>, C(O)NR<sup>c42, d42</sup>, C(O)NR<sup>c42</sup>(OR<sup>a42</sup>), C(O)OR<sup>a42</sup>, OC(O)R<sup>b42</sup>, OC(O)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)NR<sup>c42, d42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42, d42</sup>, S(O)R<sup>b42</sup>, S(O)NR<sup>c42, d42</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42, d42</sup>, OS(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, S(O)(=NR<sup>e42</sup>)R<sup>b42</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f42, g42</sup>, OP(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>), P(O)(OR<sup>h42</sup>)(OR<sup>i42</sup>) 및 BR<sup>j42, k42</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이

클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0090] 각각의 R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup> 및 R<sup>d42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0091] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c42</sup>와 R<sup>d42</sup>는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0092] 각각의 R<sup>b42</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0093] 각각의 R<sup>e42</sup>는 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0094] 각각의 R<sup>f42</sup> 및 R<sup>g42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0095] 각각의 R<sup>h42</sup> 및 R<sup>i42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0096] 각각의 R<sup>j42</sup> 및 R<sup>k42</sup>는 독립적으로 OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되거나;

[0097] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의 R<sup>j42</sup>와 R<sup>k42</sup>는, 이들이 부착되는 B 원자와 함께, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0098] 각각의 R<sup>4C</sup>는 독립적으로 D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a43</sup>, SR<sup>a43</sup>, NHOR<sup>a43</sup>, C(O)R<sup>b43</sup>, C(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, C(O)NR<sup>c43</sup>(OR<sup>a43</sup>), C(O)OR<sup>a43</sup>, OC(O)R<sup>b43</sup>, OC(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)OR<sup>a43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, C(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, C(=NR<sup>e43</sup>)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(=NR<sup>e43</sup>)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>C(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)(=NR<sup>e43</sup>)R<sup>b43</sup>, NR<sup>c43</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, S(O)R<sup>b43</sup>, S(O)NR<sup>c43</sup>R<sup>d43</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b43</sup>,

$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$ ,  $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ ,  $OS(O)_2R^{b43}$ ,  $S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f43}R^{g43}$ ,  $OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$ ,  $P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$  및  $BR^{j43}R^{k43}$  으로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

[0099] 각각의  $R^{a43}$ ,  $R^{c43}$  및  $R^{d43}$  은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0100] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c43}$  과  $R^{d43}$  은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되는 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0101] 각각의  $R^{b43}$  은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

[0102] 각각의  $R^{e43}$  은 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

[0103] 각각의  $R^{f43}$  및  $R^{g43}$  은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

[0104] 각각의  $R^{h43}$  및  $R^{i43}$  은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

[0105] 각각의  $R^{j43}$  및  $R^{k43}$  은 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되고;

[0106] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j43}$  과  $R^{k43}$  은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0107]  $R^Z$  는  $R^5$  및  $NR^5R^{5Z}$  로부터 선택되고;

[0108]  $R^5$  는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,

C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0109] R<sup>5Z</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 선택되거나;

[0110] 또는, 대안적으로, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5Z</sup>는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환된 4-7원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0111] 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 H, D, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a51</sup>, SR<sup>a51</sup>, NHOR<sup>a51</sup>, C(O)R<sup>b51</sup>, C(O)NR<sup>c51 d51</sup>, C(O)NR<sup>c51 (OR<sup>a51</sup>)</sup>, C(O)OR<sup>a51</sup>, OC(O)R<sup>b51</sup>, OC(O)NR<sup>c51 d51</sup>, NR<sup>c51 d51</sup>, NR<sup>c51</sup>NR<sup>c51 d51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)R<sup>b51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)OR<sup>a51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)NR<sup>c51 d51</sup>, C(=NR<sup>e51</sup>)R<sup>b51</sup>, C(=NR<sup>e51</sup>)NR<sup>c51 d51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(=NR<sup>e51</sup>)NR<sup>c51 d51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(=NR<sup>e51</sup>)R<sup>b51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)NR<sup>c51 d51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)R<sup>b51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)(=NR<sup>e51</sup>)R<sup>b51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c51 d51</sup>, S(O)R<sup>b51</sup>, S(O)NR<sup>c51 d51</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b51</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c51 d51</sup>, OS(O)(=NR<sup>e51</sup>)R<sup>b51</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b51</sup>, S(O)(=NR<sup>e51</sup>)R<sup>b51</sup>, SF<sub>5</sub>, P(O)R<sup>f51 g51</sup>, OP(O)(OR<sup>h51</sup>)(OR<sup>i51</sup>), P(O)(OR<sup>h51</sup>)(OR<sup>i51</sup>) 및 BR<sup>j51 k51</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0112] 각각의 R<sup>a51</sup>, R<sup>c51</sup> 및 R<sup>d51</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0113] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의 R<sup>c51</sup>과 R<sup>d51</sup>은, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-10원 헤테로사이클로알킬기를 형성하며, 여기서 4-10원 헤테로사이클로알킬기는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0114] 각각의 R<sup>b51</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0115] 각각의 R<sup>e51</sup>은 독립적으로 H, OH, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 6-10원 아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

- [0116] 각각의  $R^{f51}$  및  $R^{g51}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0117] 각각의  $R^{h51}$  및  $R^{i51}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0118] 각각의  $R^{j51}$  및  $R^{k51}$ 은 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되고;
- [0119] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j51}$ 과  $R^{k51}$ 은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 10-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0120] 각각의  $R^{5B}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a52}$ ,  $SR^{a52}$ ,  $NHOR^{a52}$ ,  $C(O)R^{b52}$ ,  $C(O)NR^{c52}R^{d52}$ ,  $C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$ ,  $C(O)OR^{a52}$ ,  $OC(O)R^{b52}$ ,  $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$ ,  $NR^{e52}R^{f52}$ ,  $NR^{c52}NR^{d52}R^{e52}$ ,  $NR^{c52}C(O)R^{b52}$ ,  $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$ ,  $NR^{c52}C(O)NR^{d52}R^{e52}$ ,  $C(=NR^{e52})R^{b52}$ ,  $C(=NR^{e52})NR^{d52}R^{f52}$ ,  $NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{d52}R^{f52}$ ,  $NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$ ,  $NR^{c52}S(O)NR^{d52}R^{e52}$ ,  $NR^{c52}S(O)R^{b52}$ ,  $NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ ,  $NR^{c52}S(O)_2NR^{d52}R^{e52}$ ,  $S(O)R^{b52}$ ,  $S(O)NR^{c52}R^{d52}$ ,  $S(O)_2R^{b52}$ ,  $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$ ,  $OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ ,  $OS(O)_2R^{b52}$ ,  $S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f52}R^{g52}$ ,  $OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$ ,  $P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$  및  $BR^{j52}R^{k52}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{5C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0121] 각각의  $R^{a52}$ ,  $R^{c52}$  및  $R^{d52}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{5C}$  치환체로 선택적으로 치환되거나;
- [0122] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c52}$ 와  $R^{d52}$ 는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하되, 4-7원 헤테로사이클로알킬기는 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{5C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0123] 각각의  $R^{b52}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{5C}$



치환체로 선택적으로 치환되고;

[0124] 각각의  $R^{e52}$ 는 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

[0125] 각각의  $R^{f52}$  및  $R^{g52}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

[0126] 각각의  $R^{h52}$  및  $R^{i52}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;

[0127] 각각의  $R^{j52}$  및  $R^{k52}$ 는 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되거나;

[0128] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j52}$ 와  $R^{k52}$ 는, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;

[0129] 각각의  $R^{5C}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a53}$ ,  $SR^{a53}$ ,  $NHOR^{a53}$ ,  $C(O)R^{b53}$ ,  $C(O)NR^{c53, d53}$ ,  $C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$ ,  $C(O)OR^{a53}$ ,  $OC(O)R^{b53}$ ,  $OC(O)NR^{c53, d53}$ ,  $NR^{e53}R^{b53}$ ,  $NR^{c53}NR^{d53}R^{b53}$ ,  $NR^{c53}C(O)R^{b53}$ ,  $NR^{c53}C(O)OR^{a53}$ ,  $NR^{c53}C(O)NR^{d53}R^{b53}$ ,  $C(=NR^{e53})R^{b53}$ ,  $C(=NR^{e53})NR^{d53}R^{b53}$ ,  $NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{d53}R^{b53}$ ,  $NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$ ,  $NR^{c53}S(O)NR^{d53}R^{b53}$ ,  $NR^{c53}S(O)R^{b53}$ ,  $NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$ ,  $NR^{c53}S(O)_2NR^{d53}R^{b53}$ ,  $S(O)R^{b53}$ ,  $S(O)NR^{c53}R^{d53}$ ,  $S(O)_2R^{b53}$ ,  $S(O)_2NR^{c53, d53}R^{b53}$ ,  $OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$ ,  $OS(O)_2R^{b53}$ ,  $S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$ ,  $SF_5$ ,  $P(O)R^{f53, g53}R^{b53}$ ,  $OP(O)(OR^{i53})(OR^{j53})$ ,  $P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$  및  $BR^{j53, k53}R^{b53}$ 으로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

[0130] 각각의  $R^{a53}$ ,  $R^{c53}$  및  $R^{d53}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되거나;

[0131] 또는, 동일한 N 원자에 부착된 임의의  $R^{c53}$ 과  $R^{d53}$ 는, 이들이 부착되는 N 원자와 함께, 4-7원 헤테로사이클로알킬기를 형성하되, 4-7원 헤테로사이클로알킬기는 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^G$  치환체로 선택적으로 치환되고;

- [0132] 각각의  $R^{b53}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^g$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0133] 각각의  $R^{e53}$ 은 독립적으로 H, OH, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0134] 각각의  $R^{f53}$  및  $R^{g53}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0135] 각각의  $R^{h53}$  및  $R^{i53}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0136] 각각의  $R^{j53}$  및  $R^{k53}$ 은 독립적으로 OH,  $C_{1-6}$  알콕시 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되거나;
- [0137] 또는 동일한 B 원자에 부착된 임의의  $R^{j53}$ 과  $R^{k53}$ 은, 이들이 부착되는 B 원자와 함께,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체로 선택적으로 치환되는 5- 또는 6-원 헤테로사이클로알킬기를 형성하고;
- [0138] 각각의  $R^6$ 은 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{2-4}$  알켄일,  $C_{2-4}$  알킨일, OH,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0139]  $R^7$ 은 H, D, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{2-4}$  알켄일,  $C_{2-4}$  알킨일, OH,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고
- [0140] 각각의  $R^6$ 은 독립적으로 OH, NO<sub>2</sub>, CN, 할로,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{2-3}$  알켄일,  $C_{2-3}$  알킨일,  $C_{1-3}$  할로알킬, 사이아노- $C_{1-3}$  알킬, HO- $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-3}$  알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노, 티오,  $C_{1-3}$  알킬티오,  $C_{1-3}$  알킬설퍼닐,  $C_{1-3}$  알킬설포닐, 카바밀,  $C_{1-3}$  알킬카바밀, 다이( $C_{1-3}$  알킬)카바밀, 카복시,  $C_{1-3}$  알킬카보닐,  $C_{1-3}$  알콕시카보닐,  $C_{1-3}$  알킬카보닐옥시,  $C_{1-3}$  알킬카보닐아미노,  $C_{1-3}$  알콕시카보닐아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노카보닐옥시,  $C_{1-3}$  알킬설포닐아미노, 아미노설포닐,  $C_{1-3}$  알킬아미노설포닐, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노설포닐, 아미노설포닐아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노설포닐아미노, 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노설포닐아미노, 아미노카보닐아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노카보닐아미노 및 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노카보닐아미노로부터 선택된다.
- [0141] 몇몇 실시형태에서,  $R^1$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이다.
- [0142] 몇몇 실시형태에서,  $R^1$ 은 F, Cl, Br, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>이다.

- [0143] 몇몇 실시형태에서,  $R^1$ 은 CN 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이다.
- [0144] 몇몇 실시형태에서,  $R^1$ 은 CN 또는  $CF_3$ 이다.
- [0145] 몇몇 실시형태에서,  $R^1$ 은  $CF_3$ 이다.
- [0146] 몇몇 실시형태에서,  $R^1$ 은 CN이다.
- [0147] 몇몇 실시형태에서,  $R^1$ 은 할로, CN 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이다.
- [0148] 몇몇 실시형태에서,  $R^1$ 은 Cl, CN 또는  $CF_3$ 이다.
- [0149] 몇몇 실시형태에서,  $R^7$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-2}$  알킬 또는  $C_{1-2}$  할로알킬이다.
- [0150] 몇몇 실시형태에서,  $R^7$ 은 H, 할로 또는 CN이다.
- [0151] 몇몇 실시형태에서,  $R^7$ 은 H이다.
- [0152] 몇몇 실시형태에서, 고리 모이어티 **A**는 4-10원 헤테로사이클로알킬이되, 상기 헤테로사이클로알킬은 방향족 고리를 포함하지 않는다.
- [0153] 몇몇 실시형태에서, 고리 모이어티 **A**는 단환식 4-7원 헤테로사이클로알킬이다.
- [0154] 몇몇 실시형태에서, 고리 모이어티 **A**는 아제티딘 고리, 피롤리딘 고리, 피페리딘 고리 또는 아제판 고리이다.
- [0155] 몇몇 실시형태에서, 고리 모이어티 **A**는 아제티딘-3-일, 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일이다.
- [0156] 몇몇 실시형태에서, 고리 모이어티 **A**는 피페리딘-4-일이다.
- [0157] 몇몇 실시형태에서,  $n$ 은 0, 1 또는 2이다.
- [0158] 몇몇 실시형태에서,  $n$ 은 0 또는 1이다.
- [0159] 몇몇 실시형태에서,  $n$ 은 0이다.
- [0160] 몇몇 실시형태에서, 각각의  $R^6$ 은 독립적으로 H, 할로,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이다.
- [0161] 몇몇 실시형태에서, 각각의  $R^6$ 은 H, 할로 또는  $C_{1-3}$  할로알킬로부터 선택된다.
- [0162] 몇몇 실시형태에서, 각각의  $R^6$ 은 독립적으로 H, 할로 또는 메틸이다.
- [0163] 몇몇 실시형태에서, 각각의  $R^6$ 은 H이다.
- [0164] 몇몇 실시형태에서, 각각의  $R^6$ 은 H, F 또는  $CH_3$ 이다.
- [0165] 몇몇 실시형태에서, 각각의  $R^6$ 은 F 또는  $CH_3$ 이다.
- [0166] 몇몇 실시형태에서,  $R^Z$ 는  $NR^{5Z}$ 이다.
- [0167] 몇몇 실시형태에서,  $R^{5Z}$ 는 H 또는 메틸이다.
- [0168] 몇몇 실시형태에서,  $R^Z$ 는  $R^5$ 이다.
- [0169] 몇몇 실시형태에서,  $R^Z$ 는  $N(CH_3)_2$ ,  $NH(CH_3)$  또는  $NH$ (사이클로프로필)이다.
- [0170] 몇몇 실시형태에서,  $R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원

헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0171] 몇몇 실시형태에서, R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 및 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되되; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0172] 몇몇 실시형태에서, R<sup>5</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되되; 상기 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0173] 몇몇 실시형태에서, R<sup>5</sup>는 메틸, 사이클로프로필 또는 이미다졸릴이되, 이들 각각은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0174] 몇몇 실시형태에서, R<sup>5</sup>는 메틸, 사이클로프로필 또는 2-메틸이미다졸-4-일이다.

[0175] 몇몇 실시형태에서, R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아아졸릴, 티아다리아아졸릴, 피리딘일, 피리미딘일, 피라진일 또는 피리다진일이되, 이들 각각은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0176] 몇몇 실시형태에서, R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딘일 및 피리미딘일이되, 이들 각각은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0177] 몇몇 실시형태에서, R<sup>5</sup>는 메틸, 에틸, 사이클로프로필, 이미다졸-4-일, 피라졸-3-일, 피라졸-4-일, 피리딘-2-일 또는 피리미딘-4-일이되, 이들 각각은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0178] 몇몇 실시형태에서:

[0179] 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a51</sup>, SR<sup>a51</sup>, NHOR<sup>a51</sup>, C(O)R<sup>b51</sup>, C(O)NR<sup>c51, d51</sup>, C(O)OR<sup>a51</sup>, OC(O)R<sup>b51</sup>, OC(O)NR<sup>c51, d51</sup>, NR<sup>c51, d51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)R<sup>a51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)OR<sup>a51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)NR<sup>c51, d51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c51, d51</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b51</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c51, d51</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0180] 각각의 R<sup>a51</sup>, R<sup>c51</sup> 및 R<sup>d51</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일,

C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0181] 각각의 R<sup>b51</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0182] 각각의 R<sup>5B</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a52</sup>, SR<sup>a52</sup>, NHOR<sup>a52</sup>, C(O)R<sup>b52</sup>, C(O)NR<sup>c52, d52</sup>, C(O)OR<sup>a52</sup>, OC(O)R<sup>b52</sup>, OC(O)NR<sup>c52, d52</sup>, NR<sup>c52, d52</sup>, NR<sup>c52</sup>C(O)R<sup>b52</sup>, NR<sup>c52</sup>C(O)OR<sup>a52</sup>, NR<sup>c52</sup>C(O)NR<sup>c52, d52</sup>, NR<sup>c52</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b52</sup>, NR<sup>c52</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c52, d52</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b52</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c52, d52</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0183] 각각의 R<sup>a52</sup>, R<sup>c52</sup> 및 R<sup>d52</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0184] 각각의 R<sup>b52</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>5C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0185] 각각의 R<sup>5C</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택된다.

[0186] 몇몇 실시형태에서:

[0187] 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a51</sup>, SR<sup>a51</sup>, NHOR<sup>a51</sup>, C(O)R<sup>b51</sup>, C(O)NR<sup>c51, d51</sup>, C(O)OR<sup>a51</sup>, OC(O)R<sup>b51</sup>, OC(O)NR<sup>c51, d51</sup>, NR<sup>c51, d51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)R<sup>b51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)OR<sup>a51</sup>, NR<sup>c51</sup>C(O)NR<sup>c51, d51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b51</sup>, NR<sup>c51</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c51, d51</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b51</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c51, d51</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원

헥테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0188] 각각의 R<sup>a51</sup>, R<sup>c51</sup> 및 R<sup>d51</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헥테로사이클로알킬, 5-6원 헥테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헥테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헥테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헥테로사이클로알킬, 5-6원 헥테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헥테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헥테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0189] 각각의 R<sup>b51</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헥테로사이클로알킬, 5-6원 헥테로아틸, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헥테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헥테로아틸-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0190] 각각의 R<sup>5B</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택된다.

[0191] 몇몇 실시형태에서:

[0192] 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬, OR<sup>a51</sup> 및 NR<sup>c51</sup>R<sup>d51</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬은 각각 #1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0193] 각각의 R<sup>a51</sup>, R<sup>c51</sup> 및 R<sup>d51</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0194] 각각의 R<sup>5B</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택된다.

[0195] 몇몇 실시형태에서:

[0196] 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬 및 NR<sup>c51</sup>R<sup>d51</sup>로부터 선택되고; 그리고

[0197] 각각의 R<sup>c51</sup> 및 R<sup>d51</sup>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-3</sub> 알킬로부터 선택된다.

[0198] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 CH<sub>3</sub> 및 NH<sub>2</sub>로부터 선택된다.

[0199] 몇몇 실시형태에서, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 그룹 (a)에서 정의된 바와 같다.

[0200] 몇몇 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 H, 할로, CN, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이다.

[0201] 몇몇 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 H, F, Cl, Br, CN, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>이다.

[0202] 몇몇 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 H, F, Cl, Br, CN 또는 CH<sub>3</sub>이다.

[0203] 몇몇 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 H, 할로, CN, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이다.

[0204] 몇몇 실시형태에서, R<sup>3</sup>은 H, Cl, Br, CN 또는 CH<sub>3</sub>이다.

- [0205] 몇몇 실시형태에서,  $R^2$ 는 H, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬이다.
- [0206] 몇몇 실시형태에서,  $R^2$ 는 H, 할로,  $C_{1-4}$  알킬 또는 HO- $C_{1-4}$  알킬이다.
- [0207] 몇몇 실시형태에서,  $R^2$ 는 H, Cl, 메틸 또는 아이소부틸이고, 상기 메틸 및 아이소부틸은 각각 1개의 OH기로 선택적으로 치환된다.
- [0208] 몇몇 실시형태에서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 6-10원 아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-10}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 6-10원 아릴- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0209] 몇몇 실시형태에서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0210] 몇몇 실시형태에서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0211] 몇몇 실시형태에서,  $R^4$ 는 H, 메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 아이소부틸, 사이클로프로필메틸, 페닐, 피리딘일 및 테트라하이드로피란으로부터 선택되되; 상기 메틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 아이소부틸, 사이클로프로필메틸, 페닐, 피리딘일 및 테트라하이드로피란은 각각 F, Cl, CN, OH,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3NHCH_2$ ,  $CH_3C(O)NH$ ,  $NH_2$  및  $CNCH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0212] 몇몇 실시형태에서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0213] 몇몇 실시형태에서,  $R^4$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환된다.

- [0214] 몇몇 실시형태에서,  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 테트라하이드로피란일, 피리딜, 피라졸릴, 아이소벤조퓨란-1(3H)-온 및 사이클로프로필메틸로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 테트라하이드로피란일, 피리딜, 피라졸릴, 아이소벤조퓨란-1(3H)-온 및 사이클로프로필메틸은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0215] 몇몇 실시형태에서:
- [0216] 각각의  $R^{4A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a41}$ ,  $SR^{a41}$ ,  $NHOR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $C(O)OR^{a41}$ ,  $OC(O)R^{b41}$ ,  $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ ,  $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ ,  $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ ,  $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ ,  $S(O)_2R^{b41}$  및  $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0217] 각각의  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  및  $R^{d41}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0218] 각각의  $R^{b41}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0219] 각각의  $R^{4B}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a42}$ ,  $SR^{a42}$ ,  $NHOR^{a42}$ ,  $C(O)R^{b42}$ ,  $C(O)NR^{c42}R^{d42}$ ,  $C(O)OR^{a42}$ ,  $OC(O)R^{b42}$ ,  $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$ ,  $NR^{c42}R^{d42}$ ,  $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ ,  $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ ,  $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$ ,  $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ ,  $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ ,  $S(O)_2R^{b42}$  및  $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0220] 각각의  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$  및  $R^{d42}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{2-6}$  알켄일,  $C_{2-6}$  알킨일,



C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0221] 각각의 R<sup>b42</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알켄일, C<sub>2-6</sub> 알킨일, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0222] 각각의 R<sup>4C</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택된다.

[0223] 몇몇 실시형태에서:

[0224] 각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, NHOR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0225] 각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0226] 각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0227] 각각의 R<sup>4B</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택된다.

[0228] 몇몇 실시형태에서:

[0229] 각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및

C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

- [0230] 각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0231] 각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고
- [0232] 각각의 R<sup>4B</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택된다.
- [0233] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬, OR<sup>a41</sup> 및 NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0234] 각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 선택되고;
- [0235] 각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 선택되고; 그리고
- [0236] 각각의 R<sup>4B</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택된다.
- [0237] 몇몇 실시형태에서:
- [0238] 각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a41</sup>, SR<sup>a41</sup>, NHOR<sup>a41</sup>, C(O)R<sup>b41</sup>, C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, C(O)OR<sup>a41</sup>, OC(O)R<sup>b41</sup>, OC(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>C(O)NR<sup>c41, d41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup>, NR<sup>c41</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b41</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c41, d41</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0239] 각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0240] 각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-10원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환

되고;

[0241] 각각의  $R^{4B}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a42}$ ,  $SR^{a42}$ ,  $NHOR^{a42}$ ,  $C(O)R^{b42}$ ,  $C(O)NR^{c42, d42}R$ ,  $C(O)OR^{a42}$ ,  $OC(O)R^{b42}$ ,  $OC(O)NR^{c42, d42}R$ ,  $NR^{c42, d42}R$ ,  $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ ,  $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$ ,  $NR^{c42}C(O)NR^{c42, d42}R$ ,  $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$ ,  $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42, d42}R$ ,  $S(O)_2R^{b42}$  및  $S(O)_2NR^{c42, d42}R$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

[0242] 각각의  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$  및  $R^{d42}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

[0243] 각각의  $R^{b42}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0244] 각각의  $R^{4C}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN, OH,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노 및 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노로부터 선택된다.

[0245] 몇몇 실시형태에서:

[0246] 각각의  $R^{4A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)NR^{c41, d41}R$ ,  $NR^{c41, d41}R$  및  $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

[0247] 각각의  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  및  $R^{d41}$ 은 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

[0248] 각각의  $R^{b41}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되며, 이것은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

[0249] 각각의  $R^{4B}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a42}$ ,  $NR^{c42, d42}R$  및  $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;

- [0250] 각각의  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$  및  $R^{d42}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0251] 각각의  $R^{b42}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되며, 이것은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고; 그리고
- [0252] 각각의  $R^{4C}$ 는 독립적으로 D, CN, OH 및  $C_{1-3}$  알킬로부터 선택된다.
- [0253] 몇몇 실시형태(실시형태 A)에서:
- [0254] n은 0, 1 또는 2이고;
- [0255] 고리 모이어티 A는 아제티딘 고리, 피롤리딘 고리, 피페리딘 고리 또는 아제판 고리이고;
- [0256]  $R^1$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;
- [0257]  $R^2$ 는 H, 할로, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 사이아노- $C_{1-4}$  알킬, HO- $C_{1-4}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬이고;
- [0258]  $R^3$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;
- [0259]  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되며; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0260] 각각의  $R^{4A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-4}$  사이클로알킬,  $OR^{a41}$ ,  $SR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41,d41}$ ,  $C(O)OR^{a41}$ ,  $OC(O)R^{b41}$ ,  $OC(O)NR^{c41,d41}$ ,  $NR^{c41,d41}$ ,  $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ ,  $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ ,  $NR^{c41}C(O)NR^{c41,d41}$ ,  $NR^{c41}S(O)R^{b41}$ ,  $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41,d41}$ ,  $S(O)_2R^{b41}$  및  $S(O)_2NR^{c41,d41}$ 로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및  $C_{3-4}$  사이클로알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0261] 각각의  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  및  $R^{d41}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 선택되며, 상기  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬은 1 또는 2개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0262] 각각의  $R^{b41}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  할로알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0263] 각각의  $R^{4B}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN, OH,  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  할로알콕시, 아미노,  $C_{1-3}$  알킬아미노 및 다이( $C_{1-3}$  알킬)아미노로부터 선택되고;
- [0264]  $R^Z$ 는  $R^5$ 이고;
- [0265]  $R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택

택되되; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0266] 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬, OR<sup>a51</sup> 및 NR<sup>c51</sup>R<sup>d51</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 C<sub>3-4</sub> 사이클로알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>5B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0267] 각각의 R<sup>a51</sup>, R<sup>c51</sup> 및 R<sup>d51</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>1-6</sub> 할로알킬로부터 선택되고;

[0268] 각각의 R<sup>5B</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택되고;

[0269] 각각의 R<sup>6</sup>은 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

[0270] R<sup>7</sup>은 H이다.

[0271] 몇몇 실시형태(실시형태 B)에서:

[0272] n은 0이고;

[0273] 고리 모이어티 A는 피페리딘 고리이고;

[0274] R<sup>1</sup>은 H이고;

[0275] R<sup>2</sup>는 H, 할로, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 사이아노-C<sub>1-4</sub> 알킬, HO-C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 알콕시-C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

[0276] R<sup>3</sup>은 H, CN, 할로, CH<sub>3</sub> 또는 CF<sub>3</sub>이고;

[0277] R<sup>4</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되되; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-6원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴 및 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R<sup>4A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0278] 각각의 R<sup>4A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, OR<sup>a41</sup>, NR<sup>c41</sup>R<sup>d41</sup> 및 NR<sup>c41</sup>C(O)R<sup>b41</sup>로부터 선택되되, 상기 C<sub>1-3</sub> 알킬은 1 R<sup>4B</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0279] 각각의 R<sup>a41</sup>, R<sup>c41</sup> 및 R<sup>d41</sup>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-3</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0280] 각각의 R<sup>b41</sup>은 독립적으로 C<sub>1-3</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0281] 각각의 R<sup>4B</sup>는 독립적으로 H, CN, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택되고;

[0282] R<sup>7</sup>는 R<sup>5</sup>이고;

[0283] R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬 또는 5-6원 헤테로아릴이되, 상기 5-6원 헤테로아릴은 1개의 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0284] 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되고;

- [0285] 각각의  $R^6$ 은 H이고; 그리고
- [0286]  $R^7$ 은 H이다.
- [0287] 몇몇 실시형태(실시형태 C)에서:
- [0288] N은 0 또는 1이고;
- [0289] 고리 모이어티 A는 피페리딘 고리이고;
- [0290]  $R^1$ 은 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;
- [0291]  $R^2$ 는 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는 HO- $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0292]  $R^3$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;
- [0293]  $R^4$ 는 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0294] 각각의  $R^{4A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a41}$ ,  $SR^{a41}$ ,  $NHOR^{a41}$ ,  $C(O)R^{b41}$ ,  $C(O)NR^{c41, d41}$ ,  $C(O)OR^{a41}$ ,  $OC(O)R^{b41}$ ,  $OC(O)NR^{c41, d41}$ ,  $NR^{c41, d41}$ ,  $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ ,  $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$ ,  $NR^{c41}C(O)NR^{c41, d41}$ ,  $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$ ,  $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41, d41}$ ,  $S(O)_2R^{b41}$  및  $S(O)_2NR^{c41, d41}$ 로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0295] 각각의  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  및  $R^{d41}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0296] 각각의  $R^{b41}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0297] 각각의  $R^{4B}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬,

5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬, OR<sup>a42</sup>, SR<sup>a42</sup>, NHOR<sup>a42</sup>, C(O)R<sup>b42</sup>, C(O)NR<sup>c42, d42</sup>, C(O)OR<sup>a42</sup>, OC(O)R<sup>b42</sup>, OC(O)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)OR<sup>a42</sup>, NR<sup>c42</sup>C(O)NR<sup>c42, d42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup>, NR<sup>c42</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42, d42</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b42</sup> 및 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c42, d42</sup>로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0298] 각각의 R<sup>a42</sup>, R<sup>c42</sup> 및 R<sup>d42</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0299] 각각의 R<sup>b42</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며, 이들은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>4C</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0300] 각각의 R<sup>4C</sup>는 독립적으로 H, D, 할로, CN, OH, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-3</sub> 알킬아미노 및 다이(C<sub>1-3</sub> 알킬)아미노로부터 선택되고;

[0301] R<sup>Z</sup>는 NR<sup>5</sup>R<sup>5Z</sup> 또는 R<sup>5</sup>이고;

[0302] R<sup>5Z</sup>는 H 또는 메틸이고;

[0303] R<sup>5</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되며; 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬, 페닐, 4-7원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-4</sub> 알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-4</sub> 알킬 및 5-6원 헤테로아릴-C<sub>1-4</sub> 알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된 R<sup>5A</sup> 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0304] 각각의 R<sup>5A</sup>는 독립적으로 H, 할로, CN, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬 및 NR<sup>c51, d51</sup>로부터 선택되고;

[0305] 각각의 R<sup>c51</sup> 및 R<sup>d51</sup>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-3</sub> 알킬로부터 선택되고;

[0306] 각각의 R<sup>6</sup>는 독립적으로 H, 할로, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

[0307] R<sup>7</sup>은 H이다.

[0308] 몇몇 실시형태(실시형태 D)에서:

[0309] n은 0 또는 1이고;

[0310] 고리 모이어티 A는 피페리딘 고리이고;

[0311] R<sup>1</sup>은 할로, CN, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

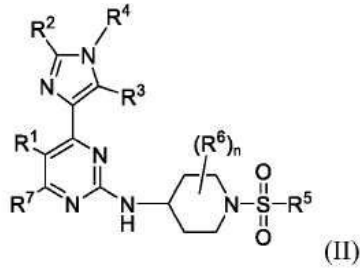
- [0312]  $R^2$ 는 H, 할로,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는  $HO-C_{1-6}$  알킬이고;
- [0313]  $R^3$ 은 H, 할로, CN,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;
- [0314]  $R^4$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되; 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 페닐, 4-9원 헤테로사이클로알킬, 5-6원 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 페닐- $C_{1-4}$  알킬, 4-9원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-6원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0315] 각각의  $R^{4A}$ 는 독립적으로 H, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬, 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a41}$ ,  $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ ,  $NR^{c41}R^{d41}$  및  $NR^{c41}C(O)R^{b41}$ 로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬, 4-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬 및 5-10원 헤테로아릴- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0316] 각각의  $R^{a41}$ ,  $R^{c41}$  및  $R^{d41}$ 은 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0317] 각각의  $R^{b41}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되되, 이것은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4B}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0318] 각각의  $R^{4B}$ 는 독립적으로 H, D, 할로, CN,  $C_{1-6}$  알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬,  $OR^{a42}$ ,  $NR^{c42}R^{d42}$  및  $NR^{c42}C(O)R^{b42}$ 로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬 및 4-7원 헤테로사이클로알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0319] 각각의  $R^{a42}$ ,  $R^{c42}$  및  $R^{d42}$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되되, 상기  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬, 4-7원 헤테로사이클로알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬- $C_{1-4}$  알킬은 각각 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0320] 각각의  $R^{b42}$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되되, 이것은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{4C}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0321] 각각의  $R^{4C}$ 는 독립적으로 D, CN, OH 및  $C_{1-3}$  알킬로부터 선택되고;
- [0322]  $R^Z$ 는  $NR^5R^{5Z}$  또는  $R^5$ 이고;
- [0323]  $R^{5Z}$ 는 H 또는 메틸이고;
- [0324]  $R^5$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-7}$  사이클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴로부터 선택되되, 이들 각각은 1, 2 또는 3개의 독립적으로 선택된  $R^{5A}$  치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0325] 각각의  $R^{5A}$ 는 독립적으로  $CH_3$  및  $NH_2$ 로부터 선택되고;



[0326] 각각의 R<sup>6</sup>은 H, 할로 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬로부터 선택되고; 그리고

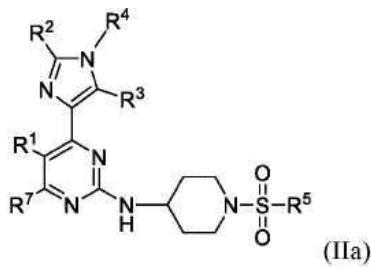
[0327] R<sup>7</sup>은 H이다.

[0328] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



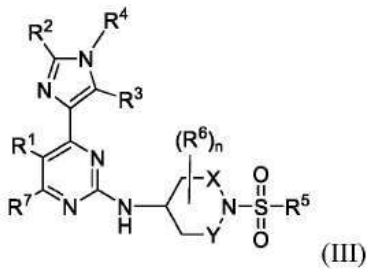
[0329]

[0330] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0331]

[0332] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



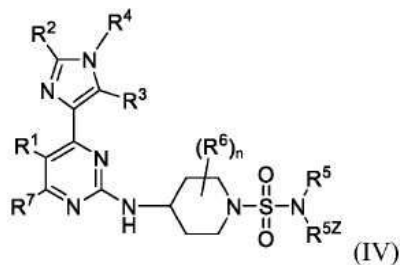
[0333]

[0334] 식 중:

[0335] X는 결합, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고; 그리고

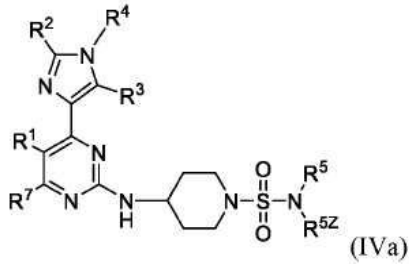
[0336] Y는 결합 또는 CH<sub>2</sub>이다.

[0337] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



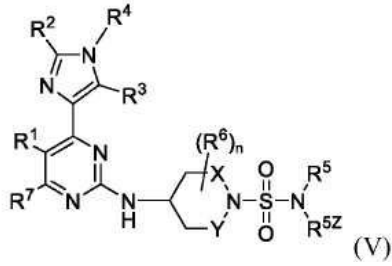
[0338]

[0339] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (IVa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0340]

[0341] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0342]

[0343] 식 중:

[0344] X는 결합, CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>이고; 그리고

[0345] Y는 결합 또는 CH<sub>2</sub>이다.

[0346] 화학식 (I), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) 및 (V)는 선행하는 실시형태 중 어느 하나, 더욱 바람직하게는, 실시형태 A 또는 실시형태 B 또는 가장 바람직하게는, 실시형태 C 또는 실시형태 D와 조합될 수 있다.

[0347] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은, "알킬", "알켄일", "알킨일", "아릴", "페닐", "사이클로알킬", "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로아릴" 치환체 또는 "-C<sub>1-4</sub> 알킬-" 및 "알킬렌" 연결기의 탄소 원자에 부착된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 수소 원자는, 선택적으로 중수소 원자로 대체된다.

[0348] 명확을 기하기 위하여, 개별의 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 소정의 특징은, 또한 단일의 실시형태에 있어서 조합하여 제공될 수 있는 것이 더욱 이해된다. 역으로, 간략화를 기하기 위하여, 단일의 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 각종 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0349] 본 명세서에서의 다양한 개소에서, 2가의 결합 치환체가 기재된다. 달리 특정되지 않는 한, 각 2가 연결 치환체는 결합 치환체의 앞뒤 형태 둘 다를 포함하는 것이 구체적으로 의도된다. 예를 들어, -NR(CR'R'')<sub>n</sub>-은 -NR(CR'R'')<sub>n</sub>- 및 -(CR'R'')<sub>n</sub>NR-을 둘 다 포함한다. 이 구조가 연결기를 명확하게 필요로 할 경우, 그 기에 대해서 열거된 마쿠시 변수는 연결기인 것으로 이해된다.

[0350] 용어 "n-원"(여기서 n은 정수임)은 전형적으로 고리-형성 원자의 개수가 n인 모이머티 내 고리-형성 원자의 수를 기술한다. 예를 들어, 피페리딘일은 6-원 헤테로사이클로알킬 고리의 예이고, 피라졸릴은 5-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 피리딜은 6-원 헤테로아릴 고리의 예이고, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬기의 예이다.

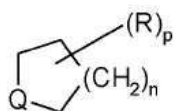
[0351] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "선택적으로 치환된"은 미치환된 또는 치환된을 의미한다. 치환체는 독립적으로 선택되고, 치환은 임의의 화학적으로 접근 가능한 위치에 있을 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은, 수소 원자가 제거되고 치환체에 의해 대체된 것을 의미한다. 단일의 2가 치환체, 예컨대, 옥소는, 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다. 주어진 원자에서의 치환은 원자가에 의해 제한되고, 지정된 원자의 정상 가전자가 초과되지 않고, 치환이 안정적인 화합물을 야기하는 것이 이해되어야 한다.

[0352] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "로부터 독립적으로 선택된"은 변수 또는 치환체의 각 경우가 적용 가능한 일라몽로부터 각 경우에 독립적으로 선택되는 것을 의미한다.

[0353] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 어구 "각각의 '변수'가 ..로부터 독립적으로 선택되는"이란 "각각의 경우에 '변수'가 ..로부터 선택되는" 것과 실질적으로 동일한 것을 의미한다.

[0354] 임의의 변수(예컨대,  $R^G$ )가 화합물에 대해서 임의의 구성요소 또는 화학식으로 한번 이상 존재할 경우, 각 경우에 그의 정의는 매 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 하나의 기가 1, 2, 3 또는 4 개의  $R^G$ 로 치환되는 것으로 나타난다면, 상기 기는 최대 4개의  $R^G$  기로 선택적으로 치환될 수 있고 각 경우에  $R^G$ 는  $R^G$ 의 정의와는 독립적으로 선택된다.

[0355] 몇몇 실시형태에서, 선택적으로 다수의 치환체가 하기 형태로 지정되는 경우:



[0356]

[0357] 치환체 R은 고리 상에서 p개 존재할 수 있고, R은 각 경우에 상이한 모이어티일 수 있는 것이 이해되어야 한다. 각각의 R기는 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 수소 원자 중 하나 또는 둘 다를 포함하는, 고리 원자에 부착된 임의의 수소 원자를 대체할 수 있는 것이 이해되어야 한다. 또한, 상기 예에서, 예컨대, Q가 CH<sub>2</sub>, NH 등이라고 지칭되는 경우 변수 Q가 수소를 포함되도록 정의되어야 하고, 상기 예에서 임의의 부동 치환체, 예컨대, R은, 고리의 임의의 다른 불변 성분에 있는 수소뿐만 아니라 Q 변수의 수소를 대체할 수 있다.

[0358] 정의 전체를 통해서, 용어 "C<sub>n-m</sub>"은, 종말점을 포함하는 범위를 나타내는데, 여기서 n 및 m은 정수이고 탄소수를 나타낸다. 그 예는 C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-6</sub> 등을 포함한다.

[0359] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 "C<sub>n-m</sub> 알킬"은, n 내지 m 개의 탄소를 갖는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화 탄화수소기를 지칭한다. 알킬 모이어티의 예는, 화학기, 예컨대, 메틸(Me), 에틸(Et), n-프로필(n-Pr), 아이소프로필(i-Pr), n-부틸, tert-부틸, 아이소부틸, sec-부틸; 고차 동족체, 예컨대, 2-메틸-1-부틸, n-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 1,2,2-트라이메틸프로필 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다.

[0360] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "C<sub>n-m</sub> 알켄일"은 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖고 n 내지 m개의 탄소를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알켄일기의 예는, 에틸일, n-프로펜일, 아이소프로펜일, n-부텐일, sec-부텐일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에서, 알켄일 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.

[0361] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "C<sub>n-m</sub> 알킬일"은 1개 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖고 n 내지 m개의 탄소를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알킬일기의 예는, 에틸일, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에서, 알킬일 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 "C<sub>n-m</sub> 알콕시"는, 화학식 -O-알킬의 기를 지칭하고, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소를 갖는다. 알콕시기의 예는, 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예컨대, n-프로폭시 및 아이소프로폭시), 부톡시(예컨대, n-부톡시 및 tert-부톡시) 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.

[0362] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노"는 화학식 -NH<sub>2</sub>의 기를 지칭한다.

[0363] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 "아릴"은, 단환식 또는 (예컨대, 2개의 융합된 고리를 갖는) 다환식일 수 있는, 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 용어 "C<sub>n-m</sub> 아릴"은 n 내지 m개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴기를 지칭한다. 아릴기는, 예컨대, 페닐, 나프틸, 안트라센일, 페난트렌일, 인단일, 인덴일 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 6 내지 14개 또는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 페닐 또는 나프틸이다. 몇몇 실시형태에서, 아릴은 페닐이다.

[0364] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 할로는 F, Cl 또는 Br이다. 몇몇 실시형태에서, 할로는 F 또는 Cl이다. 몇몇 실시형태에서, 할로는 F이다. 몇몇

실시형태에서, 할로는 Cl이다.

- [0365] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " $C_{n-m}$  할로알콕시"는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는 화학식 -O-할로알킬의 기를 지칭한다. 할로알콕시기의 예는  $OCF_3$  및  $OCHF_2$ 를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 할로알콕시기는 단지 플루오린화된다. 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0366] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는 용어 " $C_{n-m}$  할로알킬"은, 1개의 할로겐 원자 내지 동일 또는 상이할 수 있는  $2s+1$  할로겐 원자를 갖는 알킬기를 지칭하며, 여기서 "s"는 알킬기 내 탄소원자의 수이고, 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 할로알킬기는 단지 플루오린화된다. 몇몇 실시형태에서, 할로알킬 중 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 할로알킬기의 예는  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CCl_3$ ,  $CHCl_2$ ,  $C_2Cl_5$  등을 포함한다.
- [0367] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  플루오로알킬"은 1개의 플루오로 원자 내지  $2s+1$ 개의 플루오로 원자를 갖는 알킬기를 지칭하며, 여기서 "s"는 알킬기 내 탄소원자의 수이고, 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 플루오로알킬 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 플루오로알킬기의 예는  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  등을 포함한다.
- [0368] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "티오"는 화학식 -SH의 기를 지칭한다.
- [0369] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬아미노"는 화학식 -NH(알킬)의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬아미노 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0370] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알콕시카보닐"은 화학식 -C(O)O-알킬의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알콕시카보닐 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0371] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬카보닐"은 화학식 -C(O)-알킬의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬카보닐 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0372] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬카보닐아미노"는 화학식 -NHC(O)-알킬의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬카보닐아미노 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0373] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알콕시카보닐아미노"는 화학식 -NHC(O)O( $C_{n-m}$  알킬)의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알콕시카보닐아미노 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0374] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬설폰닐아미노"는 화학식 -NHS(O)<sub>2</sub>-알킬의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬설폰닐아미노 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0375] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노설폰닐"은 화학식 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>의 기를 지칭한다.
- [0376] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬아미노설폰닐"은 화학식 -S(O)<sub>2</sub>NH(알킬)의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬아미노설폰닐 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0377] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이( $C_{n-m}$  알킬)아미노설폰닐"은 화학식 -S(O)<sub>2</sub>N(알킬)<sub>2</sub>의 기를 지칭하되, 여기서 각각의 알킬기는 독립적으로 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 다이알킬아미노설폰닐 중 각 알킬기는, 독립적으로, 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0378] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노설폰닐아미노"는 화학식 -NHS(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>의 기를 지칭한다.

- [0379] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬아미노설포닐아미노"는 화학식  $-NHS(O)_2NH(\text{알킬})$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬아미노설포닐아미노 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0380] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이( $C_{n-m}$  알킬)아미노설포닐아미노"는 화학식  $-NHS(O)_2N(\text{알킬})_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 각각의 알킬기는 독립적으로  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 다이 알킬아미노설포닐아미노 중 각 알킬기는, 독립적으로, 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0381] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되는 용어 "아미노카보닐아미노"는, 화학식  $-NHC(O)NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0382] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬아미노카보닐아미노"는 화학식  $-NHC(O)NH(\text{알킬})$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬아미노카보닐아미노 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0383] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이( $C_{n-m}$  알킬)아미노카보닐아미노"는 화학식  $-NHC(O)N(\text{알킬})_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 각각의 알킬기는 독립적으로  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 다이 알킬아미노카보닐아미노 중 각 알킬기는, 독립적으로, 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0384] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬카바밀"은 화학식  $-C(O)-NH(\text{알킬})$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬카바밀 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0385] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬티오"는 화학식  $-S-\text{알킬}$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬티오 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0386] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬설피닐"은 화학식  $-S(O)-\text{알킬}$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬설피닐 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0387] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬설포닐"은 화학식  $-S(O)_2-\text{알킬}$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬설포닐 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0388] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이아노- $C_{n-m}$  알킬"은 화학식  $-(C_{n-m} \text{알킬렌})-CN$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬렌기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이아노- $C_{1-6}$  알킬"은 화학식  $-(C_{1-6} \text{알킬렌})-CN$ 의 기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "사이아노- $C_{1-3}$  알킬"은 화학식  $-(C_{1-3} \text{알킬렌})-CN$ 의 기를 지칭한다.
- [0389] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $HO-C_{n-m}$  알킬"은 화학식  $-(C_{n-m} \text{알킬렌})-OH$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬렌기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $HO-C_{1-3}$  알킬"은 화학식  $-(C_{1-3} \text{알킬렌})-OH$ 의 기를 지칭한다.
- [0390] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알콕시- $C_{o-p}$  알킬"은 화학식  $-(C_{n-m} \text{알킬렌})-O(C_{o-p} \text{알킬})$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬렌기는  $n$  내지  $m$ 개의 탄소 원자를 갖고 알킬기는  $o$  내지  $p$ 개의 탄소 원자를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{1-6}$  알콕시- $C_{1-6}$  알킬"은 화학식  $-(C_{1-6} \text{알킬렌})-O(C_{1-6} \text{알킬})$ 의 기를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-3}$  알킬"은 화학식  $-(C_{1-3} \text{알킬렌})-O(C_{1-3} \text{알킬})$ 의 기를 지칭한다.

- [0391] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카복시"는 화학식  $-C(O)OH$ 의 기를 지칭한다.
- [0392] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이( $C_{n-m}$ -알킬)아미노"는 화학식  $-N(알킬)_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 2개의 알킬기는 독립적으로 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 다이알킬아미노 중 각 알킬기는 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0393] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "다이( $C_{n-m}$ -알킬)카바밀"은 화학식  $-C(O)N(알킬)_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 2개의 알킬기는 각각 독립적으로, n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 다이알킬카바밀 중 각 알킬기는 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0394] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 " $C_{n-m}$  알킬카보닐옥시"는 화학식  $-OC(O)-알킬$ 의 기이되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬카보닐옥시 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0395] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "아미노카보닐옥시"는 화학식  $-OC(O)-NH_2$ 의 기이다.
- [0396] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " $C_{n-m}$  알킬아미노카보닐옥시"는 화학식  $-OC(O)-NH-알킬$ 의 기를 지칭하되, 여기서 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 알킬아미노카보닐옥시 중 각 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0397] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "다이( $C_{n-m}$ 알킬)아미노카보닐옥시"는 화학식  $-OC(O)-N(알킬)_2$ 의 기를 지칭하되, 여기서 각각의 알킬기는 독립적으로 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 다이알킬아미노카보닐옥시 중 각 알킬기는 독립적으로 1 내지 6, 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0398] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 " $C_{n-m}$  알콕시카보닐아미노"는 화학식  $-NHC(O)-O-알킬$ 의 기를 지칭하되, 여기서 각각의 알킬기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0399] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "카바밀"은 화학식  $-C(O)NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0400] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되는 용어 "카보닐"은  $-C(O)-$ 기를 지칭한다.
- [0401] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "사이클로알킬"은 고리화된 알킬 및 알켄일기를 포함하는 비-방향족 환식 탄화수소를 지칭한다. 사이클로알킬기는 단환식 또는 다환식(예컨대, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리를 갖는) 기, 스피로환 및 브리지된 고리(예컨대, 브리지된 바이사이클로알킬기)를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기의 고리-형성 탄소 원자는 옥소 또는 설피도(예컨대,  $C(O)$  또는  $C(S)$ )에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 또한 사이클로알킬의 정의에는 사이클로펜탄, 사이클로헥산 등의 사이클로알킬 고리, 예를 들어, 벤조 또는 티엔일 유도체에 융합된 (즉, 공통으로 결합을 갖는) 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티가 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 사이클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해서 부착될 수 있다. 사이클로알킬기는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 고리-형성 탄소(즉,  $C_{3-14}$ )를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬은  $C_{3-14}$  사이클로알킬이되, 여기서 상기  $C_{3-14}$  사이클로알킬 중 1, 2, 3 또는 4개의 고리-형성 탄소 원자는 1개 이상의 옥소 또는 설피도에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬은  $C_{3-10}$  단환식 또는 이환식 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬은  $C_{3-7}$  단환식 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬은  $C_{4-7}$  단환식 사이클로알킬이다. 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬은  $C_{4-14}$  스피로환 또는 브리지된 사이클로알킬(예컨대, 브리지된 바이사이클로알킬)이다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로헵텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헵타트라이엔일, 노보닐, 노르피닐, 노르카닐, 큐베인(cubane), 아다만탄, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 스피로[3.3]헵탄일 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0402] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아틸"은 N, O, S 및 B로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 단환식 또는 다환식(예컨대, 2, 3 또는 4개의 융합된 고리) 방향족 헤테로사이클을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아틸 고리는 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고

리 구성원을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴 모이어티 내 임의의 고리-형성 N은 N-옥사이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-14원 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-10원 단환식 또는 이환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴은 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 구성원을 갖는 5-6 단환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자 구성원을 갖는 5-6 단환식 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 3 내지 14, 3 내지 10, 4 내지 14, 4 내지 10, 3 내지 7 또는 5 내지 6개의 고리-형성 원자를 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 5 내지 14, 5 내지 10, 5 내지 6개의 고리-형성 원자를 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 1 내지 4개의 고리-형성 헤테로원자, 1 내지 3개의 고리-형성 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리-형성 헤테로원자 또는 1개의 고리-형성 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴기가 1개 초과인 헤테로원자 고리 구성원을 함유할 경우, 헤테로원자는 동일 또는 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 예는, 피리딜, 피리미딘일, 피라진일, 피리다진일, 피롤릴, 피라졸릴, 아졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 이미다졸릴, 퓨릴, 티엔일, 트리아아졸릴(예컨대, 1,2,3-트리아아졸릴, 1,2,4-트리아아졸릴, 1,3,4-트리아아졸릴), 테트라졸릴, 티아다리아졸릴(예컨대, 1,2,3-티아다리아졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴, 1,3,4-티아다리아졸릴), 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 인돌릴, 벤조티엔일, 벤조퓨란일, 벤즈아이소옥사졸릴, 이미다조[1,2-b]티아졸릴, 퓨린일, 트리아아진일, 티에노[3,2-b]피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 1,5-나프트리딘일, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘일, 옥사다리아졸릴(예컨대, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,3,4-옥사다리아졸릴), 1,2-다이하이드로-1,2-아조보린일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴은 독립적으로 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 티아다리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 아이소옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 퓨릴, 티엔일, 피리미딘일, 피리딜, 피라진일, 피리다진일, 퀴놀살린일 및 퀴놀린일로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴은 독립적으로 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 피리미딘일, 피리딜, 퀴놀살린일 및 퀴놀린일로부터 선택된다.

[0403] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로사이클로알킬"은 적어도 1개의 비-방향족 고리(포화 또는 부분 불포화 고리)를 갖는 단환식 또는 다환식 헤테로사이클을 지칭하되, 여기서 헤테로사이클로알킬 중 고리-형성 탄소 원자의 1개 이상은 N, O, S 및 B로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, 헤테로사이클로알킬기의 고리-형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 1개 이상의 옥소 또는 설피도(예컨대, C(O), S(O), C(S) 또는 S(O)<sub>2</sub> 등)으로 선택적으로 치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬기는 단환식 및 (예컨대, 2개의 융합된 고리를 갖는) 다환식계를 포함한다. 헤테로사이클로알킬에는 단환식 및 다환식 4-14, 4-12, 3-10-, 4-10-, 3-7-, 4-7- 및 5-6-원 헤테로사이클로알킬기가 포함된다. 헤테로사이클로알킬기는 또한 스피로환 및 브리지된 고리(예컨대, 1개 이상의 고리-형성 탄소 원자가 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자로 대체된 5 내지 14원 브리지된 바이헤테로사이클로알킬 고리)를 포함할 수 있다. 헤테로사이클로알킬기는 고리-형성 탄소 원자 또는 고리-형성 헤테로원자를 통해서 부착될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 0 내지 2개의 이중 결합을 함유한다.

[0404] 또한, 헤테로사이클로알킬의 정의에는, 비-방향족 헤테로사이클릭고리에 융합된 (즉, 이와 공통으로 결합을 가진) 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어, 피페리딘, 몰폴린, 아제핀 등의 벤조 또는 티엔일 유도체가 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 헤테로사이클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리-형성 원자를 포함하는 임의의 고리-형성 원자를 통해서 부착될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 3 내지 14개의 고리-형성 원자, 4 내지 14개의 고리-형성 원자, 3 내지 10개의 고리-형성 원자, 4 내지 10개의 고리-형성 원자, 3 내지 7개의 고리-형성 원자, 4 내지 7개의 고리-형성 원자, 4 내지 6개의 고리-형성 원자 또는 5 내지 6개의 고리-형성 원자를 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬기는 1 내지 4개의 헤테로원자, 1 내지 3개의 헤테로원자, 1 내지 2개의 헤테로원자 또는 1개의 헤테로원자를 갖는다.

[0405] 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리-형성 헤테로원자를 갖는 4-14원 단환식, 이환식 또는 삼환식 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 고리-형성 탄소 또는 헤테로원자는 1개 이상의 옥소 또는 설피도에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리-형성 헤테로원자를 갖는 4-10원 단환식, 이환식 또는 삼환식 헤테로사이클로알킬이되, 여기서 1, 2, 3 또는 4 고리-형성 탄소 또는 헤테로원자는 1개 이상의 옥소 또는 설피도에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리-형성 헤테로원자를 갖는 4-7원 단환식 헤테로

사이클로알킬이되, 여기서 1, 2 또는 3 고리-형성 탄소 또는 헤테로원자는 1개 이상의 옥소 또는 설피도에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 N, O, S 및 B로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고 1개 이상의 산화된 고리 구성원을 갖는 단환식 4-6원 헤테로사이클로알킬이다.

[0406] 헤테로사이클로알킬기의 예는 피롤리딘-2-온, 1,3-아이소옥사졸리딘-2-온, 피란일, 테트라하이드로피란, 옥세탄일, 아제티딘일, 몰폴리노, 티오폴폴리노, 피페라진일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 이미다졸리딘일, 아제판일, 옥소-아제티딘일, 옥소-이미다졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 옥소-옥사졸리딘일, 벤즈아자펜, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린, 아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 다이아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 옥사바이사이클로[2.1.1]헥산일, 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 옥사바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아자아다만탄일, 다이아자아다만탄일, 옥사-아다만탄일, 아자스피로[3.3]헵탄일, 다이아자스피로[3.3]헵탄일, 옥사-아자스피로[3.3]헵탄일, 아자스피로[3.4]옥탄일, 다이아자스피로[3.4]옥탄일, 옥사-아자스피로[3.4]옥탄일, 아자스피로[2.5]옥탄일, 다이아자스피로[2.5]옥탄일, 아자스피로[4.4]노난일, 다이아자스피로[4.4]노난일, 옥사-아자스피로[4.4]노난일, 아자스피로[4.5]데칸일, 다이아자스피로[4.5]데칸일, 다이아자스피로[4.4]노난일, 옥사-다이아자스피로[4.4]노난일 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 독립적으로 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴리노, 피페라진일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로피란일, 이미다졸리딘일, 아이소벤조퓨란-1(3H)-온, 옥소-아제티딘일, 옥소-이미다졸리딘일, 옥소피롤리딘일, 옥소-옥사졸리딘일, 옥소피페리딘일, 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 아자스피로[3.3]헵탄일, 다이아자스피로[3.4]노난일, 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진일, 옥사아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 옥사아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 옥사아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일 및 옥사아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일로부터 선택된다.

[0407] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, " $C_{o-p}$  사이클로알킬- $C_{n-m}$  알킬-"은 화학식 사이클로알킬-알킬렌-의 기를 지칭하되, 여기서 사이클로알킬은 o 내지 p개의 탄소 원자를 갖고 알킬렌 연결기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.

[0408] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 " $C_{o-p}$  아릴- $C_{n-m}$  알킬-"은 화학식 아릴-알킬렌-의 기를 지칭하되, 여기서 아릴은 o 내지 p개의 탄소 고리 구성원을 갖고 알킬렌 연결기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.

[0409] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "헤테로아릴- $C_{n-m}$  알킬-"은 화학식 헤테로아릴-알킬렌-의 기를 지칭하되, 여기서 알킬렌 연결기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.

[0410] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "헤테로사이클로알킬- $C_{n-m}$  알킬-"은 화학식 헤테로사이클로알킬-알킬렌-의 기를 지칭하되, 여기서 알킬렌 연결기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.

[0411] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬렌"은 2가 직쇄 또는 분지형 알킬 연결기를 지칭한다. "알킬렌기"의 예는 메틸렌, 에탄-1,1-다이일, 에탄-1,2-다이일, 프로판-1,3-다이일, 프로판-1,2-다이일, 프로판-1,1-다이일 등을 포함한다.

[0412] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알켄일렌"은 2가 직쇄 또는 분지형 알켄일 연결기를 지칭한다. "알켄일렌기"의 예는 에텐-1,1-다이일, 에텐-1,2-다이일, 프로펜-1,3-다이일, 2-부텐-1,4-다이일, 3-펜텐-1,5-다이일, 3-헥센-1,6-다이일, 3-헥센-1,5-다이일 등을 포함한다.

[0413] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킨일렌"은 2가 직쇄 또는 분지형 알킨일 연결기를 지칭한다. "알킨일렌기"의 예는 프로판-1,3-다이일, 2-부텐-1,4-다이일, 3-펜텐-1,5-다이일, 3-헥신-1,6-다이일, 3-헥신-1,5-다이일 등을 포함한다.

[0414] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "알킬 연결기"는 2가 직쇄 또는 분지형 알킬 연결기("알킬렌기")이다. 예를 들어, " $C_{o-p}$  사이클로알킬- $C_{n-m}$  알킬-", " $C_{o-p}$  아릴- $C_{n-m}$  알킬-", "페닐- $C_{n-m}$  알킬-", "헤테로아릴- $C_{n-m}$  알킬-" 및 "헤테로사이클로알킬- $C_{n-m}$  알킬-"은 알킬 연결기를 함유한다. "알킬 연결기" 또는 "알킬렌기"의 예는 메틸렌, 에탄-1,1-다이일, 에탄-1,2-다이일, 프로판-1,3-다이일, 프로판-1,2-다이일, 프로판-1,1-다이일 등을 포함한다.

[0415] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "옥소"는, 탄소에 부착된 경우 카보닐기(예컨대, C=O 또는 C(O))를 형성하거나, 또는 나이트roso, 설피닐 또는 설피닐기를 형성하는 질소 또는 황 헤테로원자에 부착된 2가 치환체로



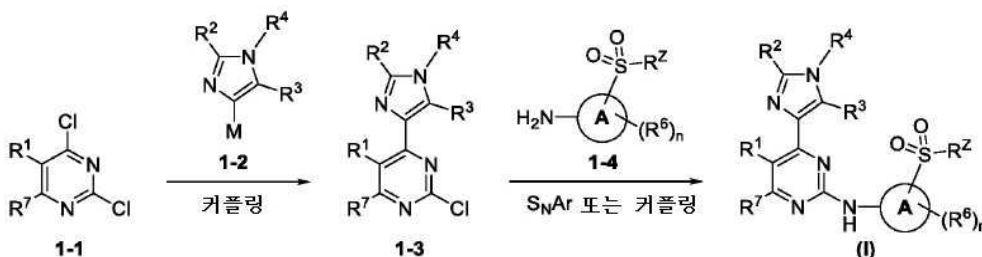
서 산소 원자(즉, =O)를 지칭한다.

- [0416] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "로부터 독립적으로 선택된"은 변수 또는 치환체의 각 경우가 적용 가능한 일람으로부터 각 경우에 독립적으로 선택되는 것을 의미한다.
- [0417] 소정의 개소에서, 정의 또는 실시형태는 특정 고리(예컨대, 아제티딘 고리, 피리딘 고리 등)를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 이들 고리는 원자의 원자가가 초과되지 않는 조건으로 임의의 고리 구성원에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아제티딘 고리는 고리의 임의의 위치에 부착될 수 있는 반면, 피리딘-3-일 고리는 3번 위치에 부착된다.
- [0418] 본 명세서에 기재된 화합물은 (예컨대, 1개 이상의 입체중심을 갖는) 비대칭일 수 있다. 모든 입체이성질체, 예컨대, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 달리 나타내지 않는 한 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 광학적으로 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학적으로 비활성인 출발 물질로부터 광학적으로 활성인 형태를 어떻게 제조할지에 대한 방법은, 예컨대, 라세미 혼합물의 분할에 의하는 또는 입체선택적 합성에 의하는 등과 같이 당업계에 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체는 또한 본 명세서에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정적인 이성질체가 본 발명에서 상정된다. 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기술되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 (R)-입체형태를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 (S)-입체형태를 갖는다. 본 명세서에서 제공되는 화학식(예컨대, 화학식 (I), (II) 등)은 화합물의 입체이성질체를 포함한다.
- [0419] 화합물의 라세미 혼합물의 분할은 당업계에 공지된 많은 방법 중 어느 하나에 의해 수행될 수 있다. 예시적인 방법은 광학적으로 활성인, 염-형성 유기산인 카이럴 분할 산을 사용하는 분별 결정을 포함한다. 분별 결정 방법을 위한 적합한 분할제는, 예를 들어, 광학적 활성 산, 예컨대, 타르타르산, 다이아세틸타르타르산, 다이벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 각종 광학적 활성 캄페르손산, 예컨대, β-캄페르손산의 D 및 L 형태이다. 분별 결정 방법에 적합한 기타 분할제는 α-메틸벤질아민(예컨대, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-다이아미노사이클로헥산 등의 입체이성질체적으로 순수한 형태를 포함한다.
- [0420] 라세미 혼합물의 분할은 또한 광학적으로 활성인 분할제(예컨대, 다이나이트로벤조일페닐글리신)가 충전된 칼럼 상에서의 용리에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0421] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 양성자의 동시 이동과 함께 단일 결합을 인접한 이중 결합과 교환하는 것에 기인된다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 충전하를 갖는 이성질체성 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 양성자성 호변이성질체의 예는 양성자가 헥테로사이클릭계, 예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-아이소인돌, 2-하이드록시피리딘 및 2-피리돈, 및 1H- 및 2H-피라졸의 둘 이상의 위치를 점유할 경우 케톤 - 엔올 쌍, 아마이드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 엔아민 - 이민 쌍 및 환형 형태를 포함한다. 호변이성질체성 형태는 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체 잠금되거나 평형화될 수 있다.
- [0422] 모든 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 물 및 용매(예컨대, 수화물 및 용매화물)와 같은 기타 물질과 함께 발견될 수 있거나 또는 단리될 수 있다.
- [0423] 몇몇 실시형태에서, 화합물의 제조는, 예를 들어, 산 부가염과 같은 염 형태의 바람직한 반응 또는 형성의 촉매 작용에 영향을 미치도록 산 또는 염기의 부가를 포함할 수 있다.
- [0424] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 화합물, 또는 이의 염은, 실시형태 단리된다. "실질적으로 단리된"이란 화합물이 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 단리된 것을 의미한다. 부분적 분리는, 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물에 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 이의 염을 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 97 중량% 또는 적어도 약 99 중량% 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 이의 염을 단리시키는 방법은 당업계에서 일상적이다.
- [0425] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "화합물"은 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 명칭 또는 구조가 식별되는 본 명세서에서의 화합물은 달리 특정되지 않는 한 다른 호변이성질체 형태를 포함하도록 의도된다.

- [0426] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 본 명세서에서 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 유익/유해비에 상응하게 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형태를 지칭하도록 사용된다.
- [0427] 본 출원은 또한 본 명세서에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물이 기존의 산 또는 염기 모이어티를 그의 염 형태로 전환시킴으로써 변형되는 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는, 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기산염, 카복실산과 같은 산성염의 알칼리 또는 유기염; 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 개시내용의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비-독성 염을 포함한다. 본 개시내용의 약제학적으로 허용 가능한 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은, 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를, 물 또는 유기 용매 중에서 또는 이들 둘의 혼합물 중에서, 화학량론량의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로 에터, 에틸아세테이트, 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 아이소-프로판올 또는 부탄올) 또는 아세토나이트릴(ACN)과 같은 비-수성 매체가 바람직하다. 적합한 염의 일람은 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)]에서 발견되며, 이들 각각은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.
- [0428] **합성**
- [0429] 당업자에 의해 이해될 것인 바와 같이, 본 명세서에서 제공된 화합물(이의 염 및 입체이성질체 포함)은, 공지된 유기 합성 수법을 이용해서 제조될 수 있고 다수의 가능한 합성 경로, 예컨대, 이하의 반응식에 제공된 것들 중 어느 것인가에 따라서 합성될 수 있다.
- [0430] 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예컨대, 용매의 동결 온도에서부터 용매의 비등 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1종의 용매 또는 1종 초과와 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라서, 적합한 용매 또는 특정 반응 단계가 당업자에 의해 선택될 수 있다.
- [0431] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 표현, "주위 온도" 또는 "실온" 또는 "r.t."는, 당해 기술 분야에서 이해되며, 일반적으로 온도, 예컨대, 반응이 수행되는 실내의 대략적인 온도인 반응 온도, 예컨대, 약 20°C 내지 약 30°C의 온도를 지칭한다.
- [0432] 본 발명의 화합물의 제조는 각종 화학기의 보호 및 탈보호를 내포할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성, 그리고 적절한 보호기의 선택은, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예를 들어, 문헌[Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Petursson *et al.*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; 및 Wuts *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006)]에 기재되어 있다.
- [0433] 반응은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라서 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대, 핵자기 공명 분광법(예를 들어, <sup>1</sup>H 또는 <sup>13</sup>C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광), 질량 분광분석법에 의해서, 또는 크로마토그래피 방법, 예컨대, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법(LCMS) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해서 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 정상 실리카 크로마토그래피를 포함하는 각종 방법에 의해 당업자에 의해 정제될 수 있다.
- [0434] 하기 반응식은 본 발명의 화합물의 제조와 관련된 일반적인 지침을 제공한다. 당업자라면 반응식에 나타난 제제가 본 발명의 다양한 화합물을 제조하기 위해 유기 화학의 일반적인 지식을 사용하여 변형되거나 최적화될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0435] 화학식 (I)의 화합물은 **반응식 1**에 예시된 일반적 합성 절차에 의해 제조될 수 있다. **반응식 1**에서, 화학식 **1-1**의 치환된 2,4-다이클로로피리미딘은 적합한 용매(예컨대, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 1,4-다이옥산/H<sub>2</sub>O, DMF) 중에서 적합한 스

즈키 또는 스틸 교차-커플링(Suzuki or Stille cross-coupling)에 의해(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 또는 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 및 염기, 예컨대, 탄산나트륨의 존재 하에) 화학식 1-2의 적절하게 치환된 화합물(M = 예컨대, 적절하게 작용화된 붕소 종, 즉, 보론산 피나콜 에스터 또는 적절하게 작용화된 주석 종, 즉, 트라이부틸스탄난)과 반응하여 화학식 1-3의 화합물을 제공할 수 있다. 이어서, 화학식 1-3의 적절하게 치환된 화합물은, 많은 방법에 의해, 예컨대, 적합한 염기(예컨대, 트리에틸아민, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 또는 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 또는 산 첨가제(예컨대, 루이스산, 예컨대, ZnCl<sub>2</sub> 또는 브뢴스테드산, 예컨대, *p*-톨루엔설폰산)의 존재 유무에 따라 적합한 용매(예컨대, DMSO, DMF, 1,4-다이옥산) 중에서 적절한 아민 친핵체와 친핵성 방향족 치환에 의해 또는 적합한 용매(예컨대, 1,4-다이옥산) 중에서 부흐발트-하트윅(Buchwald-Hartwig) 아민화(예컨대, 팔라듐 예비촉매, 예컨대, RuPhos Pd G3, 및 염기, 예컨대, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 존재 하에)를 포함하는 적합한 C-N 교차-커플링에 의해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.

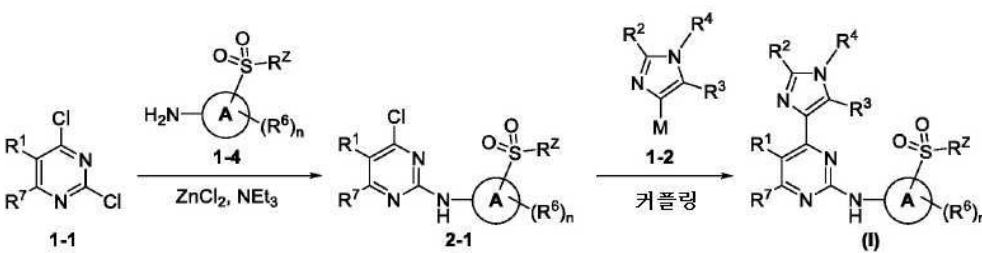
[0436] 반응식 1



[0437]

[0438] 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 반응 수순은 위치 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>에서 치환의 후기 단계 탐구를 위하여 변형될 수 있다. 반응식 2에서, 화학식 2-1의 화합물은 적합한 용매(예컨대, *tert*-부탄올과 1,2-다이클로로에탄의 혼합물) 중에서 염화아연(II) 및 트리에틸아민의 존재 하에 화학식 1-1의 적절하게 치환된 화합물과 화학식 1-4의 아민의 반응을 통해서 접근된다. 화학식 2-1의 적절하게 치환된 화합물과 화학식 1-2의 화합물(M = 예컨대, 적절하게 작용화된 붕소 종, 즉, 보론산 피나콜 에스터 또는 적절하게 작용화된 주석 종, 즉, 트라이부틸스탄난)의 스즈키 교차-커플링(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> 또는 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 및 염기, 예컨대, 탄산나트륨의 존재 하에) 또는 스틸 교차-커플링(예컨대, 팔라듐 촉매, 예컨대, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>의 존재 하에)은 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

[0439] 반응식 2

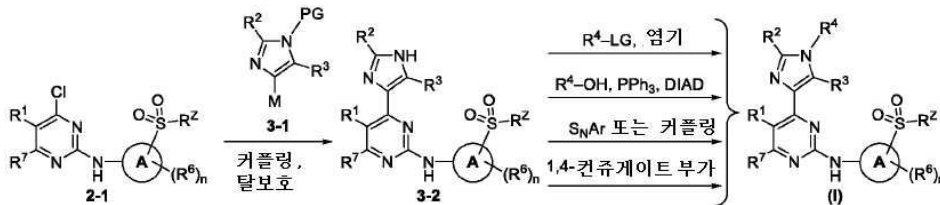


[0440]

[0441] 위치 R<sup>4</sup>에서 다양한 치환을 가진 화학식 (I)의 화합물은 반응식 3에 예시된 처리를 통해서 제조될 수 있다. 반응식 3에서, 화학식 2-1의 4-클로로피리미딘과 화학식 3-1의 적절하게 치환된 이미다졸(M = 예컨대, 적절하게 작용화된 붕소 종, 즉, 보론산 피나콜 에스터 또는 적절하게 작용화된 주석 종, 즉, 트라이부틸스탄난)의 스즈키 또는 스틸 교차-커플링(여기서 PG는 보호기(예컨대, Boc, SEM 또는 Tr)를 나타냄)에 이어서 보호기 제거는 화학식 3-2의 화합물을 제공한다. 소정의 조건 하에, 보호기는 스즈키 또는 스틸 커플링 동안 제거되어 화학식 3-2의 1*H*-이미다졸을 직접 제공할 수 있다. 대안적으로, 다양한 보호기 탈보호는 표준 조건 하에 달성될 수 있다. 이어서, 화학식 3-2의 화합물은 다양한 방법에 의해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 3-2의 적절하게 치환된 화합물에서 이미다졸 질소의 작용화는 적합한 용매(예컨대, DMF, THF) 중에서 염기성 조건 하에 R<sup>4</sup>-LG(여기서 LG는 이탈기(예컨대, 할라이드, 메실레이트 또는 트라이플레이트)를 나타냄)와의 반응을 통해서 달성될 수 있다. 이어서, 미즈노부 조건(Mitsunobu condition) 하에 화학식 3-2의 적절하게 치환된 화합물과

화학식 R<sup>4</sup>-OH의 알코올의 반응은 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. R<sup>4</sup>가 아릴인 경우에, 화학식 3-2의 적절하게 치환된 화합물은 적합한 용매(예컨대, DMSO, DMF, THF) 중에서 염기성 조건(예컨대, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민, 수소화나트륨 또는 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 하에 적절한 아릴 할라이드와의 친핵성 방향족 치환을 포함하는 다양한 방법에 의해 또는 적합한 구리-매개 커플링, 예컨대, 적합한 용매(예컨대, DMSO, DMF, CH<sub>3</sub>CN) 중에서 아릴 할라이드(예컨대, 구리 촉매, 예컨대, 요오드화구리(I), 리간드, 예컨대, *트랜스-N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민, 페난트롤린 또는 2-하이드록시벤즈알데하이드 옥심, 및 염기, 예컨대, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>의 존재 하에)와의 울만 반응(Ullmann reaction)에 의해 또는 적합한 용매(예컨대, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 중에서 아릴 보론산과의 찬-람 커플링(Chan-Lam coupling)(예컨대, 구리 촉매, 예컨대, 아세트산구리(II) 및 피리딘의 존재 하에)에 의해 화학식 (I)의 *N*-아릴 이미다졸로 전환될 수 있다. 화학식 (I)의 위치 R<sup>4</sup>에서의 작용성의 어레이는 또한 적합한 용매(예컨대, CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 중에서 염기성 반응 첨가제(예컨대, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트라이에틸아민)의 유무에 따라서 다양한 마이클-유사 억셉터(Michael-like acceptor)(예컨대, 아크릴레이트, 아크릴로나이트릴 또는 나이트로알켄)와의 친핵성 컨쥬게이트 부가 반응에 의해 도입될 수 있다.

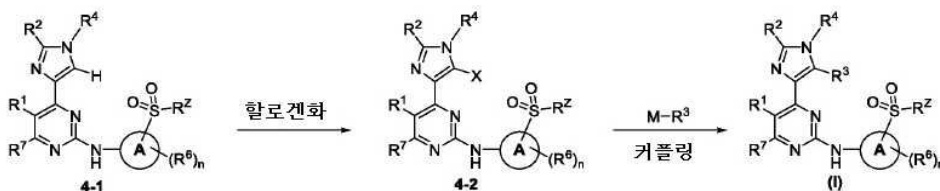
[0442] 반응식 3



[0443]

[0444] 반응식 4에 나타난 바와 같이, 화학식 4-1의 치환된 이미다졸을 적합한 용매(예컨대, CH<sub>3</sub>CN, DMF, DCM)에서 할로젠화제(예컨대, *N*-클로로석신이미드, *N*-브로모석신이미드)로 처리하여 화학식 4-2의 화합물(X = 예컨대, 클로로, 브로모)을 제공할 수 있다. 화학식 4-2의 할로젠화 이미다졸과의 적합한 교차-커플링 반응은 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

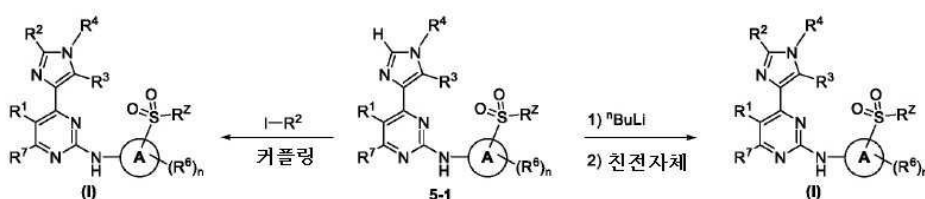
[0445] 반응식 4



[0446]

[0447] 화학식 5-1의 치환된 이미다졸은 반응식 5에 나타난 바와 같은 R<sup>2</sup> 위치에서 직접 작용화될 수 있다. 이것은 적합한 용매(예컨대, DMF) 중에서 적절한 촉매(예컨대, Pd(OAc)<sub>2</sub>)의 존재 하에 아릴 요오드화물을 이용한 화학식 5-1의 이미다졸의 팔라듐 매개 C-H 활성화에 의해 달성되어 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다. 대안적으로 화학식 5-1의 이미다졸을 적절한 용매(예컨대, THF, 톨루엔) 중에서 과잉의 리튬 시약(예컨대, *n*-부틸리튬) 및 다양한 친전자체(예컨대, 알킬 할라이드, 에폭사이드, 카보닐-함유 화합물, 마이클-유사 억셉터)로 순차 처리하여 화학식 (I)의 R<sup>2</sup> 작용화된 이미다졸을 전달할 수 있다.

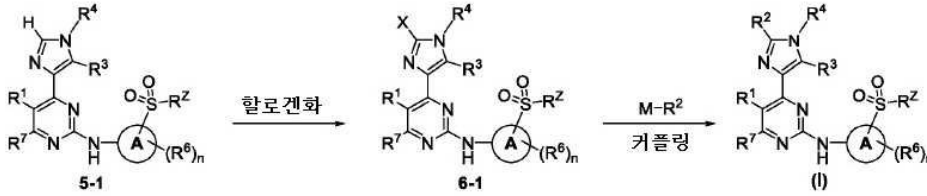
[0448] 반응식 5



[0449]

[0450] 반응식 6에 나타난 바와 같이, 화학식 5-1의 치환된 이미다졸은 적합한 용매(예컨대, CH<sub>3</sub>CN, DMF, DCM) 중에서 할로겐화제(예컨대, *N*-클로로석신이미드, *N*-브로모석신이미드)로 할로겐화되어 화학식 6-1의 화합물(X = 예컨대, 클로로, 브로모)을 제공할 수 있다. 이어서, 화학식 6-1의 할로겐화된 이미다졸을 교차-커플링 반응을 거쳐 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0451] 반응식 6



[0452]

[0453] 사용 방법

[0454] 본 개시내용의 화합물은 CDK2를 저해할 수 있고, 따라서 기저 병리가 CDK2에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 질환을 치료하는데 유용하다. 이러한 질환은 암 및 증식 장애를 가진 기타 질환을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은, 암성 종양의 성장이 저해되도록 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 사용해서 생체내에서 개체 또는 환자의 치료를 제공한다. 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염이 CDK2 키나제 활성을 활성화시키는 비정상적인 암성 종양의 성장을 저해하는데 사용될 수 있다. 이들은 CCNE1의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하는 질환(예컨대, 암), 예컨대, 난소암, 자궁 암육종 및 유방암 및 p27 불활성화, 예컨대, 유방암 및 흑색종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 따라서, 방법의 몇몇 실시형태에서, 환자는, 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증폭 및/또는 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서, CCNE1의 대조 발현 수준보다 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는 것으로 이미 결정된 바 있다. 대안적으로, 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염이, 이하에 기재된 바와 같은 기타 제제 또는 표준 암 치료와 함께 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 시험관내에서 종양 세포의 성장을 저해하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 종양 세포를 시험관내에서 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 개체 또는 환자에서 CCNE1 증폭 및 과발현을 가진 종양 세포의 성장을 저해하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 이를 필요로 하는 개체 또는 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염 또는 이의 입체이성질체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0455] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서는 CDK2를 저해하는 방법이 제공되는데, 해당 방법은 CDK2를 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염 과 접촉시키는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서는 환자에서 CDK2를 저해하는 방법이 제공되는데, 해당 방법은 환자에게 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0456] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 해당 방법은 (이를 필요로 하는) 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 암은 CCNE1의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 암은, CCNE1의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하는, 난소암 또는 유방암이다.

[0457] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서는 환자에서 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되는데, 해당 방법은 환자에게 치료적 유효량의 화학식 (I) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 중 어느 하나의 화합물, 또는 청구항 중 어느 한 항에 기재된 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 사이클린 E1(CCNE1) 유전자의 증

폭 및/또는 CCNE1의 과발현과 연관된다.

- [0458] 몇몇 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 N-myc 증폭된 신경모세포종 세포(문헌[Molenaar, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 106(31): 12968-12973] 참조) K-Ras 돌연변이 폐암(문헌[Hu, S., et al., *Mol Cancer Ther*, 2015. 14(11): 2576-85] 참조), 및 FBW7 돌연변이 및 CCNE1 과발현을 가진 암(문헌[Takada, et al., *Cancer Res*, 2017. 77(18): 4881-4893] 참조)이다.
- [0459] 몇몇 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 폐 편평세포암종, 폐 선암종, 췌장 선암종, 유방 침습 암종, 자궁 암육종, 난소 장액성 낭선암종, 위선암종, 식도 암종, 방광 요로 상피암종, 중피종 또는 육종이다.
- [0460] 몇몇 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 폐 선암종, 유방 침습 암종, 자궁 암육종, 난소 장액성 낭선암종 또는 위선암종이다.
- [0461] 몇몇 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 선암종, 암종 또는 낭선암종이다.
- [0462] 몇몇 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 자궁암, 난소암, 위암, 식도암, 폐암, 방광암, 췌장암 또는 유방암이다.
- [0463] 몇몇 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 암이다.
- [0464] 몇몇 실시형태에서, 암은 CCNE1의 증폭 또는 과발현을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 암은, CCNE1의 증폭 또는 과발현을 특징으로 하는, 난소암 또는 유방암이다.
- [0465] 몇몇 실시형태에서, 유방암은 화학요법 또는 방사선요법 내성 유방암, 내분비 내성 유방암, 트라스투주맙 내성 유방암 또는 CDK4/6 저해에 대한 1차 또는 획득 내성을 입증하는 유방암이다. 몇몇 실시형태에서, 유방암은 진행성 또는 전이성 유방암이다.
- [0466] 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 암의 예는, 골암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문암, 위암, 고환, 자궁암, 난관의 암종, 자궁내막 암종, 자궁내막암, 자궁 경부암, 질 암종, 외음부암, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 소아의 고형 종양, 림프구성 백혈병을 비롯한 만성 또는 급성 백혈병, 신장암 또는 요도암, 신우암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관신생, 척추 종양, 뇌간 신경 교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 편평 세포암, T-세포 림프종, 석면에 의해 유발된 것을 비롯하여 환경적으로 유발된 암 및 상기 암들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 개시내용의 화합물은 또한 전이암의 치료에 유용하다
- [0467] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물로 치료 가능한 암은 흑색종(예컨대, 전이성 악성 흑색종, BRAF 및 HSP90 저해- 흑색종), 신장암(예컨대, 투명세포암종), 전립선 암(예컨대, 호르몬 난치성 전립선 선암종), 유방암, 결장암, 폐암(예컨대, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 편평세포 두경부암, 요로상피암(예컨대, 방광암) 및 높은 미세위성 불안정성(microsatellite instability)(MSI<sup>high</sup>)을 가진 암을 포함한다. 또한, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물을 이용해서 성장이 저해될 수 있는 난치성 또는 재발성 악성종양을 포함한다.
- [0468] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 암은, 고형 종양(예컨대, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 직장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교아세포종, 육종, 방광암 등), 혈액학적 암(예컨대, 림프종, 백혈병, 예컨대, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), DLBCL, 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종(재발된 또는 난치성 NHL 및 재발 여포성을 포함하는, 여포성 림프종을 포함), 호지킨 림프종 및 다발성 골수종), 및 상기 암의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0469] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 암은, 담관암종, 담관암, 담도암, 삼중 음성 유방암, 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 소세포폐암, 평활근육종, 간세포암종, 유잉육종, 뇌암, 뇌종양, 성상 세포종, 신경모세포종, 신경섬유종, 기저세포암종, 연골육종, 상피모양 육종, 안암, 나팔관 암, 위장암, 위장 기질 종양, 모발상 세포 백혈병, 장암, 섬세포암, 구강암(oral cancer), 구강암(mouth cancer), 인후암, 후두암, 구순암, 악성중피종, 목암, 비강암, 안구암, 안구 흑색종, 골반암, 직장암, 신장세포 암종, 침샘암, 동암(sinus cancer), 척수암, 설암, 관상 암종(tubular carcinoma), 요도암, 및 요관암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0470] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 겸상 적혈구병 및 겸상 적혈구 빈혈증을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0471] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 질환 및 적응증은 혈액학적 암, 육종, 폐암, 위장암, 비노생식관암, 간암, 골암, 신경계암, 부인과암 및 피부암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0472] 예시적인 혈액학적 암은 림프종 및 백혈병, 예컨대, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 전골수세포 백혈병(APL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종(재발된 또는 난치성 NHL 및 재발 여포성을 포함함), 호지킨 림프종, 골수증식성 질환(예컨대, 1차성 골수섬유증(PMF), 진성 다혈증(PV) 및 특발성 혈소판증가증(ET)), 골수이형성 증후군(MDS), T-세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL) 및 다발성 골수종(MM)을 포함한다.
- [0473] 예시적인 육종은 연골육종, 유잉 육종, 골육종, 횡문근육종, 혈관육종, 섬유육종, 지방육종, 점액종, 횡문근종, 횡문근종(rhabdo육종), 섬유종, 지방종, 하마토마 및 테라토마를 포함한다.
- [0474] 예시적인 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 기관지원성 암종, 편평상피세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종, 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 연골종성 과오종 및 악성종피종을 포함한다.
- [0475] 예시적인 위장암은 식도암(편평상피세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위암(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장암(췌관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, 비포마(vipoma)), 소장암(선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장암(선암종, 관상 선종, 용모상 선종, 과오종, 평활근종) 및 결장직장암을 포함한다.
- [0476] 예시적인 비노생식관암은 신장암(선암종, 율름 종양[신아세포종]), 방광 및 요도암(편평상피세포 암종, 이행 세포암종, 선암종), 전립선암(선암종, 육종) 및 고환암(정상피종, 테라토마, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종모양 종양, 지방종)을 포함한다.
- [0477] 예시적인 간암은 간세포암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종 및 혈관종을 포함한다.
- [0478] 예시적인 골암은, 예를 들어, 골원성 육종(골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종(세망세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골성 척삭종(외골연성(osteocartilaginous exostoses)), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종(chondromyxofibroma), 유골종 및 거대 세포 종양을 포함한다.
- [0479] 예시적인 신경계암은 두개골암(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 뇌척수막암(뇌수막종, 뇌척수육종(meningiosarcoma), 신경교종증), 뇌암(별아교세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아세포종(송과체부종양), 교모세포종, 다형성 교모세포종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 및 척수암(신경섬유종, 뇌수막종, 신경교종, 육종)뿐만 아니라, 신경모세포종 및 레미테-두클로스(Lhermitte-Duclos) 질환을 포함한다.
- [0480] 예시적인 부인과암은 자궁암(자궁내막 암종), 자궁경부암(자궁경부 암종, 종양전 자궁경부이형성증), 난소암(난소 암종(장액 낭성 선암종, 점액성 낭성암종, 미분류 암종), 과립난포막 세포 종양, 세로톨리-라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 테라토마), 외음부암(편평상피세포 암종, 상피내암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질암(투명세포 암종, 편평상피세포 암종, 포도상 육종(배아 횡문근육종) 및 나팔관암(암종)을 포함한다.
- [0481] 예시적인 피부암은 흑색종, 기저세포 암종, 메르켈 세포 암종, 편평세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종 및 켈로이드를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물을 이용해서 치료 가능한 질환 및 적응증은 겸상적혈구 질환(예컨대, 겸상적혈구 빈혈), 삼중-음성 유방암(TNBC), 골수이형성 증후군, 고환암, 담도암, 식도암 및 요로상피세포 암종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0482] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 실시형태 중 임의의 것은 만족스러운 약리학적 프로파일 및 유망한 생물약제학적 특성, 예컨대, 독성학적 프로파일, 대사 및 약동학적 특성, 용해도 및 투수성(permeability)을 가질 수 있는 것으로 여겨진다. 적절한 생물약제학적 특성, 예컨대, 세포 내 독성의 결정 또는 잠재적 독성을 결정하기 위한 소정의 표적 또는 통로의 저해는 당업자의 지식 내인 것으로 이해될 것이다.
- [0483] 호환 가능하게 사용되는 용어 "개체", "환자" 및 "대상체"는 포유동물, 바람직하게는, 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 비롯한 임의의 동물을 지칭한다.

- [0484] 어구 "치료적 유효량"은 연구자, 의사, 의료인 또는 다른 임상가에 의해 추구될 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 억제학적 작용제의 양을 지칭한다.
- [0485] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 저해하는 것; 예컨대, 질환의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것(즉, 병리 및/또는 동반 증상의 추가 발달을 저지하는 것); 및 (2) 질환을 개선시키는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태, 또는 질환을 개선시키는 것(즉, 병리 및/또는 동반 증상을 역전시키는 것), 예컨대, 질환의 중증도를 감소시키는 것 중 하나 이상을 지칭한다.
- [0486] 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 본 명세서에서 지칭되는 질환 중 어느 것인가를 발병시킬 위험을 예방하거나 감소시키는 것; 예컨대, 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있지만 질환의 병리 또는 동반 증상을 아직 경험하지 않거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 발달시킬 위험을 예방하거나 감소시키는 것을 포함한다.
- [0487] **병용 요법**
- [0488] **I. 암 요법**
- [0489] 암세포 성장 및 생존은 다수의 신호전달 경로에서의 기능장애에 의해 영향받을 수 있다. 따라서, 이러한 병태의 활성도를 조절하고 이러한 병태를 치료하는 표적의 상이한 우선권을 나타내는 상이한 효소/단백질/수용체 저해제를 조합하는 것이 유용하다. 하나 초과와 신호전달 경로(또는 주어진 신호전달 경로에 내포된 하나 초과와 생물학적 분자)를 표적화하는 것은 세포 모집단에서 일어나는 약물-내성의 가능성을 저감시킬 수 있고/있거나 치료 독성을 저감시킬 수 있다.
- [0490] 1종 이상의 추가의 억제학적 제제, 예를 들어, 화학요법제, 항-염증제, 스테로이드, 면역억제제, 면역-중양 제제, 대사 효소 저해제, 케모카인 수용체 저해제, 및 포스포타제 저해제뿐만 아니라, 표적화 요법제, 예컨대, Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK 및 CDK4/6 키나제 저해제, 예를 들어, WO 2006/056399에 기재된 것들이 CDK2-연관 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 본 개시내용의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 치료 항체와 같은 기타 제제는 CDK2-연관 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 본 개시내용의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 1종 이상의 추가의 억제학적 제제는 환자에게 동시에 또는 순차로 투여될 수 있다.
- [0491] 몇몇 실시형태에서, CDK2 저해제는 BCL2 저해제 또는 CDK4/6 저해제와 함께 투여 또는 사용될 수 있다.
- [0492] 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물은 질환, 예컨대, 본 명세서에 기재된 암 및 다른 질환 또는 장애의 치료를 위해 1종 이상의 다른 효소/단백질/수용체 저해제 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 병용 요법으로 치료 가능한 질환 및 적응증의 예는 본 명세서에 기재된 바와 같은 것들을 포함한다. 암의 예는 고형 종양 및 비고형 종양, 예컨대, 액상 종양, 혈액암을 포함한다. 감염의 예는 바이러스 감염, 박테리아 감염, 진균 감염 또는 기생충 감염을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 암의 치료를 위한 이하의 키나제의 1종 이상의 저해제와 병용될 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK4/6, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-키나제, 포스포릴라제 키나제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF αR, PDGF βR, PI3K(알파, 베타, 감마, 델타 및 다수 또는 선택적), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM 키나제(Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK 및 B-Raf. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 암 또는 감염의 치료를 위하여 이하의 저해제의 1종 이상과 병용될 수 있다. 암 및 감염의 치료를 위하여 본 개시내용의 화합물과 병용될 수 있는 저해제의 비제한적인 예는 FGFR 저해제(FGFR1, FGFR2, FGFR3 또는 FGFR4, 예컨대, 페미가티닙(INCB54828), INCB62079), EGFR 저해제(Erb-1 또는 HER-1로도 알려짐; 예컨대, 에를로티닙(erlotinib), 게피티닙(gefitinib), 반데타닙(vandetanib), 오르시메르티닙(orsimertinib), 세톡시맙(cetuximab), 네시투무맙(necitumumab) 또는 파니투무맙(panitumumab)), VEGFR 저해제 또는 경로 차단제(예컨대, 베바시주맙(bevacizumab), 파조파닙(pazopanib), 수니티닙(sunitinib), 소라페닙(sorafenib), 악시티닙(axitinib), 레고라페닙(regorafenib), 폰나티닙(ponatinib), 카보잔티닙(cabozantinib), 반데타닙, 라무시루맙(ramucirumab), 렌바티닙(lenvatinib), 지브-아플리베르셉트(ziv-aflibercept)), PARP 저해제(예컨대 올라파립(olaparib), 루카파립(rucaparib), 벨리파립(veliparib) 또는 나라파립(niraparib)), JAK 저해제(JAK1 및/또는 JAK2, 예컨대, 룩솔리티닙(ruxolitinib) 또는 바리시티닙(baricitinib); JAK1, 예컨대, 이타시티닙(itacitinib)(INCB39110),



INCB052793 또는 INCB054707), IDO 저해제(예컨대, 에파카도스타트(에파카도스타트), NLG919 또는 BMS-986205, MK7162), LSD1 저해제(예컨대, GSK29979552, INCB59872 및 INCB60003), TDO 저해제, PI3K-델타 저해제(예컨대, 파르사클리십(parsaclisib)(INCB50465) 또는 INCB50797), PI3K-감마 저해제, 예컨대, PI3K-감마 선택적 저해제, Pim 저해제(예컨대, INCB53914), CSF1R 저해제, TAM 수용체 티로신 키나제(Tyro-3, Ax1 및 Mer; 예컨대, INCB081776), 아데노신 수용체 길항제(예컨대, A2a/A2b 수용체 길항제), HPK1 저해제, 케모카인 수용체 저해제(예컨대, CCR2 또는 CCR5 저해제), SHP1/2 포스포타제 저해제, 히스톤 데아세틸라제 저해제(HDAC), 예컨대, HDAC8 저해제, 혈관신생 저해제, 인터류킨 수용체 저해제, 브로모 및 엑스트라 말단 계열 구성원 저해제(예를 들어, 브로모도메인 저해제 또는 BET 저해제, 예컨대, INCB54329 및 INCB57643), c-MET 저해제(예컨대, 캅마티닙(capmatinib)), 항-CD19 항체(예컨대, 타파시타닙(tafasitamab)), ALK2 저해제(예컨대, INCB00928); 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0493] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 PI3K δ 저해제와 함께 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 JAK 저해제와 함께 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 JAK1 또는 JAK2 저해제(예컨대, 바리시티닙 또는 룩솔리티닙)와 함께 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 JAK1 저해제와 함께 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 염은 JAK2에 비해서 선택적인 JAK1 저해제와 함께 투여된다.

[0494] 병용 요법에서 사용하기 위한 예시적인 항체는, 트라스투주맙(예컨대, 항-HER2), 라니비주맙(ranibizumab)(예컨대, 항-VEGF-A), 베바시주맙(AVASTIN™, 예컨대, 항-VEGF), 파니투무맙 (예컨대, 항-EGFR), 세툽시맙(예컨대, 항-EGFR), 리투산(rituxan)(예컨대, 항-CD20), 및 c-MET에 지향된 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0495] 이하의 제제 중 1종 이상이 본 개시내용의 화합물과 병용하여 사용될 수 있고 비제한적인 리스트로서 제시된다: 세포정지제(cytostatic agent), 시스플라틴, 독소루비신, 탁소테레, 탁솔, 에토포사이드, 이리노테칸, 캄프토사르(camptosar), 토포테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토틸론, 타목시펜, 5-플루오로유라실, 메토티렉세이트, 테모졸로마이드, 사이클로포스파마이드, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™(게피티닙), TARCEVA™(에플로티닙), EGFR에 대한 항체, 인트론, ara-C, 아드리아마이신, 사이톡산, 쟈시타빈, 유라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파마이드, 멜팔란, 클로라부실, 피포브로만, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌티오포스포라민, 부설판, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카바진, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 옥살리플라틴, 류코비린, ELOXATIN™(옥살리플라틴), 펜토스타틴, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 테니포사이드 17. 알파.-에틸닐라스트라다이올, 다이에틸스틸베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스토라톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론, 프레드니솔론, 트라이암시놀론, 클로로트라이아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티마이드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류플롤라이드 플루타마이드, 토레미펜, 고세렐린, 카보플라틴, 하이드록시우레아, 암사크린, 프로카바진, 미토탄, 미톡사트론, 레바미솔, 나벨벤, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀, 드롤록사핀, 핵사메틸멜라민, 아바스틴, HERCEPTIN™(트라스투주맙), BEXXAR™(토시투모맙), VELCADE™(보르테조밂), ZEVALIN™(리브리투모맙 티옥세탄), TRISENOX™(삼산화비소), XELODA™(카페시타빈), 비노렐빈, 포르피머, ERBITUX™(세툽시맙), 티오테과, 알트레타민, 멜팔란, 트라스투주맙, 레로줄, 플베스트란트, 엑세메스탄, 이포스포마이드, 리투시맙, C225(세툽시맙), 캄패스(Campath), (알렘투주맙), 클로파라빈, 클라드리빈, 아피디콜론, 리투산, 수니티닙, 다사티닙, 데자시타빈, Sm11, 플루다라빈, 펜토스타틴, 트리아핀, 디독스, 트라이미톡스 아미독스, 3-AP 및 MDL-101,731.

[0496] 본 개시내용의 화합물은 추가로, 예를 들어, 화학요법, 방사선조사 요법(irradiation therapy), 종양-표적화 요법, 보조 요법, 면역요법 또는 수술에 의해서 암을 치료하는 다른 방법과 병용하여 사용될 수 있다. 면역요법의 예는 사이토카인 치료(예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), CRS-207 면역요법, 암 백신, 단클론성 항체, 이중특이적 또는 다중-특이적 항체, 항체 약물 접합체, 입양 T 세포 전달, 툴 수용체 작용제, RIG-I 작용제, 종양세포붕괴성 바이로테라피(oncolytic virotherapy) 및 탈리도마이드 또는 JAK1/2 저해제, PI3K δ 저해제를 비롯한 면역조절 소분자 등을 포함한다. 화합물은 1종 이상의 항암 약물, 예컨대, 화학요법제와 병용하여 투여될 수 있다. 화학요법제의 예는 하기 중 임의의 것을 포함한다: 아바렐릭스(abarelix), 알데스류킨(aldesleukin), 알렘투주맙(alemtuzumab), 알리트레티노인(alitretinoin), 알로퓨린올(allopurinol), 알트레타민(altretamine), 아나스트로졸(anastrozole), 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘(azacitidine), 베바시주맙, 벅사로텐(bexarotene), 바리시티닙, 블레오마이신(bleomycin), 보르테조밂(bortezomib), 부설판 정맥내,

부설판 경구, 칼루스테론(calusterone), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴, 카무스틴(carmustine), 세톡시맵(세톡시맵), 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다사티닙(dasatinib), 다우노루비신, 데시타빈, 데니큐킨, 데니큐킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에컬리주맵, 에피루비신, 에플로티닙, 에스트라무스틴, 에토포사이드 인산염, 에토포사이드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스탐, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로유라실, 폴베스트란트, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맵 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맵 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 다이토실레이트, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토피린, 메톡트렉세이트, 메톡살렌(methoxsalen), 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈(nelarabine), 노페투모맵, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투무맵, 페가스파라가제, 페그필그라스탐, 페메트렉세드 이나트륨, 펜토스타틴, 피포프로만, 플리카마이신, 프로카바진, 퀴나크린, 라스부리카제(rasburicase), 리톡시맵, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테스토라톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테과, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레티노인, 유라실 머스터드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트 및 졸레드로네이트.

- [0497] 화학요법제의 추가의 예는 프로테아좀 저해제(예컨대, 보르테조밐), 탈리도마이드, 레블리미드, 및 DNA-손상제, 예컨대, 멜팔란, 독소루비신, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 에토포사이드, 카무스틴 등을 포함한다.
- [0498] 예시적인 스테로이드는 코르티코스테로이드, 예컨대, 텍사메타손 또는 프레드니손을 포함한다.
- [0499] 예시적인 Bcr-Abl 저해제는 이마티닙 메실레이트(GLEEVAC™), 닐로티닙, 다사티닙, 보수티닙 및 포나티닙 및 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 예시적인 적합한 Bcr-Abl 저해제는, 미국 특허 제5,521,184호, WO 04/005281, 및 미국 일련 번호 60/578,491에 개시된 속 및 종의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0500] 예시적인 적합한 Flt-3 저해제는 미도스타우린, 레스타우르티닙, 리니파닙, 수니티닙, 수니티닙, 말레에이트, 소라티닙, 퀴자르티닙, 크레올라닙, 파크리티닙, 난두티닙, PLX3397 및 ASP2215, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 예시적인 적합한 Flt-3 저해제는 WO 03/037347, WO 03/099771 및 WO 04/046120에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0501] 예시적인 적합한 RAF 저해제는 다브라페닙, 소라페닙 및 베무라페닙 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 예시적인 적합한 RAF 저해제는 WO 00/09495 및 WO 05/028444에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0502] 예시적인 적합한 FAK 저해제는 VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 및 GSK2256098, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 예시적인 적합한 FAK 저해제는 WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 및 WO 01/014402에 개시된 바와 같은, 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0503] 적합한 CDK4/6 저해제의 예는 팔보시클립, 리보시클립, 트라이라시클립 레로시클립 및 아베마시클립 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 기타 적합한 CDK4/6 저해제의 예는, WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074, 및 WO 12/061156에 개시된 바와 같은, 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0504] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은, 이마티닙 또는 기타 키나제 저해제에 내성이 있는 환자를 치료하기 위한, 이마티닙을 포함하는 1종 이상의 기타 키나제 저해제와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0505] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 암의 치료에서의 화학요법제와 병용하여 사용될 수 있고, 이의 독성 효과의 악화 없이, 화학치료제 단독에 대한 반응에 비해서 치료 반응을 개선할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 본 명세서에서 제공된 화학요법과 병용하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 다발성 골수종의 치료에 사용되는 추가의 약제학적 제제는, 제한 없이, 멜팔란, 멜팔란 + 프레드니손[MP], 독소루비신, 텍사메타손 및 벨케이드(Velcade)(보르테조밐)를 포함할 수 있다. 다발성 골수종의 치료에 사용되는 추가의 추가 제제는 Bcr-Abl, Flt-3, RAF 및 FAK 키나제 저해제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제제는 알킬화제, 프로테아좀 저해제, 코르티코스테로이드 또는 면역조절제이다. 알킬화제의 예는 사이클로포스파마이드(CY), 멜팔란(MEL) 및

벤다무스틴을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 프로테아좀 저해제는 카필조밋(carfilzomib)이다. 몇몇 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손(DEX)이다. 몇몇 실시형태에서, 면역조절제는 레날리도마이드(LEN) 또는 포말리도마이드(POM)이다. 상가적 또는 상승작용적 효과는 본 개시내용의 CDK2 저해제를 추가의 제제와 조합하는 바람직한 성과이다.

- [0506] 이러한 제제는 단일 또는 연속 투여 형태로 본 발명의 화합물과 조합될 수 있거나, 또는 이러한 제제는 별도의 투여 형태로서 동시에 또는 순차로 투여될 수 있다.
- [0507] 본 개시내용의 화합물은 감염 치료를 위한 1종 이상의 기타 저해제 또는 1종 이상의 요법과 병용하여 사용될 수 있다. 감염의 예는 바이러스 감염증, 세균 감염증, 진균 감염 또는 기생충 감염을 포함한다.
- [0508] 몇몇 실시형태에서, 코르티코스테로이드, 예컨대, 덱사메타손은, 덱사메타손이 연속적인 것과는 대조적으로 간헐적으로 투여될 경우 본 개시내용의 화합물과 병용하여 환자에게 투여된다.
- [0509] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 중 어느 하나, 청구범위 중 어느 하나에 인용되고 본 명세서에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 이들의 염은 다른 면역원 제제, 예컨대, 암성 세포, 정제된 종양 항원(재조합 단백질, 펩타이드 및 탄수화물 분자를 포함), 세포, 및 면역 자극 사이토카인을 암호화하는 유전자로 형질감염된 세포와 병용될 수 있다. 사용될 수 있는 종양 백신의 비-제한적인 예는 흑색종 항원의 펩타이드, 예컨대, gp100, MAGE 항원, Trp-2, MARTI 및/또는 티로시나제의 펩타이드, 또는 사이토카인 GM-CSF를 발현하도록 형질감염된 종양 세포를 포함한다.
- [0510] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 중 어느 하나, 청구범위 중 어느 하나에 인용되고 본 명세서에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 이들의 염은 암의 치료를 위하여 백신접종 프로토콜과 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 종양 세포는 GM-CSF를 발현하도록 형질도입된다. 몇몇 실시형태에서, 종양 백신은 인간 유두종 바이러스(HPV), 간염 바이러스(HBV 및 HCV) 및 카포시 헤르페스 육종 바이러스(KHSV) 등과 같은 인간 암과 연루된 바이러스로부터의 단백질을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 종양 조직 자체로부터 단리된 열 충격과 같은 종양 특이적 항원과 조합하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 중 어느 하나, 청구범위 중 어느 하나에 인용되고 본 명세서에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 이들의 염은 강력한 항-종양 반응을 활성화시키기 위하여 수지상 세포 면역화와 조합될 수 있다.
- [0511] 본 개시내용의 화합물은 종양 세포에 Fe 알파 또는 Fe 감마 수용체-발현 효과기 세포를 표적화하는 이중특이적 거대세포 펩타이드와 병합하여 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 숙주 면역 반응을 활성화시키는 거대세포 펩타이드와 병용될 수 있다.
- [0512] 몇몇 추가의 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물과 기타 치료제와의 병용물이 골수 이식 또는 줄기세포 이식 전, 동안 그리고/또는 후에 환자에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 조혈 기원의 각종 종양의 치료를 위하여 골수 이식과 병용하여 사용될 수 있다.
- [0513] 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 중 어느 하나, 청구범위 중 어느 하나에 인용되고 본 명세서에 기재된 것과 같은 화합물, 또는 이들의 염은 병원균, 독소, 및 자체 항원에 면역 반응을 자극시키기 위하여 백신과 병용하여 사용될 수 있다. 이 치료적 접근법이 특히 유용할 수 있는 병원균의 예는 현재 효과적인 백신이 없는 병원균, 또는 통상의 백신이 완전히 효과적인 것보다 적은 병원균을 포함한다. 이들은, HIV, 간염(A, B 및 C형), 인플루엔자, 헤르페스, 기아르디아(*Giardia*), 말라리아, 리슈마니아, 스탕필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0514] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 바이러스는 인간 유두종 바이러스, 인플루엔자, A, B, C 또는 D형 간염 바이러스, 아데노바이러스, 폭스바이러스, 단순포진 바이러스, 인간 거대세포바이러스, 중증 급성 호흡기 증후군 바이러스, 에볼라 바이러스, 홍역 바이러스, 헤르페스 바이러스(예컨대, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인바 바이러스), 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕새키 바이러스, 코르노바이러스, 호흡 세포융합 바이러스, 메프스바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 땡기 바이러스, 유두종 바이러스, 연속종 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 및 아르보바이러스성 뇌염 바이러스를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0515] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 박테리아는, 클라미디아, 리케차 박테리아, 마

이코박테리아, 포도상구균, 연쇄구균, 폐렴구균, 뇌척수막염균 및 임균, 클렙시엘라, 프로테우스, 셀라티아, 슈도모나스, 레지오넬라, 디프테리아, 살모넬라, 간균, 콜레라, 과상풍, 보툴리즘, 탄저병, 흑사병, 렙토스피로증, 및 라임병 세균을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0516] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충은 칸디다(*Candida*)(알비칸스(*albicans*), 크루세이(*krusei*), 글라브라타(*glabrata*), 트로피칼리스(*tropicalis*) 등), 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 아스페르길루스(*Aspergillus*)(푸미가투스(*fumigatus*), 니제르(*niger*) 등), 제누스 무코랄레스(*Genus Mucorales*)(무코르(*mucor*), 압시디아(*absidia*), 리조퍼스(*rhizopus*)), 스포르트릭스 쉐키(*Sporothrix schenckii*), 블라스노마이세스 더마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 파라코시디오이데스 브라실리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*), 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*) 및 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0517] 본 개시내용의 방법에 의해 치료 가능한 감염을 유발하는 병원성 기생충은 이질 아메바, 대장 발란티, 파울러자 유아메바, 가시아메바종, 기아르디아 람비아(*Giardia lamblia*), 크립토스포리듐종(*Cryptosporidium* sp.), 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carinii*), 플라스모뎀 비박스(*Plasmodium vivax*), 바베시아 미크로티(*Babesia microti*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*), 도너반 리슈만편모충(*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondi*) 및 브라질 구충(*Nippostrongylus brasiliensis*)을 포함한다.

[0518] 1종 초과와 약제학적 제제가 환자에게 투여될 경우, 이들은 (예컨대, 2종 초과와 제제의 경우) 동시에, 개별적으로, 순차적으로 또는 조합되어 투여될 수 있다.

[0519] 이들 화학요법제의 대부분의 안전하고 효과적인 투여 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 이러한 투여는 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 화학요법제의 다수의 투여는 문헌["Physicians' Desk Reference"(PDR, 예컨대, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ)]에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 마치 이의 전문에 제시된 것처럼 참조에 의해 본 명세서에 편입된다.

[0520] II. 면역-관문 요법

[0521] 본 개시내용의 화합물은 암 또는 감염과 같은 질환의 치료용의 1종 이상의 면역 관문 저해제와 병용하여 사용될 수 있다. 예시적인 면역 관문 저해제는 면역 관문 분자에 대한 저해제, 예컨대, CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아라기나제, HPK1, CD137(4-1BB로도 알려짐), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 및 PD-L2를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR 및 CD137로부터 선택된 자극 관문 분자이다. 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT 및 VISTA로부터 선택된 저해 관문 분자이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 KIR 저해제, TIGIT 저해제, LAIR1 저해제, CD160 저해제, 2B4 저해제 및 TGFR 베타 저해제로부터 선택된 1종 이상의 제제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0522] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 면역관문분자, 예컨대, OX40, CD27, GITR 및 CD137(4-1BB로도 알려짐)의 1종 이상의 작용제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0523] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체 또는 항-CTLA-4 항체이다.

[0524] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 PD-1 또는 PD-L1의 저해제, 예컨대, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 두르발루맙, 아벨루맙, 세미플리맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 티슬렐리주맙(*tislelizumab*), 스파르탈리주맙(PDR001), 세트렐리맙(JNJ-63723283), 토리팔리맙(JS001), 캄렐리주맙(SHR-1210), 신틸리맙(ABI308), AB122(GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502(TQB2450), A167(KL-A167), STI-A101(ZKAB001), CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 또는 LY3300054이다. 몇몇 실시형태에서, PD-1 또는 PD-L1의 저해제는 미국 특허 제7,488,802호, 제7,943,743호, 8,008,449호, 제8,168,757호, 제8,217,149호, WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 또는 WO 2011161699에 개시된 것이고, 이들은 각각 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0525] 몇몇 실시형태에서, 항체는 항-PD-1 항체, 예컨대, 항-PD-1 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항

체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 세미플리맵, 스파르탈리주맵(spartalizumab), 캄렐리주맵, 세트렐리맵, 토리팔리맵, 신틸리맵, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 또는 TSR-042이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 세미플리맵, 스파르탈리주맵, 캄렐리주맵, 세트렐리맵, 토리팔리맵 또는 신틸리맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 세미플리맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 스파르탈리주맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 캄렐리주맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 세트렐리맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 토리팔리맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 신틸리맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 AB122이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 AMP-224이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 JTX-4014이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 BGB-108이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 BCD-100이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 BAT1306이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 LZM009이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 AK105이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 HLX10이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 TSR-042이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 MGA012이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD1 항체는 SHR-1210이다. 기타 항암제(들)는 항체 요법제, 예컨대, 4-1BB(예컨대, 우렐루맵, 우토밀루맵)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 PD-L1의 저해제, 예컨대, 항-PD-L1 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵(durvalumab), 티슬렐리주맵, BMS-935559, MEDI4736, 아테졸리주맵 (MPDL3280A; RG7446으로도 알려짐), 아벨루맵 (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 또는 LY3300054이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵, 아벨루맵, 두르발루맵 또는 티슬렐리주맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아벨루맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 두르발루맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 티슬렐리주맵이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-935559이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 FAZ053이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 KN035이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 CS1001이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 SHR-1316이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 CBT-502이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 A167이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 STI-A101이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 CK-301이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 BGB-A333이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 MSB-2311이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 HLX20이다. 몇몇 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 LY3300054이다.

- [0526] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 PD-L1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 결합하는 소분자이다. 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 PD-L1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 결합하고 내재화되는 소분자이다. 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, 미국 특허 출원 제16/369,654호(출원일: 2019년 3월 29일) 및 미국 특허 출원 제62/688,164호(이들의 각각은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨)에 서의 것들로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0527] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및 TGFR 베타의 저해제이다.
- [0528] 몇몇 실시형태에서, 저해제는 MCLA-145이다.
- [0529] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 CTLA-4의 저해제, 예컨대, 항-CTLA-4 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵, 트레멜리무맵, AGEN1884 또는 CP-675,206이다.
- [0530] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 LAG3의 저해제, 예컨대, 항-LAG3 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 또는 에프틸라기모드 알파(IMP321)이다.
- [0531] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 CD73의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, CD73의 저해제는 올레클루맵이다.
- [0532] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 TIGIT의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, TIGIT의 저해제는 OMP-31M32이다.
- [0533] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 VISTA의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, VISTA의 저해제는 JNJ-61610588 또는 CA-170이다.
- [0534] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 B7-H3의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, B7-H3의 저해제는 에노

블리투주맙, MGD009 또는 8H9이다.

- [0535] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 KIR의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, KIR의 저해제는 리릴루맙 (lirilumab) 또는 IPH4102이다.
- [0536] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 A2aR의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, A2aR의 저해제는 CPI-444이다.
- [0537] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 TGF-베타의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, TGF-베타의 저해제 트라베데센(trabedersen), 갈루세르티닙(galusertinib) 또는 M7824이다.
- [0538] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 PI3K-감마의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, PI3K-감마의 저해제는 IPI-549이다.
- [0539] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 CD47의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, CD47의 저해제는 Hu5F9-G4 또는 TTI-621이다.
- [0540] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 CD73의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, CD73의 저해제는 MEDI9447이다.
- [0541] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 CD70의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, CD70의 저해제는 쿠사투주맙 또는 BMS-936561이다.
- [0542] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 TIM3의 저해제, 예컨대, 항-TIM3 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-TIM3 항체는 INCAGN2390, MBG453 또는 TSR-022이다.
- [0543] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 저해제는 CD20의 저해제, 예컨대, 항-CD20 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-CD20 항체는 오비누투주맙 또는 리톡시맙이다.
- [0544] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 작용제는 OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 및 CD137(4-1BB로도 알려짐)의 작용제이다.
- [0545] 몇몇 실시형태에서, CD137의 작용제는 우렐루맙이다. 몇몇 실시형태에서, CD137의 작용제는 우토밀루맙이다.
- [0546] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 작용제는 GITR의 저해제이다. 몇몇 실시형태에서, GITR의 작용제는 TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 또는 MEDI6469이다. 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 작용제는 OX40의 작용제, 예컨대, OX40 작용제 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 몇몇 실시형태에서, 항-OX40 항체는 INCAGN01949, MEDI0562(tavolimab), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 또는 9B12이다. 몇몇 실시형태에서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.
- [0547] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 작용제는 CD40의 작용제이다. 몇몇 실시형태에서, CD40의 작용제는 CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M 또는 Chi Lob 7/4이다.
- [0548] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 작용제는 ICOS의 작용제이다. 몇몇 실시형태에서, ICOS의 작용제는 GSK-3359609, JTX-2011 또는 MEDI-570이다.
- [0549] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 작용제는 CD28의 작용제이다. 몇몇 실시형태에서, CD28의 작용제는 테랄리주맙(theralizumab)이다.
- [0550] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 작용제는 CD27의 작용제이다. 몇몇 실시형태에서, CD27의 작용제는 바를리루맙(varlilumab)이다.
- [0551] 몇몇 실시형태에서, 면역관문분자의 작용제는 TLR7/8의 작용제이다. 몇몇 실시형태에서, TLR7/8의 작용제는 MEDI9197이다.
- [0552] 본 개시내용의 화합물은 이중특이적 항체와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이중특이적 항체의 도메인 중 하나는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 또는 TGFβ 수용체를 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, 이중특이적 항체는 PD-1 및 PD-L1에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, PD-1 및 PD-L1에 결합하는 이중특이적 항체는 MCLA-136이다. 몇몇 실시형태에서, 이중특이적 항체는 PD-L1 및 CTLA-4에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, PD-L1 및 CTLA-4에 결합하는 이중특이적 항체는 AK104이다.
- [0553] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 1종 이상의 대사 효소 저해제와 병용하여 사용될 수 있다. 몇몇 실

시형태에서, 대사 효소 저해제는 ID01, TDO 또는 아르기나제의 저해제이다. ID01 저해제의 예는 에파카도스타트(epacadostat), NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 및 LY338196을 포함한다.

[0554] 전체를 통하여 제공되는 바와 같이, 추가의 화합물, 저해제, 제제 등은 단일 또는 연속 투여 형태(dosage form)로 본 발명의 화합물과 병용될 수 있거나, 또는 이들은 별도의 투여 형태로서 동시에 또는 순차로 투여될 수 있다.

[0555] *약제학적 제형 및 투여 형태*

[0556] 약제로서 사용될 경우, 본 개시내용의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약제 분야에서 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 바람직한지의 여부, 및 치료될 영역에 따라서 각종 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국소(경피, 상피, 안구를 포함하며, 그리고 비강내, 질내 및 직장 전달을 포함하는 점막으로), 폐(예컨대, 네블라이저에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 흡기에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예컨대, 척추강내 또는 심실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼루스 용량의 형태일 수 있거나, 또는 예를 들어, 연속 관류 펌프에 의할 수 있다. 국소 투여용의 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적제, 좌제, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상의 약제학적 담체, 수성 분말 또는 유성 기체, 증점제 등이 필요할 수 있거나 또는 바람직할 수 있다.

[0557] 본 개시내용은 또한 활성 성분으로서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체(부형제)와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본 개시내용의 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나 또는 예를 들어, 캡슐, 샷세, 종이 또는 다른 용기의 형태로 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 역할할 경우, 이것은 고체, 반-고체, 또는 액체 재료일 수 있고, 활성 성분을 위한 비허클, 담체 또는 매체로서 작용한다. 따라서, 조성물은, 예를 들어, 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유하는, 정제, 환제, 분말, 로렌지, 샷세, 카세제, 엘릭서, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매체에), 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사 용액 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

[0558] 제형을 제조함에 있어서, 활성 화합물은 다른 성분과 배합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공하도록 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 200 메시 미만의 입자 크기로 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 입자 크기는 제형에 실질적으로 균일한 분포를 제공하도록, 예컨대, 약 40 메시로 밀링됨으로써 조절될 수 있다.

[0559] 본 개시내용의 화합물은 정제 제형을 위하여 그리고 다른 제형 유형을 위하여 적절한 입자 크기를 얻기 위하여 습식 밀링과 같은 공지된 밀링 절차를 이용해서 밀링될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 미세하게 분할된(나노미립자) 제제는 당업계에 공지된 공정에 의해 제조될 수 있으며, 예컨대, 국제 출원 번호 WO 2002/000196을 참조한다.

[0560] 적합한 부형제의 몇몇 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알지네이트, 트래거캔트, 젤라틴, 구산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸셀룰로스를 포함한다. 제형은 부가적으로 탭크, 스테아르산마그네슘 및 광유와 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 방부제, 예컨대, 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 착향제를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용함으로써 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속한, 지속적인 또는 지연된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0561] 조성물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있고, 각 투여량은 약 5 내지 약 1000mg(1g), 더욱 통상적으로 약 10 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여 형태"란, 인간 대상체 및 기타 포유류에 대해서 단위 투약량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 적합한 약제학적 부형제와 연관하여, 목적하는 치료 효과를 내기 위하여 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다.

[0562] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 약 5 내지 약 50mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면 이것이 약 5 내지 약 10, 약 10 내지 약 15, 약 15 내지 약 20, 약 20 내지 약 25, 약 25 내지 약 30, 약 30 내지 약 35, 약 35 내지 약 40, 약 40 내지 약 45, 또는 약 45 내지 약 50mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현하는 것을 이해할 것이다.

- [0563] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 약 50 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면, 이것이 약 50 내지 약 100, 약 100 내지 약 150, 약 150 내지 약 200, 약 200 내지 약 250, 약 250 내지 약 300, 약 350 내지 약 400, 또는 약 450 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현하는 것을 이해할 것이다.
- [0564] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 약 500 내지 약 1000mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자라면, 이것이 약 500 내지 약 550, 약 550 내지 약 600, 약 600 내지 약 650, 약 650 내지 약 700, 약 700 내지 약 750, 약 750 내지 약 800, 약 800 내지 약 850, 약 850 내지 약 900, 약 900 내지 약 950, 또는 약 950 내지 약 1000mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현하는 것을 이해할 것이다.
- [0565] 유사한 투여량은 본 개시내용의 방법 및 용도에서 본 명세서에 기재된 화합물로 사용될 수 있다.
- [0566] 활성 화합물은 광범위한 투여량 범위에 대해서 효과적일 수 있고 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은, 통상, 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 비롯한 관련된 환경에 따라서 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다.
- [0567] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위하여, 주된 활성 성분이 본 개시내용의 화합물의 균질 혼합물을 함유하는 고형 예비제형 조성물을 형성하기 위하여 약제학적 부형제과 혼합된다. 이들 예비제형 조성물을 균질물로서 지칭할 경우, 활성 성분은 전형적으로 조성물 전체를 통해서 균질하게 분산되므로, 해당 조성물은 정제, 환제 및 캡슐과 같은 균등하게 유효한 단위 투여 형태로 용이하게 더욱 분할될 수 있다. 이어서, 이 고형 예비제형은, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 1000mg의 본 개시내용의 활성 성분을 함유하는 위에서 기재된 유형의 단위 투여 형태로 더욱 분할된다.
- [0568] 본 개시내용의 정제 또는 환제는 연장된 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하기 위하여 코팅되거나 또는 다르게는 제형화될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투약량 성분과 외부 투약량 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자에 비해서 외피의 형태이다. 이들 두 성분은 위에서의 소화를 저지시켜서 내부 성분이 그대로 십이지장에 통과하거나 또는 방출이 지연될 수 있게 역할하는 장용층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 각종 재료가 이러한 장용층 또는 코팅에 사용될 수 있고, 그러한 재료는 다수의 중합체산 및 그러한 재료와 중합체 산의 혼합물, 예컨대, 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트를 포함한다.
- [0569] 본 개시내용의 화합물 및 조성물이 경구 투여에 의해 또는 주사에 의해 혼입될 수 있는 액체 형태는, 수성 용액, 면실유, 참깨유, 야자유, 또는 땅콩유와 같은 식용유뿐만 아니라, 엘릭서 및 유사한 약제학적 비히클과의 적합하게 착향 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 및 착향 에멀션을 포함한다.
- [0570] 흡입(inhalation) 또는 흡기(insufflation)용의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 위에서 기재된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위하여 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 분무화될 수 있다. 분무화된 용액은 분무화 디바이스로부터 직접 호흡될 수 있거나, 또는 분무화 디바이스가 안면 보호마스크, 텐트 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 디바이스로부터 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0571] 국소 제형은 1종 이상의 통상의 담체를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 연고는, 예를 들어, 액체 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 프로필렌 글라이콜, 백색 바셀린 등으로부터 선택된 1종 이상의 소수성 담체 및 물을 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 1종 이상의 성분, 예컨대, 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합하여 물에 기반할 수 있다. 겔은, 예를 들어, 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로스 등과 같은 기타 성분과 적합하게 조합되어, 아이소프로필 알코올 및 물을 사용해서 제형화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 국소 제형은 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2 또는 적어도 약 5 중량%의 본 개시내용의 화합물을 함유한다. 국소 제형은 선택 적응증, 예를 들어, 건선 또는 기타 피부 병태의 치료를 위한 설명서와 선택적으로 연관된, 예컨대, 100g의 튜브에 적합하게 포장될 수 있다.
- [0572] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여 중인 것, 투여 목적, 예컨대, 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방법 등에 따라 달라질 것이다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환의 증상 및 이의 합병증을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지시키기에 충분한 양으로 질환을 이미 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 유효 용량은 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 일반적인 상태 등과 같은 인자에 따라서 담당 의사의 판단에 의해



서뿐만 아니라 치료 중인 질환 상태에 좌우될 것이다.

- [0573] 환자에게 투여된 조성물은 위에서 기재된 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 통상의 멸균 수법에 의해 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 수성 용액은 그대로 사용하기 위하여 포장될 수 있거나, 또는 동결건조될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 배합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 상기 부형제, 담체 또는 안정제 중 소정의 것의 사용이 약제학적 염의 형성을 초래할 것이라는 것이 이해될 것이다.
- [0574] 본 개시내용의 화합물의 치료적 투약량은, 예를 들어, 치료가 이루어지기 위한 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 및 처방 의사의 판단에 따라서 달라질 수 있다. 약제학적 조성물 중 본 개시내용의 화합물의 비율 또는 농도는 투약량, 화학적 특징(예컨대, 소수성) 및 투여 경로를 포함하는 많은 인자에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 비경구 투여를 위하여 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유하는 수성 생리적 완충액 용액으로 제공될 수 있다. 몇몇 전형적인 용량 범위는 1일당 약 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 약 1 g/kg (체중)이다. 몇몇 실시형태에서, 용량 범위는 1일당 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg(체중)이다. 투약량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 좌우되기 쉽다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.
- [0575] 본 개시내용의 조성물은 1종 이상의 추가의 약제학적 제제, 예컨대, 화학요법제, 스테로이드, 항염증성 화합물 또는 면역억제제를 더 포함할 수 있으며, 그 예는 본 명세서에 열거되어 있다.
- [0576] 표지된 화합물 및 검정 방법
- [0577] 본 개시내용의 또 다른 양상은 인간을 비롯한 조직 샘플 내 CDK2를 국제화시키고 정량하기 위하여, 그리고 표지된 화합물의 저해 결합에 의해 CDK2 리간드를 식별하기 위하여, 시험관내 및 생체내 둘 다에서의 검정법에서뿐만 아니라 영상화 수법에서도 유용하게 될 본 개시내용의 표지된 화합물(방사성-표지된, 형광 표지된 등)에 관한 것이다. 본 개시내용의 화합물의 원자 중 하나 이상의 치환은 또한 차별화된 ADME(흡착, 분포, 대사 및 배설)를 발생시키는데 유용할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 이러한 표지된 또는 치환된 화합물을 함유하는 CDK2 검정법을 포함한다.
- [0578] 본 개시내용은 본 개시내용의 동위원소-표지된 화합물을 더 포함한다. "동위원소적으로" 또는 "방사성-표지된" 화합물은, 하나 이상의 원자가 전형적으로 자연에서 발견되는(즉, 천연형) 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체 또는 치환된 본 개시내용의 화합물이다. 본 개시내용의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사성핵종은  $^2\text{H}$ (또한 중수소에 대해서 D로서 표기됨),  $^3\text{H}$ (또한 삼중수소에 대해서 T로서 표기됨),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  및  $^{131}\text{I}$ 를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 대체될 수 있다(예컨대, 화학식 (I)의  $\text{C}_{1-6}$  알킬기의 하나 이상의 수소 원자는 선택적으로 중수소 원자로 치환될 수 있는데, 예컨대,  $-\text{CH}_3$ 가  $-\text{CD}_3$ 로 치환된다). 몇몇 실시형태에서, 개시된 화학식(예컨대, 화학식 (I))의 알킬기는 중수소로 치환될 수 있다.
- [0579] 본 명세서에 제시된 화합물의 하나 이상의 구성원자는 자연 또는 비자연 존재비로 원자의 동위원소로 대체 또는 치환될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 적어도 하나의 중수소를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 제시된 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체 또는 치환될 수 있다(예컨대,  $\text{C}_{1-6}$  알킬기의 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 대체될 수 있는데, 예컨대,  $\text{CH}_3$ 가  $-\text{CD}_3$ 로 치환된다). 몇몇 실시형태에서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 또는 1 내지 6개의 중수소 원자를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 화합물 중의 수소 원자의 전부는 중수소 원자로 대체 또는 치환될 수 있다.
- [0580] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은, 임의의 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 페닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴 치환체, 또는  $-\text{C}_{1-4}$  알킬 연결기의 탄소 원자에 부착된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 수소 원자는 각각 선택적으로 중수소 원자로 대체된다.
- [0581] 유기 화합물에 동위원소를 포함시키기 위한 합성 방법이 당업계에 공지되어 있다(Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of

H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765; *The Organic Chemistry of Isotopic Labelling* by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). 동위원소 표지된 화합물은 NMR 분광법, 대사 실험 및/또는 검정법과 같이 각종 연구에서 사용될 수 있다.

[0582] 중수소와 같이 더 무거운 동위원소에 의한 치환은, 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소로 인한 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다(예컨대, 문헌[A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312] 참조). 특히, 하나 이상의 대사 부위에서의 치환은 치료적 이점 중 하나 이상을 제공할 수 있다.

[0583] 본 발명의 방사성-표지된 화합물에 혼입되는 방사성 핵종은, 그 방사성 표지된 화합물의 특정 용도에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 시험관내 CDK2 표지화 및 경쟁 검정법을 위하여,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  또는  $^{35}\text{S}$ 를 혼입시키는 화합물이 유용할 수 있다. 방사성-영상화 용도를 위하여,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  또는  $^{77}\text{Br}$ 이 유용할 수 있다.

[0584] "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 적어도 1종의 방사성 핵종이 혼입된 화합물인 것이 이해된다. 몇몇 실시형태에서, 방사성 핵종은  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  및  $^{82}\text{Br}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0585] 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물에 방사성-동위원소를 혼입시키는 합성 방법을 더 포함할 수 있다. 유기 화합물에 방사성-동위원소를 혼입시키기 위한 합성 방법은 당업계에 잘 알려져 있고, 당업자라면 본 개시내용의 화합물에 적용 가능한 방법을 용이하게 인지할 것이다.

[0586] 본 개시내용의 표지된 화합물은 화합물을 식별/평가하기 위하여 선별 검정법에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 표지되는 새롭게 합성된 또는 식별된 화합물(즉, 시험 화합물)은, CDK2와 접촉할 경우, 표지의 추적을 통해서, 그의 농도 변화를 모니터링함으로써 CDK2에 결합하여 이를 활성화시키는 능력에 대해서 평가될 수 있다. 예를 들어, 시험 화합물(표지됨)이 CDK2를 저해하는 것으로 공지된 또 다른 화합물(즉, 표준 화합물)의 결합을 저감시키는 그의 능력에 대해서 평가될 수 있다. 따라서, CDK2에 결합하기 위하여 표준 화합물과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화도와 직접 상관 관계가 있다. 역으로, 몇몇 다른 선별 검정법에서, 표준 화합물이 표지되고 시험 화합물이 미표지된다. 따라서, 표지된 표준 화합물의 농도는 표준 화합물과 시험 화합물 간의 경쟁을 평가하기 위하여 모니터링되고, 이에 따라서 시험 화합물의 상대적인 결합 친화도가 확인된다.

[0587] 키트

[0588] 본 개시내용은 또한, 예를 들어, CDK2-연관 질환 또는 장애, 예컨대, 암의 치료 또는 예방에 유용한 약제학적 키트를 포함하며, 해당 키트는 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는, 필요한 경우, 당업자에게 용이하게 명백하게 될 것인 바와 같은, 예를 들어, 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 가진 용기, 추가의 용기 등과 같이 각종 통상의 약제학적 키트 부품의 하나 이상을 더 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 지침 및/또는 성분을 혼합하기 위한 지침을 나타내는, 삽입물로서 또는 라벨로서, 설명서가 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0589] 바이오마커 및 약역학 마커

[0590] 본 개시내용은, CDK2 저해제(본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "CDK2 저해제"는 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 지칭함)가 투여된 경우 효과적인 가능성이 있는, CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체를 식별하기 위한 예측 마커(예컨대, 바이오마커 및 약역학 마커, 예컨대, 유전자 복제수, 유전자 서열, 발현 수준 또는 인산화 수준)를 추가로 제공한다. 본 개시내용은 또한 CDK2 저해제에 반응하는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체를 식별하기 위한 약역학 마커(예컨대, 인산화 수준)를 제공한다.

[0591] 이러한 방법은 사이클린 의존성 키나제 저해제 2A("CDKN2A"; "p16"으로도 지칭됨)의 기능적 상태가 환자 만족도로 사용하는데 적합한 G1/S-특이적 사이클린-E1-("CCNE1-") 증폭된 세포에서 CDK2-표적화 요법에 대한 감수성을 예측하기 위한 바이오마커라는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다. 또한, 본 발명은, CCNE1-증폭된 세포주에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 인간 망막모세포종연관된 단백질("Rb") 인산

화의 수준이 CDK2 활성화에 대한 약역한 마커이고 세포 검정 또는 전임상 및 임상 적용에서 CDK2 효소 활성을 측정하는데, 예컨대, CDK2 저해제에 의한 치료에 대한 진행 또는 반응성을 모니터링하는데 사용하기에 적합하다는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다.

[0592] CCNE1 및 p16

[0593] CCNE1 및 p16은, 조합하여, CDK2 저해제에 대한 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 반응성(예컨대, 질환 완화/해소에 의해 입증되는 바와 같은 질환의 개선)을 예측하는데 유용한 유전자로서 실시예에서 식별되었다.

[0594] p16(사이클린-의존성 키나제 저해제 2A, 사이클린-의존성 키나제 4 저해제 A, 다중양 억제제 1 및 p16-INK4a로도 알려짐)은 CDK4 및 CDK6과 상호작용함으로써 정사아 세포의 증식의 음성 조절제로서 작용한다. p16은 *사이클린 의존성 키나제 저해제 2A*("CDKN2A") 유전자(GenBank 수탁번호 NM\_000077)에 의해 암호화된다. CDKN2A 유전자의 세포발생 위치는 9p21.3인데, 이는 위치 21.3에서 염색체 9의 짧은 (p) 아암이다. CDKN2A 유전자의 분자 위치는 염색체 9 상의 염기쌍 21,967,752 내지 21,995,043이다(Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12). p16을 암호화하는 유전자에서 유전적 및 후성적 이상은 노화 및 암 형성으로부터 탈출을 초래하는 것으로 여겨진다(Okamoto et al., 1994, PNAS 91(23):11045-9). p16을 암호화하는 유전자에서 유전적 이상의 비제한적인 예는 하기 표 1에 기재되어 있다. 인간 p16의 아미노산 서열은 하기에 제공된다(GenBank 수탁번호 NP\_000068/UniProtKB 수탁번호 P42771):

```
1 MEPAAGSSME PSADWLATAA ARGVVEEVRA LLEAGALPNA PMSYGRRIQ VMMGSRVA
61 ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA GARLDVRDAW GRLPVDLAE
121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD (서열번호 1).
```

[0595]

[0596] CCNE1은 G1/S 전이에서 세포 주기의 조절에 필수적인 세포 주기 인자이다(Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624). CCNE1은 CDK2와 상호작용하여 세틴/트레오닌 키나제 전효소(holoenzyme) 복합체를 형성하는 CDK2의 조절 소단위로서 작용한다. 이 전효소 복합체의 CCNE1 소단위는 해당 복합체의 기질 특이성을 제공한다(Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463). CCNE1은 *사이클린 E1*("CCNE1") 유전자(GenBank 수탁번호 NM\_001238)에 의해 암호화된다. 인간 CCNE1의 아미노산 서열은 하기에 제공된다(GenBank 수탁번호 NP\_001229/UniProtKB 수탁번호 P24864):

```
1 mprerrrda kerdtmkedg gaefrsarsrk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsg
61 pwdnnavcad pcsliptpdk eddrvypns tckpriiaps rgsplpvlsw anreevwkim
121 lnkekytldr qhflqhppll qpkmrailld wlmevcevyk lhretfyfaq dffdrymatq
181 envvktllql igisslfiaa kleeiypkkl hqfayvtdga csgdeiltme lmimkalkwr
241 lsplktivswl nvymqvayln dlhevllpqy pqqifiqiae lldlcvlvdvd clefpygila
301 asalyhfsss elmqkvsgyq wcdiencvkw mvpfamvire tgssklkhfr gvadedahni
361 qthrdslldl dkarakkaml seqnrasplp sglltppqsg kkqssgpema (서열번호 2).
```

[0597]

[0598] 그 예는 CDK2-억제인이 CCNE1-비증폭 세포주에서가 아니라 CCNE1-증폭된 세포주의 증식을 저해하는 것을 입증한다. 역으로, 그 예는 CDK4/6 저해가 CCNE1-증폭된 세포주에서가 아니라 CCNE1-비증폭 세포주의 증식을 저해하는 것을 나타낸다. 그 예는 정상(예컨대, 돌연변이되지 않은 또는 결실되지 않은) p16 유전자의 존재가 CDK2-저해제로 처리된 CCNE1-증폭된 세포에서 세포 증식의 관찰된 저해를 필요로 하는 것을 더욱 입증한다. 따라서, CCNE1과 p16은, 함께, 조합 바이오마커이다: CDK2 저해제에 의한 처리에 반응하는 세포는 CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 나타내고, p16 단백질(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질)을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열(예컨대, 유전자 또는 mRNA)을 갖고 그리고/또는 존재하는 p16 단백질을 갖는 한편 세포, 한편 CDK2 저해제에 의한 처리에 반응하지 않는 대조군 세포는 CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖지 않고, p16 단백질을 암호화하고 그리고/또는 p16 단백질의 발현을 결여하는 돌연변이된 또는 결실된 유전자를 갖는 경향이 있다.

[0599] 따라서, 본 개시내용은 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 인간 대상체는, (i) (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암

호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는, (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자를 갖는, 그리고/또는 (c) p16 단백질을 발현하는, 그리고 (ii) (a) CCNE1 유전자의 증폭을 갖고 그리고/또는 (b) 대조군 CCNE1의 발현 수준보다 더 높은 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서의 CCNE1의 발현 수준을 갖는 것으로 이미 결정된 바 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 예언적 방법은, 대상체가 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 100% 정확성으로 CDK2 저해제에 의한 치료에 반응할 것임을 예측한다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 예언적 방법이 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 10명의 대상체에게 적용되고, 10명 중 8명의 대상체가 본 명세서에 기재된 예측 방법에 기초하여 CDK2 저해제에 의한 치료에 반응할 것으로 예측되고, 8명 중 7명의 대상체가 실제로 CDK2 저해제에 의한 치료에 반응하면, 예측 방법은 87.5%(7을 8로 나눔)의 정확성을 갖는다. 대상체는, 대상체가, 예컨대, 증상, 질환 완화/해소 등의 저감 또는 경감에 의해 입증되는 바와 같은 질환 상태의 임의의 개선을 나타낸다면 CDK2 저해제에 반응하는 것으로 간주된다.

[0600] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 인간 대상체는 (i) (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는 그리고/또는 (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자를 갖는, 그리고 (ii) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서 CCNE1 유전자의 증폭을 갖는 것으로 이미 결정된 바 있다. 몇몇 실시형태에서, CDKN2A 유전자는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 암호화한다. 구체적인 실시형태에서, CDKN2A 유전자는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 암호화한다.

[0601] 구체적인 실시형태에서, CDKN2A 유전자에서의 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실은 표 1에 기재된 바와 같다. 구체적인 실시형태에서, CDKN2A 유전자에서의 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실은 문헌 [Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998, 및 Cairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995]에 기재된 바와 같고, 이들의 각각은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

[0602] 표 I. CDKN2A 유전자 치환, 결실 및 변형

설명	참고문헌(들)
C에서 T로의 변이는 아르기닌 코돈에서부터 정지 코돈까지 CDKN2A 유전자의 코돈 232를 전환시킴	RefSNP 수탁번호 rs121913388; Kamb et al., Science 264: 436-440, 1994
뉴클레오타이드 225 에서의 19-염기쌍 생식계열 결실은 p16 단백질을 심하게 절단하는 것으로 예측되는 해독틀이동을 초래함	RefSNP 수탁번호 rs587776716; Gruis et al., Nature Genet. 10: 351-353, 1995
CDKN2A 유전자의 뉴클레오타이드 363 내지 368에서의 6-염기쌍 결실	ClinVar 수탁번호 RCV000010017.2; Liu et al., Oncogene 11: 405-412, 1995
서열번호 1 의 아미노산 위치 101 에 대응하는 글리신을 트립토판으로 치환하는 것으로 예측되는 염색체 9:21971058에서의 돌연변이	RefSNP 수탁번호 rs104894094; Ciotti et al., Am. J. Hum. Genet. 67: 311-319, 2000
CDKN2A 유전자의 엑손 2 내의 뉴클레오타이드 332에서 틀내 3-염기쌍 복제를 구성하는 생식계열 돌연변이	ClinVar 수탁번호 RCV000010020.3; Borg et al., Cancer Res. 56: 2497-2500, 1996
서열번호 1 의 아미노산 위치 53 에 대응하는 메티오닌을 아이소류신으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	RefSNP 수탁번호 rs104894095; Harland et al., Hum. Molec. Genet. 6: 2061-2067, 1997
서열번호 1 의 아미노산 위치 24 에 대응하는 아르기닌을 프롤린으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	RefSNP 수탁번호 rs104894097; Monzon et al., New Eng. J. Med. 338: 879-887, 1998
21974795와 21974796 사이의 염색체 9에 삽입된 24-염기쌍 반복부(전방 가닥)	RefSNP 수탁번호 rs587780668; Pollock et al., Hum. Mutat. 11: 424-431, 1998)
CDKN2A 유전자의 뉴클레오타이드 -34에서의 G에서 T로의 전환	ClinVar 수탁번호 RCV000010024.5; Liu et al., Nature Genet. 21: 128-132, 1999
CDKN2A 의 p14(ARF)-특이적 엑손 1-베타의 결실	ClinVar 수탁번호 RCV000010026.2; Randerson-Moor et al., Hum. Molec. Genet. 10: 55-62, 2001
서열번호 1 의 아미노산 위치 126 에 대응하는	RefSNP 수탁번호 rs104894098;

[0603]

설명	참고문헌(들)
발린을 아이소류신으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Goldstein et al., Brit. J. Cancer 85: 527-530, 2001
CDKN2A 유전자의 인트론 2에서의 전이(IVS2-105 A-G)는 mRNA의 비정상 스플라이싱을 야기하는 엑손 3의 거짓 GT 스플라이스 공여체 부위 105 염기 5-프라임을 생성	ClinVar 수탁번호 RCV000010028.3; Harland et al., Hum. Molec. Genet. 10: 2679-2686, 2001
서열번호 1의 아미노산 위치 122에 대응하는 글리신을 아르기닌으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	RefSNP 수탁번호 rs113798404; Hewitt et al., Hum. Molec. Genet. 11: 1273-1279, 2002
서열번호 1의 아미노산 위치 59에 대응하는 발린을 아르기닌으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	RefSNP 수탁번호 rs113798404; Yakobson et al., Melanoma Res. 11: 569-570, 2001
서열번호 1의 아미노산 위치 114에 대응하는 프롤린을 세린으로 치환한 결과로 야기되는 CDKN2A 유전자에서 탠덤 생식계열 339G-C 전환 및 340C-T 전이	RefSNP 수탁번호 rs113798404 and rs104894104; Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
서열번호 1의 아미노산 위치 56에 대응하는 세린을 아이소류신으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	RefSNP 수탁번호 rs104894109; Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
서열번호 1의 아미노산 위치 89에 대응하는 글리신을 아스파르트산으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	RefSNP 수탁번호 rs137854599; Goldstein et al., J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008
CDKN2A 유전자의 엑손 1B 내의 이중성 A에서 G로의 전이는 p14(ARF) 아이소폼의 스플라이싱에 영향을 미침	ClinVar 수탁번호 RCV000022943.3; Binni et al., Clin. Genet. 77: 581-586, 2010
CDKN2A 유전자에서의 이중성 5-bp 복제(19_23dup)는, 틀이동 및 조기 종결을 야기함	ClinVar 수탁번호 RCV000030680.6; Harinck, F., Kluijdt et al., J. Med. Genet. 49: 362-365, 2012
서열번호 1의 아미노산 위치 84에 대응하는 아스파르트산을 발린으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
서열번호 1의 아미노산 위치 84에 대응하는 아스파르트산을 글리신으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
서열번호 1의 아미노산 위치 87에 대응하는 아르기닌을 프롤린으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
서열번호 1의 아미노산 위치 48에 대응하는 프롤린을 류신으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
서열번호 1의 아미노산 위치 74에 대응하는 아스파르트산을 아스파라긴으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
서열번호 1의 아미노산 위치 87에 대응하는	Yarbrough et al., Journal of the

[0604]

설명	참고문헌(들)
아르기닌을 류신으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
서열번호 1의 아미노산 위치 71에 대응하는 아스파라긴을 세린으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
서열번호 1의 아미노산 위치 80에 대응하는 아르기닌을 류신으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
서열번호 1의 아미노산 위치 83에 대응하는 히스티딘을 티로신으로 치환한 결과로 예측되는 돌연변이	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

[0605]

[0606]

본 개시내용은 또한 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체를 치료하는 방법을 특징으로 하되, 해당 방법은 (i) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서: (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, (b) 하나 이상의 비활성화 해산 치환을 결여하는 CDKN2A 유전자, 및/또는 (c) p16 단백질의 존재를 식별하는 단계; (ii) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서: (a) CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 (b) CCNE1의 대조군 발현

수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 식별하는 단계; 및 (iii) 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서: (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자, 및/또는 (c) p16 단백질의 존재를 식별하는 단계; (ii) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서: (a) CCNE1 유전자의 증폭을 식별하는 단계; 및 (iii) 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0607] 본 개시내용은 또한 CDK2 저해제에 대해서 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병시킬 위험이 있는 인간 대상체의 반응을 예측하는 방법을 특징으로 하되, 해당 방법은 (i) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터: (a) CDKN2A 유전자의 뉴클레오타이드 서열, (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, 및/또는 (c) p16 단백질의 존재를 결정하는 단계; 및 (ii) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터: (a) CCNE1 유전자의 복제수 및/또는 (b) CCNE1의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 (1) (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자의 존재, (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, 및/또는 (c) p16 단백질의 존재, 및 (2) (a) CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 (b) CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준은, 인간 대상체가 CDK2 저해제에 반응할 것으로 예측된다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 (i) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터: (a) CDKN2A 유전자의 뉴클레오타이드 서열 및/또는 (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재를 결정하는 단계; 및 (ii) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플로부터: (a) CCNE1 유전자의 복제수를 결정하는 단계를 포함하되, 여기서 (1) (a) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자의 존재 및/또는 (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, 및 (2) (a) CCNE1 유전자의 증폭은, 인간 대상체가 CDK2 저해제에 반응할 것으로 예측된다.

[0608] 구체적인 실시형태에서, (i) (a) CDKN2A 유전자의 뉴클레오타이드 서열, (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, 및/또는 (c) p16 단백질의 존재를 결정하는 것은 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여하기 전에(예컨대, 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 2주, 적어도 3주 또는 적어도 4주 또는 6시간 내지 16시간, 6시간 내지 20시간 또는 6시간 내지 24시간, 2일 내지 3일, 2일 내지 4일, 2일 내지 5일, 2일 내지 6일, 2일 내지 7일, 1주 내지 2주, 1주 내지 3주 또는 1주 내지 4주 전에) 수행된다. 구체적인 실시형태에서, (ii) 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서 (a) CCNE1 유전자의 복제수 및/또는 (b) CCNE1의 발현 수준을 결정하는 것은, 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여하기 전에(예컨대, 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 2주, 적어도 3주 또는 적어도 4주 또는 6시간 내지 16시간, 6시간 내지 20시간 또는 6시간 내지 24시간, 2일 내지 3일, 2일 내지 4일, 2일 내지 5일, 2일 내지 6일, 2일 내지 7일, 1주 내지 2주, 1주 내지 3주 또는 1주 내지 4주 전에) 수행된다.

[0609] 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자의 존재, 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, 및/또는 p16 단백질의 존재(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질)와 조합하여, CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준은, CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체가 CDK2 저해제와 반응하는 것으로 나타난다/예측된다.

[0610] 몇몇 실시형태에서, CCNE1 유전자는 3 내지 25의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 3의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 5의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 7의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 10의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 12의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 14의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 21의 유전자 복제수로 증폭된다.

[0611] 구체적인 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 CCNE1 mRNA의 수준이다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1의 발현 수

준은 CCNE1 단백질의 수준이다.

- [0612] 전술한 방법들의 몇몇 실시형태에서, CCNE1의 대조군 발현 수준은 미리-확립된 컷-오프값이다. 전술한 방법들의 몇몇 실시형태에서, CCNE1의 대조군 발현 수준은 CDK2 저해제에 의한 치료에 반응하지 않는 1명 이상의 대상체로부터 얻어진 샘플 또는 샘플들에서의 CCNE1의 발현 수준이다.
- [0613] 전술한 방법들의 몇몇 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 CCNE1의 발현 수준 mRNA이다. 전술한 방법들의 몇몇 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 CCNE1 단백질의 발현 수준이다. CCNE1의 발현 수준이 CCNE1 mRNA의 발현 수준인 몇몇 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 RNA 시퀀싱, 정량적 중합효소 연쇄 반응(PCR), 동소 혼성화, 핵산 어레이 또는 RNA 시퀀싱에 의해 측정된다. CCNE1의 발현 수준이 CCNE1 단백질의 발현 수준인 몇몇 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 웨스턴 블롯, 효소결합면역흡착 측정(enzyme-linked immunosorbent assay) 또는 면역 조직 화학 염색에 의해 측정된다.
- [0614] *Rb S780*
- [0615] 본 개시내용은 또한 CDKN2A 유전자 및 CCNE1 유전자를 평가하기 위한 방법을 특징으로 하되, 해당 방법은 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플 또는 생물학적 샘플들로부터, (i) (a) CDKN2A 유전자의 뉴클레오타이드 서열 또는 (b) 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, 및 (ii) CCNE1 유전자의 복제수를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0616] 본 개시내용은 또한 CDK2 저해제에 대한 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체의 반응을 평가하는 방법을 특징으로 하되, 해당 방법은 (a) 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여하는 단계로서, 여기서 인간 대상체는 CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는 것으로 이미 결정된 바 있는, 상기 투여하는 단계; (b) 단계 (a)의 투여에 후속하여 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 망막모세포종(Rb) 단백질 인산화의 수준을 측정하는 단계로서, 여기서 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 대조군 수준의 Rb 인산화에 비해서 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 저감된 수준의 Rb 인산화는 인간 대상체가 CDK2 저해제에 반응하는 것을 나타내는, 상기 측정하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있다. 몇몇 실시형태에서, 생물학적 샘플은 혈액 샘플 또는 중앙 생검 샘플을 포함한다.
- [0617] 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린(본 명세서에서 "Ser780" 또는 "S780"으로 지칭됨)에서 Rb의 인산화는 CDK2 저해제에 대한 CCNE1 증폭을 가진 질환 또는 장애를 갖는 인간 대상체의 반응성(예컨대, CDK2에 의한 저해)을 평가하는데 유용한 약역학 마커로서 실시예에서 식별되었다.
- [0618] Rb는 세포 주기의 조절제이고 종양 억제체로서 작용한다. Rb는 Ser780 및 Ser795에서 사이클린 D-CDK4/6에 의한 그리고 Ser807 및 Ser811에서 사이클린 E/CDK2에 의한 인산화 시 활성화된다. Rb는 *RB* 전사 보조억제제 1 ("*RBI*") 유전자(GenBank 수탁번호 NM\_000321)에 의해 암호화된다. 인간 Rb의 아미노산 서열은 하기에 제공된다 (GenBank 수탁번호 NP\_000312/UniProtKB 수탁번호 P06400)(S780은 볼드체로 밑줄쳐 있다):



1 MPPKTPRKTA ATAAAAAEEP PAPPPPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE ETEEPDF TAL  
 61 CQKLKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL DEMSFTFTEL  
 121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSRLKKYDVLFA LFSKLERTCE LIYLTQPSSS  
 181 ISTEINSALV LKVSWITFL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS PMLLKEPYK  
 241 TAVIPINGSP RTPRRGQNRSA ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN VYFKNFIPFM  
 301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEIYLKND LDARLFLDHD KTLQTDSIDS FETQRTPRKS  
 361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQLMMILN SASDQPSNL ISYFNNCTVN PKESILKRVK  
 421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLGVR LYRVMESM LKSEERLSI QNFSKLLNDN  
 481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK VIESFIKAE G  
 541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC PLNLPLQNNH  
 601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF YKKVYRLAYL  
 661 RLNTLCERLL SEHPELEHII WTLFQHTLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG ICKVKNIDLK  
 721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEYD SIIVFYNSVF MQRKTNILQ YASTRPPTLS  
 781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR ILVSGESFG  
 841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH LPGESKFQQK  
 901 LAEMTSTRTR MQQKQMNDSM DTSNKEEK (서열번호 3).

[0619]

[0620]

위에서 기재된 바와 같이, 실시예는 CDK2-억제제가 CCNE1-억제제 세포주에서가 아니라 CCNE1-억제제 세포주에서의 증식을 저해하는 것을 입증한다. 실시예는 추가로 CDK2-억제제 또는 저해제 CCNE1-억제제 세포주에서가 아니라 CCNE1-억제제 세포주에서 S780에서의 Rb 인산화를 차단하는 것을 입증한다. 따라서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화는 CCNE1 증폭을 가진 질환 또는 장애를 갖는 CCNE1 증폭된 암세포 또는 환자에서 CDK2 저해제에 대한 반응을 평가하기 위한 약역학 마커이다. 따라서, 본 명세서에서는 CDK2 저해제에 대한 인간 대상체의 반응을 나타내기 위한 마커로서 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체에서 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준의 사용에 관한 방법을 제공하되, 인간 대상체는 CCNE1의 증가된 발현 수준을 갖는다.

[0621]

따라서, 본 개시내용은 샘플에서 단백질의 양을 측정하기 위한 방법을 특징으로 하되, 해당 방법은 (a) CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플을 제공하는 단계; 및 (b) 생물학적 샘플에서 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 단백질 인산화의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 생물학적 샘플은 혈액 샘플 또는 종양 생검 샘플을 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에서는 CDK2 저해제에 대한 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체의 반응을 평가하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (a) 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여하는 단계로서, 여기서 인간 대상체는 CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는 것으로 미리 결정된 바 있는, 상기 투여하는 단계; 및 (b) 단계 (a)의 투여에 후속하여 간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준을 측정하는 단계를 포함하고, 여기서 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 대조군 수준의 Rb 인산화에 비해서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 저감된 수준의 Rb 인산화는 인간 대상체가 CDK2 저해제에 반응하는 것을 나타낸다, 구체적인 실시형태에서, 인간 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는다.

[0622]

CCNE1 유전자 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준의 증폭과 조합된, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 대조군 수준의 Rb 인산화에 비해서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 저감된 수준의 Rb 인산화는, CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체가 CDK2 저해제에 반응하는 것을 나타낸다. 예를 들어, CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준을 갖는 대상체에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 낮은(예컨대, 대조군에 비해서 저감된) 또는 검출 불가능한 수준의 Rb 인산화를 갖는, CDK2 저해제에 의한 치료 후 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플은, 대상체가 CDK2 저해제에 반응하는 것을 나타낸다.

[0623] (i) CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준, 및 (ii) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자의 존재, 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, 및/또는 p16 단백질(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질)의 존재와 조합된, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 대조군 수준의 Rb 인산화에 비해서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서의 저감된 수준의 Rb 인산화를 갖는, 대상체에 CDK2 저해제의 투여 후 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플은, CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체가 CDK2 저해제에 반응하는 것을 나타낸다. 예를 들어, (i) CCNE1 유전자의 증폭 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준 1, 및 (ii) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자의 존재, 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, 및/또는 p16 단백질의 존재(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질)를 갖는 인간 대상체에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 낮은(예컨대, 대조군에 비해서 저감된) 또는 감지 불가능한 수준의 Rb 인산화를 갖는, 대상체에 CDK2 저해제의 투여 후 인간 대상체로부터 얻어진 생물학적 샘플은 인간 대상체가 CDK2 저해제에 반응하는 것을 나타낸다.

[0624] 몇몇 실시형태에서, CCNE1 유전자는 3 내지 25의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 3의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 5의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 7의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 10의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 12의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 14의 유전자 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1 유전자는 적어도 21의 복제수로 증폭된다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 CCNE1 mRNA의 수준이다. 구체적인 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 CCNE1 단백질의 수준이다.

[0625] 대조군

[0626] 위에서 기재된 바와 같이, 바이오마커 및 약역학 마커와 관련된 방법은, CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체로부터의 생물학적 샘플에서, 하나 이상의 마커(예컨대, 바이오마커 또는 약역학 마커), 예컨대, CCNE1 유전자의 증폭, CCNE1의 발현 수준, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자의 존재, 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재, p16 단백질의 존재(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질) 및 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 인간 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는다. 구체적인 실시형태에서, 인간 대상체는 CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있다. 소정의 양상에서, 하나 이상의 바이오마커의 대조군 수준에 비해서, 하나 이상의 바이오마커의 수준(예컨대, (예컨대, CCNE1 유전자에 대한) 증폭, (예컨대, CCNE1 또는 p16 단백질에 대한) 발현 수준 또는 (예컨대, Rb에 대한) 인산화 수준)은, CDK2 저해제를 포함하는 치료에 대한 인간의 반응성을 예측하고/나타낸다. 소정의 실시형태에서, (i) CCNE1 유전자가 증폭되고 그리고/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준이고, 그리고 (ii) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자가 존재하고, 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자가 존재하고, 그리고/또는 p16 단백질(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질)이 존재하는 경우, 인간 대상체는 CDK2 저해제에 반응할 가능성이 있다고 식별된다. 다른 실시형태에서, (i) CCNE1 유전자가 증폭되고 그리고 및/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준이고, 그리고 (ii) 인간 대상체에게 CDK2 저해제가 투여된 후의 인간 대상체로부터의 생물학적 샘플에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준이 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 대조군 수준의 Rb 인산화보다 낮은 경우, 인간 대상체는 CDK2 저해제에 반응하는 것으로 식별된다. 또 다른 실시형태에서, (i) CCNE1 유전자가 증폭되고 그리고/또는 CCNE1의 대조군 발현 수준보다 더 높은 CCNE1의 발현 수준, (ii) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자가 존재하고, 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자가 존재하고, 그리고/또는 p16 단백질(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질)이 존재하고, 그리고 (iii) 인간 대상체에 CDK2 저해제가 투여된 후의 인간 대상체로부터의 생물학적 샘플에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준이 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 대조군 수준의 Rb 인산화보다 낮은 경우, 인간 대상체는 CDK2 저해제에

반응하는 것으로 식별된다. 이러한 맥락에서, 용어 "대조군"은 CDK2 저해제에 반응하지 않는 것으로 알려진 인간 대상체로부터 얻어진 (동일한 조직 유형으로부터의) 샘플을 포함한다. 용어 "대조군"은 또한 CDK2 저해제에 반응하지 않는 인간 대상체로부터 과거에 얻어지고 치료적 반응성이 예측되는 인간 대상체로부터 취한 시험 샘플에 대한 미래의 비교용의 참조로서 사용되는 (동일한 조직 유형으로부터의) 샘플을 포함한다. 특정 세포 유형 또는 조직에서 특정 바이오마커(예컨대, CCNE1, p16 또는 Rb 인산화)용의 "대조군" 수준(예컨대, 유전자 복제수, 발현 수준 또는 인산화 수준)은 CDK2 저해제에 의한 clyh에 반응하지 않았던 하나 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 또는 40개 이상의) 인간 대상체에서 바이오마커 수준(예컨대, 발현 수준 또는 인산화 수준)의 분석에 의해 미리-확립될 수 있다. 이어서 (요법에 반응하지 않은 다수의 인간 대상체로부터 취한 평균 또는 중앙 수준(예컨대, 유전자 복제수, 발현 수준 또는 인산화 수준)일 수 있는) 이 미리-확립된 참조값은, 시험 샘플과의 비교에서 바이오마커(예컨대, CCNE1, p16 또는 Rb 인산화)의 "대조군"용으로 사용될 수 있다. 이러한 비교에서, 인간 대상체는, CCNE1 유전자가 증폭되고 그리고/또는 CCNE의 발현 수준이 미리-확립된 참조값보다 높고, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자가 존재하고, 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자가 존재하고, 그리고/또는 p16 단백질(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질)이 존재한다면 CDK2 저해제에 반응할 것으로 예측된다. 다른 이러한 비교에서, 인간 대상체는, (i) CCNE1 유전자가 증폭되고 그리고/또는 CCNE의 발현 수준이 미리-확립된 참조보다 높고, 그리고 (ii) 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여한 후, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준이 미리-확립된 참조보다 낮다면 CDK2 저해제에 반응하는 것으로 예측된다. 또 다른 이러한 비교에서, 인간 대상체는, (i) CCNE1 유전자가 증폭되고 그리고/또는 CCNE의 발현 수준이 미리-확립된 참조보다 높고, 그리고 (ii) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자가 존재하고, 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자가 존재하고, 그리고/또는 p16 단백질(예컨대, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질)이 존재하고, 그리고 (iii) 인간 대상체에게 CDK2 저해제를 투여한 후, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준이 미리-확립된 참조보다 낮다면, CDK2 저해제에 반응하는 것으로 나타난다.

[0627] 특정 세포 유형 또는 조직에서 특정 바이오마커에 대한 "대조군" 수준은, 대안적으로 CDK2 저해제에 의한 치료에 반응한 1명 이상의 인간 대상체에서의 바이오마커 수준의 분석에 의해 미리-확립될 수 있다. 이어서, 이러한 미리-확립된 참조값(요법에 반응한 다수의 인간 대상체로부터 취한 평균 또는 중앙 수준(예컨대, 발현 수준 또는 인산화 수준)일 수 있음)은, 시험 샘플과 비교해서, "대조군" 수준(예컨대, 발현 수준 또는 인산화 수준)으로서 사용될 수 있다. 이러한 비교에서, 인간 대상체는, 분석되는 바이오마커의 수준(예컨대, CCNE1 유전자의 복제수, CCNE1의 발현 수준, p16의 발현 수준 또는 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb의 인산화 수준)이 미리-확립된 참조값과 동일하거나 유사(예컨대, 적어도 85% 그러나 115% 미만)이면 CDK2 저해제에 반응하는 것으로 나타난다.

[0628] 소정의 실시형태에서, "대조군"은 미리-확립된 컷-오프값이다. 컷-오프값은 전형적으로 관심 요법에 대한 인간 대상체의 반응성을 예측하는 것으로 간주되는 것보다 높거나 낮은 바이오마커의 수준(예컨대, 복제수, 발현 수준 또는 인산화 수준)이다. 따라서, 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 따르면, 참조 수준(예컨대, CCNE1 유전자 복제수, CCNE1 발현, p16 발현 또는 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화)은 CDK2 저해제에 대한 반응성을 예측하는 것보다 높거나 낮은 컷-오프값으로서 식별된다. 본 명세서에 기재된 방법에서 사용하기 위하여 결정된 컷-오프값은, 간행된 농도 범위와 비교될 수 있지만 사용된 방법론 및 환자 모집단에 대해서 개별화될 수 있다.

[0629] 몇몇 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준은 대조군에서의 CCNE1의 발현 수준에 비해서 증가된다. 예를 들어, 분석된 CCNE1의 발현 수준은 대조군에서의 CCNE1의 발현 수준보다 적어도 1.5, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 75 또는 적어도 100배 이상 또는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 200%, 적어도 300%, 적어도 400%, 적어도 500%, 적어도 600%, 적어도 700%, 적어도 800%, 적어도 900%, 적어도 1,000%, 적어도 1,500%, 적어도 2,000%, 적어도 2,500%, 적어도 3,000%, 적어도 3,500%, 적어도 4,000%, 적어도 4,500% 또는 적어도 5,000% 이상일 수 있다.

[0630] p16 단백질은 단백질이 당업계에 공지되거나 본 명세서에 기재된 임의의 검정법, 예를 들어, 웨스턴 블롯, 면역조직 화학, 형광-활성화 세포 분류 및 효소-결합 면역분석에 의해 검출 가능하다면 존재한다. 몇몇 실시형태에서, p16 단백질은 건강한 대조군에서 p16 발현 수준의 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20% 또는 적어도 30% 이내인 발현 수준에서 존재한다.

- [0631] 몇몇 실시형태에서, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 분석 중인 Rb 인산화의 수준은 대조군에서 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준과 비교해서 저감된다. 예를 들어, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 분석 중인 Rb 인산화의 수준은 대조군에서 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준보다 적어도 1.5, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 50, 적어도 75 또는 적어도 100배 낮거나 또는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100% 낮을 수 있다.
- [0632] *생물학적 샘플*
- [0633] 본 명세서에 기재된 방법을 위한 적합한 생물학적 샘플은 치료를 필요로 하는 인간 대상체로부터 얻어지거나 유도된 혈액 또는 종양 세포를 함유하는 임의의 샘플을 포함한다. 예를 들어, 생물학적 샘플은 고형 종양을 앓고 있는 환자로부터의 생검으로부터의 종양 세포를 함유할 수 있다. 종양 생검은 당업계에 공지된 다양한 수단에 의해 얻어질 수 있다. 대안적으로, 혈액 샘플은 혈액학적 암을 앓고 있는 환자로부터 얻어질 수 있다.
- [0634] 생물학적 샘플은, CDK2와 연관된 질환 또는 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 이를 발병할 위험이 있는 인간 대상체로부터 얻어질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, CDK2와 연관된 질환 또는 장애는 암(예컨대, 위에서 기재된 것들)이다.
- [0635] 샘플에서 분자(예컨대, 핵산 또는 단백질)의 활성 또는 온전성(integrity)을 보존하는 샘플을 얻고/얻거나 저장하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 생물학적 샘플은 추가로 1종 이상의 추가의 제제, 예컨대, 샘플에서 분자의 변화를 보존하거나 모방하는, 1종 이상의 뉴클레아제, 프로테아제 및 포스파타제 저해제를 비롯한 완충제 및/또는 저해제와 접촉될 수 있다.
- [0636] *바이오마커 및 약역학 마커의 평가*
- [0637] CCNE1 또는 p16의 발현 수준은, 예컨대, 표적 유전자(즉, CCNE1 또는 p16을 암호화하는 유전자)의 RNA 발현으로서 검출될 수 있다. 즉, CCNE1 또는 p16의 발현 수준(양)은 CCNE1을 암호화하는 유전자의 mRNA 발현 수준을 검출 및/또는 측정함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, CCNE1 또는 p16의 발현 수준은, 예컨대, 표적 유전자(즉, CCNE1 또는 p16을 암호화하는 유전자)의 단백질 발현으로서 검출될 수 있다. 즉, CCNE1 또는 p16의 발현 수준(양)은 CCNE1 또는 p16을 암호화하는 유전자의 단백질 발현 수준을 검출 및/또는 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0638] 몇몇 실시형태에서, CCNE1 또는 p16의 발현 수준은 RNA 수준을 측정함으로써 결정된다. 다양한 적합한 방법은 유전자의 mRNA 발현 수준을 검출 및/또는 측정하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, mRNA 발현은 노던 블롯(Northern blot) 또는 닷 블롯(dot blot) 분석, 역전사효소-PCR(RT-PCR; 예컨대, 정량적 RT-PCR), 동소 혼성화(예컨대, 정량적 동소 혼성화), 핵산 어레이(예컨대, 올리고뉴클레오타이드 어레이 또는 유전자 칩) 및 RNA 시퀀싱 분석을 사용해서 결정될 수 있다. 이러한 방법의 상세는 이하에 그리고 예컨대, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual Second Edition vol. 1, 2 and 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, USA, Nov. 1989; Gibson et al. (1999) Genome Res., 6(10):995-1001; 및 Zhang et al. (2005) Environ. Sci. Technol., 39(8):2777-2785; 미국 특허 공개 제2004086915호; 유럽 특허 제0543942호; 및 미국 특허 제7,101,663호; Kukurba et al. (2015) Cold Spring Harbor Protocols., 2015 (11): 951-69]에 기재되어 있으며; 이들의 각각의 개시내용은 그들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.
- [0639] 일례에서, 생물학적 샘플에서 하나 이상의 별개의 mRNA 모집단의 존재 또는 양은 생물학적 샘플로부터 총 mRNA를 단리시키고(예컨대, Sambrook 등(상기 참조) 및 미국 특허 제6,812,341호 참조), 단리된 mRNA에 아가로스 겔 전기영동을 적용하여 mRNA를 크기별로 분리시킴으로써 결정될 수 있다. 이어서, 크기-분리된 mRNA는 고체 지지체, 예컨대, 나이트로셀룰로스 막으로 (예컨대, 확산에 의해) 전사된다. 이어서, 생물학적 샘플에서 하나 이상의 mRNA 모집단의 존재 또는 양은, 이들의 대응하는 mRNA 모집단에 결합하고 따라서 이를 검출 가능하게 하는 관심 mRNA 서열에 상보적인 하나 이상의 검출 가능하게 표지된 폴리뉴클레오타이드 프로브를 이용해서 결정될 수 있다. 검출 가능한-표지는, 예컨대, 형광(예컨대, 염색체염색, 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오사이아네이트, 로다민, 다이클로로트라이아진일아민 플루오레세인, 단실 클로라이드, 알로피코시아닌 또는 피코에리트린), 발광(예컨대, 유로퓸, 테르븀, Quantum Dot Corporation(캘리포니아주 팰로앨토 소재)에 의해 공급된 Qdot™ 나노입자), 방사성(예컨대, 125I, 131I, 35S, 32P, 33P 또는 3H), 및 효소(서양고추냉이 과산화효소,

알칼리성 포스포타제, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스테라제) 표지를 포함한다.

- [0640] 몇몇 실시형태에서, CCNE1의 발현 수준 또는 p16은 단백질 수준을 측정함으로써 결정된다. 표적 유전자의 단백질 발현을 검출 및/또는 측정하는 다양한 적합한 방법이 이용될 수 있다. 예를 들어, CCNE1 또는 p16 단백질 발현은 웨스턴 블롯, 효소-결합 면역흡착 측정("ELISA"), 형광 활성화 세포 분류 또는 면역 조직 화학 분석(예컨대, 각각 CCNE1-특이적 또는 p16-특이적 항체를 이용)을 이용해서 결정될 수 있다. 이러한 방법의 상세는 이하에 그리고 예컨대, Sambrook 등(상기 참조)에 기재되어 있다.
- [0641] 일례에서, 생물학적 샘플에서 하나 이상의 별개의 단백질 모집단(예컨대, CCNE1 또는 p16)의 존재 또는 양은 웨스턴 블롯 분석에 의해, 예컨대, 생물학적 샘플로부터의 총 단백질을 단리시킴으로써(예컨대, Sambrook 등(상기 참조) 참조), 그리고 단리된 단백질에 아가로스 겔 전기영동을 적용하여 단백질을 크기별로 분리시킴으로서 결정될 수 있다. 이어서, 크기-분리된 단백질은 고체 지지체, 예컨대, 나이트로셀룰로스 막으로 (예컨대, 확산에 의해) 전사된다. 이어서, 생물학적 샘플에서 하나 이상의 단백질 모집단의 존재 또는 양은 하나 이상의 항체 프로브, 예컨대, 관심 단백질(예컨대, CCNE1 또는 p16)에 특이적인 제1 항체, 및 대응하는 단백질 모집단에 결합하고 따라서 이를 검출 가능하게 하는 제1 항체에 특이적인 검출 가능한 표지된 제2 항체를 사용해서 결정될 수 있다. 웨스턴 블롯 분석에서 사용하기에 적합한 검출 가능한-표지는 당업계에서 공지되어 있다.
- [0642] 유전자 발현(예컨대, mRNA 또는 단백질 발현)을 검출 또는 측정하는 방법은 선택적으로 다수 샘플의 신속한 제조, 처리 및 분석을 허용하는 포맷에서 수행될 수 있다. 이것은, 예를 들어, 다중벽 검정 플레이트(예컨대, 96 웰 또는 386 웰) 또는 어레이(예컨대, 핵산 칩 또는 단백질 칩)에서 행해질 수 있다. 다양한 시약용의 스톱 용액이 수동으로 또는 로봇을 이용해서 제공될 수 있고, 후속적인 샘플 제조(예컨대, RT-PCR, 표지화 또는 세포 고정화), 피펫팅, 희석, 혼합, 분포, 세척, 인큐베이팅(예컨대, 혼성화), 샘플 판독, 데이터 수집(광학 데이터) 및/또는 분석(컴퓨터 원조 이미지 분석)이 상업적으로 입수 가능한 분석 소프트웨어, 로봇 기술, 및 검정으로부터 생성된 신호를 검출 가능한 검출 기기를 사용해서 로봇 방식으로 행해질 수 있다. 이러한 검출기의 예는 분광광도계, 광도계(luminometer), 형광계 및 방사성동위원소 붕괴를 측정하는 디바이스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 고속대량 세포-기반 검정(예컨대, 세포에서 표적 단백질의 존재 또는 수준을 검출)은 ArrayScan® VTI HCS Reader 또는 KineticScan® HCS Reader 기술(Cellomics Inc., 펜실베이니아주 피츠버그 소재)을 이용할 수 있다.
- [0643] 몇몇 실시형태에서, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 p16 단백질을 암호화하는 CDKN2A 유전자 및/또는 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실을 결여하는 CDKN2A 유전자의 존재는 CDKN2A 유전자(예컨대, 게놈 DNA 또는 cDNA)의 DNA 서열을 평가함으로써 또는 CDKN2A 유전자(예컨대, RNA, 예컨대, mRNA)의 RNA 서열을 평가함으로써 결정된다. 핵산 시퀀싱 분석을 수행하는 방법은 당업계에서 공지되어 있고 위에서 기재되어 있다. CDKN2A 유전자가 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 암호화하는 것을 방지하는 핵산 치환 및/또는 결실을 불활성화시키는 비제한적인 예는 상기 표 1에 기재되어 있다. 구체적인 실시형태에서, CDKN2A 유전자에서의 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 및/또는 결실은 문헌[Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998, 및 Cairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995]에 기재된 바와 같고, 이들의 각각은 그들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.
- [0644] 몇몇 실시형태에서, 유전자의 발현 수준 또는 하나 이상의 비활성화 핵산 치환 또는 결실을 결여하는 유전자의 존재는 유전자의 복제수 변동(CNV)을 평가함으로써 결정된다. 유전자(예컨대, CCNE1 유전자 및/또는 CDKN2A 유전자)의 CNV는 다양한 적합한 방법에 의해 결정/식별될 수 있다. 예를 들어, CNV는 형광 동소 혼성화(fluorescent in situ hybridization: FISH), 복합 결찰 의존적 프로브 증폭(MLPA), 어레이 비교 유전체 혼성화(array comparative genomic hybridization: aCGH), 단일-뉴클레오타이드 다형성(SNP) 어레이, 및 차세대 시퀀싱(NGS) 기술을 사용해서 결정될 수 있다.
- [0645] 일례에서, 생물학적 샘플에서의 하나 이상의 별개의 유전자의 복제수 변동은, MLPA에 의해, 예컨대, 생물학적 샘플로부터의 DNA 시편을 추출함으로써(예컨대, Sambrook 등(상기 참조) 및 미국 특허 제6,812,341호 참조), 및 MLPA 프로브의 혼합물을 사용한 관심 DAN(예컨대, CCNE1 또는 CDKN2A) 시퀀싱을 증폭시킴으로써 결정될 수 있다. 각각의 MLPA 프로브는 단일 프로브에 결합되게 하기 위하여 바로 인접한 표적 DNA 서열(예컨대, CCNE1 또는 CDKN2A)에 혼성화되는 2개의 올리고 뉴클레오타이드로 구성된다. 결합된 프로브는 형광 표지된 하나의 PCR 프라이머를 이용해서 PCR을 통해 증폭되어, 증폭 산물을 모세관 전기영동에 의한 단편 분리 동안 가시화되게 할 수 있다. 생물학적 샘플에서의 1개 이상의 관심 유전자의 존재, 부존재 또는 증폭은 PCR 유래 형광을 측정하고,

정규화 후 PCR 산물의 양을 정량화하고 이를 대조군 DNA 샘플과 비교함으로써 계산된다.

[0646] 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준은 다양한 적합한 방법에 의해 검출될 수 있다. 예를 들어, 인산화 상태는 웨스턴 블롯, ELISA, 형광 활성화 세포 분류 또는 면역 조직 화학 분석을 사용해서 결정될 수 있다. 이러한 방법의 상세는 이하에 그리고 예컨대, Sambrook 등(상기 기재)에 기재되어 있다.

[0647] 유전자 발현(상기)을 검출하거나 측정하는 방법과 함께, 서열번호 3의 아미노산 위치 780에 대응하는 세린에서 Rb 인산화의 수준을 검출 또는 측정하는 방법은 선택적으로 신속한 제조, 처리 및 다수 샘플의 분석을 허용하는 포맷으로 수행될 수 있다.

[0648] 본 발명은 구체적인 실시예에 의해서 더욱 상세히 설명될 것이다. 이하의 실시예는 예시적인 목적을 위하여 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하기 위한 것은 아니다. 당업자라면 본질적으로 동일한 결과를 획득하기 위하여 변화 또는 변경될 수 있는 각종 비임계적 파라미터를 용이하게 인지할 것이다.

[0649] **실시예**

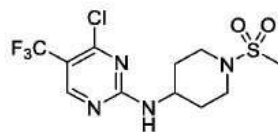
[0650] 본 발명의 화합물을 위한 실험 절차가 이하에 제공된다. 제조된 화합물의 일부의 분취 LC-MS 정제는 Waters mass directed fractionation systems 상에서 수행하였다. 기본적 장비 셋업, 프로토콜 및 이들 시스템의 조작을 위한 제어 소프트웨어는 문헌에 상세히 기재되어 있었다. 예컨대, 문헌["Two-Pump at- Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS," K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification," K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); 및 "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]을 참조한다. 분리된 화합물은 전형적으로 이하의 조건 하에 순도 점검을 위한 분석적 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법(LCMS)에 적용되었다: 기기; Agilent 1100 시리즈, LC/MSD, 칼럼: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5μm 입자 크기, 2.1×5.0mm, 완충액: 이동상 A: 수중 0.025% TFA 및 이동상 B: 아세트나이트릴; 유량 2.0 ml/분으로 3분에 구배 2% 내지 80%의 B.

[0651] 제조된 화합물의 일부는 또한 실시예에 나타난 바와 같이 MS 검출기를 구비한 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 또는 플래시 크로마토그래피(실리카겔)에 의해 제조 규모로 분리되었다. 전형적인 분취 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 칼럼 조건은 다음과 같다:

[0652] pH = 2 정제: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5μm 입자 크기, 19×100mm 칼럼, 이동상 A: 수중 0.1% TFA(트라이플루오로아세트산) 및 이동상 B: 아세트나이트릴로 용리; 유량은 30 ml/분이었고, 분리 구배는 문헌(문헌["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)] 참조)에 기재된 바와 같은 화합물 특이적 방법 최적 프로토콜을 이용해서 각 화합물에 대해서 최적화되었다. 전형적으로, 30×100mm 칼럼으로 사용된 유량은 60 ml/분이었다.

[0653] pH = 10 정제: Waters XBridge C<sub>18</sub> 5μm 입자 크기, 19×100mm 칼럼, 이동상 A: 수중 0.15% NH<sub>4</sub>OH 및 이동상 B: 아세트나이트릴로 용리; 유량은 30 ml/분이었고, 분리 구배는 문헌(문헌["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)] 참조)에 기재된 바와 같은 화합물 특이적 방법 최적 프로토콜을 이용해서 각 화합물에 대해서 최적화되었다. 전형적으로, 30×100mm 칼럼으로 사용된 유량은 60 ml/분이었다.

[0654] **중간체 1. 4-클로로-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민**

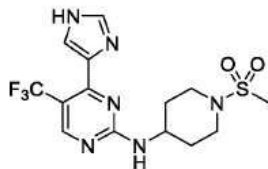


[0655] **실시예 1**

[0656] 교반바를 구비한 플라스크에서, tert-부탄올(81ml) 및 1,2-다이클로로에탄(81ml) 중 2,4-다이클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘(9.18g, 42.3 mmol)의 혼합물을 빙욕에서 0℃까지 냉각시킨 후, 다이에틸 에터 중 염화아연의 1몰 농도(M) 용액(60ml, 60 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물에 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민(7.18g, 40.3 mmol)을 첨가하고 나서, 1,2-다이클로로에탄

*tert*-부탄올의 1:1 혼합물(7ml) 중 트라이에틸아민(6.74ml, 48.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서 빙욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 r.t.까지 가온되게 한 후 60℃까지 하룻밤 가열하였다. 이 반응 혼합물을 이어서, 대략 1/3 용적으로 농축시키고 물로 희석시켰다. 희백색 석출물이 형성되었고, 이 혼합물을 2시간 동안 슬러리화시켰다. 이어서, 석출물을 여과를 통해 수집하고, 물로 세척하고, 공기 하에 건조시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 359.1; 실측치: 359.0.

[0657] **중간체 2. 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민**

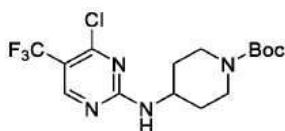


[0658]

[0659] 4-클로로-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 1, 0.30g, 0.836 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.048g, 0.042 mmol) 및 4-(트라이부틸스타닐)-1-트라이틸-1*H*-이미다졸(0.501g, 0.836 mmol)을 함유하는 바이알에 DMF(3.4ml)를 첨가하였다. 바이알을 질소로 플라싱하고, 새로운 캡을 적용시키고, 이어서, 이 반응물을 100℃까지 18시간 동안 가열하였다.

[0660] 실온까지 냉각 후, 이 용액을 여과시키고, MeOH(3.4ml)로 세척하였다. 수성 HCl(1M aq, 3.4ml)을 첨가하고 이 용액을 80℃까지 1시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각시키고, MeOH를 회전증발기 상에서 증발시켰다. 추가의 수성 HCl(1M, 3.4ml)을 첨가하였다. 수상을 EtOAc(3×)로 추출하여 원치 않는 부산물을 제거하였다. 수상을 NaOH의 첨가에 의해 pH 13으로 염기성화시켰다. 이것을 DCM(5x)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시켜 목적하는 생성물을 전달하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 391.1; 실측치: 391.2.

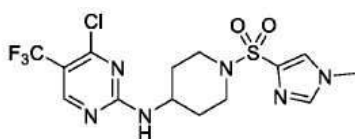
[0661] **중간체 3. *tert*-부틸 4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트**



[0662]

[0663] *tert*-부탄올(100ml) 및 1,2-다이클로로에탄(100ml) 중 2,4-다이클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘(11.4g, 52.5 mmol)의 혼합물을 빙욕에서 0℃까지 냉각시킨 후 다이에틸 에터 중 염화아연(75ml, 75 mmol)의 1M 용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물에 *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(10.0g, 49.9 mmol)를 첨가하고 나서, 1,2-다이클로로에탄/*tert*-부탄올의 1:1 혼합물(15ml) 중 트라이에틸아민(8.35ml, 59.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 빙욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 r.t.까지 가온되게 한 후 60℃까지 하룻밤 가열하였다. r.t.까지 냉각 후, 이어서 이 반응 혼합물을 대략 1/3 용적으로 농축시키고, 물로 희석시켰다. 교반 시 희백색 석출물이 형성되었고, 이 혼합물을 1시간 동안 슬러리화하였다. 이어서, 석출물을 여과를 통해 수집하고, 물 및 헥산으로 세척하고, 공기 하에 건조시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 325.1; 실측치 325.0.

[0664] **중간체 4. 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민**

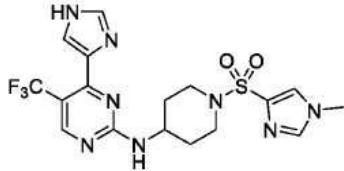


[0665]

[0666] THF(39.4ml) *tert*-부틸 4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(중

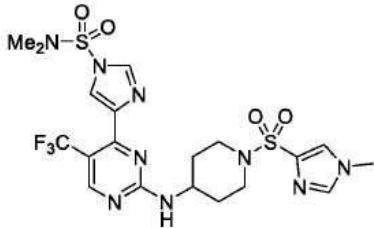
간체 3, 3.00g, 7.88 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 80℃에서 10분 동안 교반 후 1,4-다이옥산 중 4M HCl 용액(7.88ml, 31.5 mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 질소로 5분 동안 살포한 후, 1-메틸-1*H*-이미다졸-4-설포닐 클로라이드(1.71g, 9.47 mmol)를 첨가하고 나서서 트라이에틸아민(6.59ml, 47.3 mmol)을 적가하고, 이 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 이어서, 물로 희석시키고, EtOAc 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 이어서, 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질의 물질을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 425.1; 실측치 425.1.

[0667] **중간체 5. 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민**



[0668]

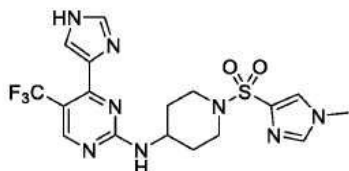
[0669] 단계 1: *N,N*-다이메틸-4-(2-((1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드



[0670]

[0671] 교반바를 구비한 마이크로파 바이알에서, 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 4, 250mg, 0.588 mmol), *N,N*-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드(177mg, 0.588 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(96.0mg, 0.118 mmol), 탄산나트륨(187mg, 1.77 mmol), 아세트나이트릴(8ml) 및 물(1.6ml)의 혼합물에 질소를 살포하고, 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. r.t.까지 냉각 후, 이 용액을 SiliaMetS Thiol<sup>®</sup>의 패드를 통해 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(24g), 0 내지 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 *N,N*-다이메틸-4-(2-((1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드를 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 564.1; 실측치 564.2.

[0672] 단계 2: 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



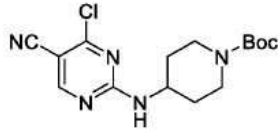
[0673]

[0674] 단계 1로부터의 *N,N*-다이메틸-4-(2-((1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드를 EtOH(10ml) 및 HCl의 12M 수용액(1ml)에 용해시켰다. 이 용액을 마이크로파 반응기에서 80℃에서 1시간 동안 조사하였다. 실온까지 냉각 후, 이 용액을 Et<sub>2</sub>O(10ml)로 세척하였다. 이어서, 얻어진 수용액을 NaOH의 1M 수용액으로 염기성화시켰다. 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml×3)로 추출하고, 염수(10ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 4-(1*H*-이



미다졸-4-일)-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (226mg, 0.470 mmol, 2개 단계에 걸쳐 80% 수율)을 제공하였다. LCMS:  $C_{17}H_{20}F_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 457.1; 실측치 457.4.

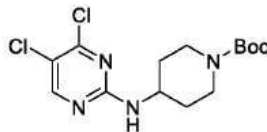
[0675] **중간체 6. *tert*-부틸 4-((4-클로로-5-사이아노피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트**



[0676]

[0677] *tert*-부탄올 (156ml) 및 1,2-다이클로로에탄(156ml) 중 2,4-다이클로로피리미딘-5-카보나이트릴(23.89g, 137 mmol)의 혼합물을 빙욕에서 0°C까지 냉각시킨 후, 디에틸 에터 중 염화아연(25.5g, 187 mmol)의 1M 용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 질소로 퍼지시키고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물에 *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(25g, 125 mmol)를 첨가하고 나서, 1,2-다이클로로에탄/*tert*-부탄올의 1:1 혼합물(15ml) 중 후니그 염기(32.7ml, 187 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 이어서, 빙욕을 제거하고, 이 반응 혼합물을 r.t.까지 가온되게 한 후 60°C까지 하룻밤 가열하였다. r.t.까지 냉각 후, 이어서, 이 반응 혼합물을 대략 1/3 용적으로 농축시키고, 신속하게 교반된 물에 부었다. 교반 시, 석출물이 형성되었고, 이 혼합물을 1시간 동안 슬러리화하였다. 이어서, 석출물을 여과를 통해 수집하고, 물 및 헥산으로 세척하고, 공기 하에 건조시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS:  $C_{11}H_{13}ClN_5O_2$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 282.1; 실측치 282.0.

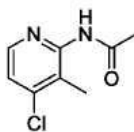
[0678] **중간체 7. *tert*-부틸 4-((4,5-다이클로로피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트**



[0679]

[0680] 이 화합물은, **중간체 6**에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 2,4-다이클로로피리미딘-5-카보나이트릴 대신에 2,4,5-트라이클로로피리미딘을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{10}H_{13}Cl_2N_4O_2$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 291.0; 실측치: 291.0.

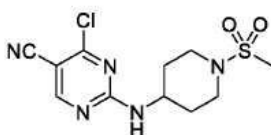
[0681] **중간체 8: *N*-(4-클로로-3-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드**



[0682]

[0683] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-클로로-3-메틸피리딘-2-아민(62.5mg, 0.438 mmol), 아세트산 무수물(0.50ml, 5.3 mmol) 및 트리에틸아민(1.0ml, 7.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS:  $C_8H_{10}ClN_2O$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 185.0; 실측치 185.2.

[0684] **중간체 9. 4-클로로-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴**

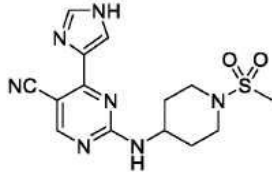


[0685]

[0686] 이 화합물은, **중간체 4**에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *tert*-부틸 4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 및 1-메틸-1*H*-이미다졸-4-

설포닐 클로라이드 대신에 *tert*-부틸 4-((4-클로로-5-사이아노피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 6) 및 메탄설포닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 316.1; 실측치: 316.0.

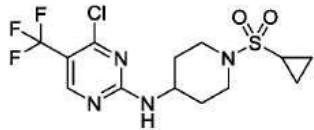
[0687] 중간체 10. 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴



[0688] ...

[0689] 이 화합물은, 중간체 2에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-클로로-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴(중간체 6)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 348.1; 실측치: 348.1.

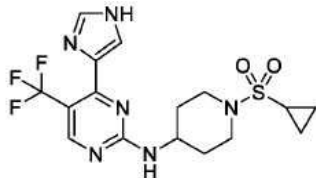
[0690] 중간체 11. 4-클로로-*N*-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0691] ...

[0692] 이 화합물은, 중간체 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 1-메틸-1*H*-이미다졸-4-설포닐 클로라이드 대신에 사이클로프로판설포닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 385.1; 실측치: 385.1.

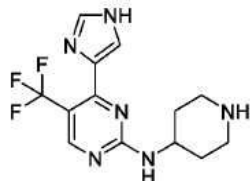
[0693] 중간체 12. *N*-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0694] ...

[0695] 이 화합물은, 중간체 2에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-클로로-*N*-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 11)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 417.1; 실측치: 417.2.

[0696] 중간체 13. 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0697] ...

[0698] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에서 출발 물질로서 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *tert*-부틸 4-((4-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(중간체 3)를 사용해서 제조하였다. LCMS:

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 313.1; 실측치 313.2.

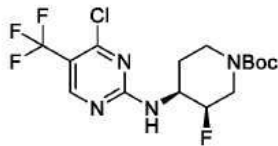
[0699] **중간체 14.** *tert*-부틸 4-((4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트



[0700]

[0701] 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 13, 1.079g, 3.46 mmol) 및 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(0.795ml, 3.46 mmol)를 함유하는 바이알에 DCM(34.6ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 완전 용해가 달성될 때까지(약 10분) 격렬하게 교반하고, 이어서, 트라이에틸아민(1.441ml, 10.37 mmol)을 실온에서 적가하였다. 이 반응물을 30분 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 완결을 나타내었다. 조질의 반응 혼합물을 농축시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(24g), 0 내지 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 4-((4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트를 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS: C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 413.2; 실측치 413.3.

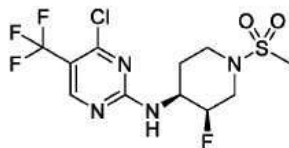
[0702] **중간체 15.** *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트



[0703]

[0704] 이 화합물은, 중간체 3에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 399.1; 실측치 399.2.

[0705] **중간체 16.** 4-클로로-*N*((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

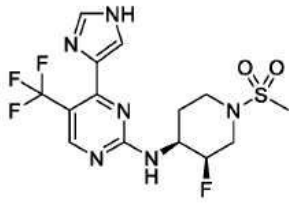


[0706]

[0707] 이 화합물은, 중간체 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *tert*-부틸 4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 및 1-메틸-1*H*-이미다졸-4-설포닐 클로라이드 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(중간체 15) 및 메탄설포닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 377.1; 실측치 376.9.

[0708]

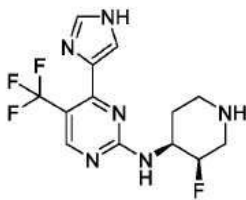
**중간체 17.** *N*((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0709]

[0710] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-N-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-클로로-N-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 16)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 409.1; 실측치 409.2.

[0711] 중간체 18. N-((3*R*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0712]

[0713] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-N-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(중간체 15)를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 331.1; 실측치 331.0.

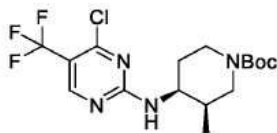
[0714] 중간체 19. *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트



[0715]

[0716] 이 화합물은, 중간체 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-N-(피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 N-((3*R*,4*S*)-3-플루오로피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 18)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 431.2; 실측치 431.1.

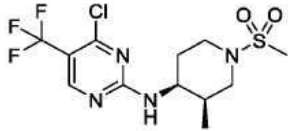
[0717] 중간체 20. *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[0718]

[0719] 이 화합물은, 중간체 3에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-아미노-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 395.2; 실측치 395.2.

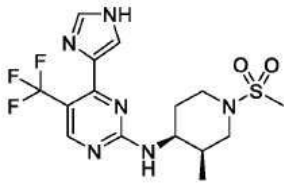
[0720] 중간체 21. 4-클로로-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0721]

[0722] 이 화합물은, 중간체 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *tert*-부틸 4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 및 1-메틸-1*H*-이미다졸-4-설포닐 클로라이드 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(중간체 20) 및 메탄설포닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 373.1; 실측치 373.1.

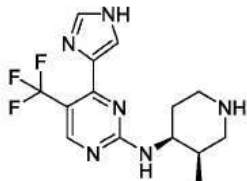
[0723] 중간체 22. 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0724]

[0725] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-클로로-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 21)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 405.1; 실측치 405.2.

[0726] 중간체 23. 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0727]

[0728] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(중간체 20)를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 327.2; 실측치 327.3.

[0729] 중간체 24. *tert*-부틸 (3*R*,4*S*)-4-((4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트

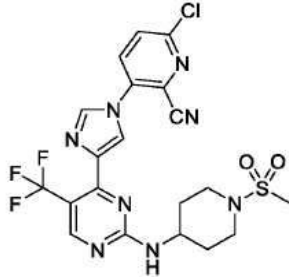


[0730]

[0731] 이 화합물은, 중간체 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 23)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z

= 427.2; 실측치 427.3.

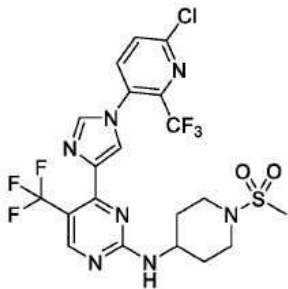
[0732] **중간체 25.** 6-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0733] .

[0734] 6-클로로-3-플루오로피콜리노나이트릴(0.38g, 2.46 mmol) 및 탄산세슘(2.00g, 6.15 mmol)을 함유하는 바이알에 아세트나이트릴(30ml) 중 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 0.80g, 2.05 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 시 이 반응물을 여과시키고, 아세트나이트릴로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 이어서, 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(24g), 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 6-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 527.1; 실측치 527.2.

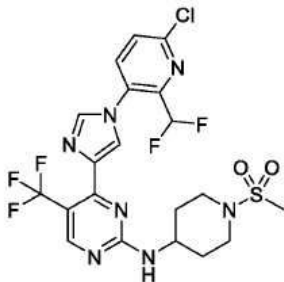
[0735] **중간체 26.** 4-(1-(6-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0736] .

[0737] 이 화합물은, 중간체 25에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 6-클로로-3-플루오로피콜리노나이트릴 대신에 6-클로로-3-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 570.1; 실측치 570.0.

[0738] **중간체 27.** 4-(1-(6-클로로-2-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0739] .

[0740] 이 화합물은, 중간체 25에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 6-클로로-3-플루오로피콜리노나이트릴 대신에 6-클로로-2-(다이플루오로메틸)-3-플루오로피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 552.1; 실측치 552.0.

[0741] 중간체 28. 6-메틸-5-(4-(2-(피페리딘-4-일아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0742]

[0743] 단계 1: tert-부틸 4-((4-(1-(6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트



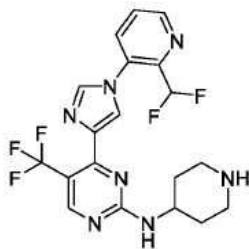
[0744]

[0745] 5-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴(0.051g, 0.378 mmol) 및 탄산세슘(0.308g, 0.946 mmol)을 함유하는 바이알에 아세트나이트릴(3.94ml) 중 tert-부틸 4-((4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(중간체 14, 0.130g, 0.315 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 80°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 이 반응물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 과잉의 아세트나이트릴 및 DCM으로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 추가의 정제 없이 단계 2로 진행시켰다. LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 529.2; 실측치 529.3.

[0746] 단계 2: 6-메틸-5-(4-(2-(피페리딘-4-일아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴

[0747] 단계 1로부터의 조질의 tert-부틸 4-((4-(1-(6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트를 DCM(4ml)에 재구성하였다. 트라이플루오로아세트산(0.483ml, 6.30 mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적하는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 이 반응물을 회증정발기 상에서 농축시키고, 고진공 하에 건조시키고, 추가의 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 429.2; 실측치 429.2.

[0748] 중간체 29. 4-(1-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

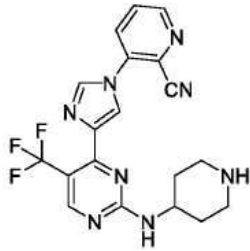


[0749]

[0750] 이 화합물은, 중간체 28에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 5-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴 대신에 2-(다이플루오로메틸)-3-플루오로피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한

계산치:  $m/z = 440.2$ ; 실측치 440.0.

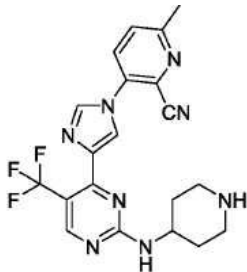
[0751] **중간체 30.** 3-(4-(2-(피페리딘-4-일아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0752] .

[0753] 이 화합물은, **중간체 28**에 기재된 절차에 따라서, **단계 1**에 대해서 출발 물질로서 5-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴 대신에 3-플루오로피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{19}H_{18}F_3N_8$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 415.2$ ; 실측치 415.1.

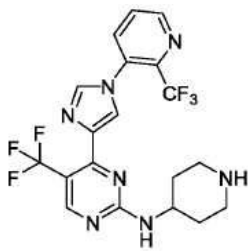
[0754] **중간체 31.** 6-메틸-3-(4-(2-(피페리딘-4-일아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0755] .

[0756] 이 화합물은, **중간체 28**에 기재된 절차에 따라서, **단계 1**에 대해서 출발 물질로서 5-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴 대신에 3-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{20}F_3N_8$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 429.2$ ; 실측치 429.2.

[0757] **중간체 32.** N-(피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-4-(1-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민

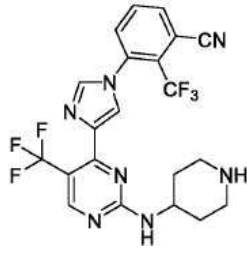


[0758] .

[0759] 이 화합물은, **중간체 28**에 기재된 절차에 따라서, **단계 1**에 대해서 출발 물질로서 대신에 5-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴 3-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{19}H_{18}F_6N_7$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 458.2$ ; 실측치 458.0.

[0760] **중간체 33.** 3-(4-(2-(피페리딘-4-일아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴

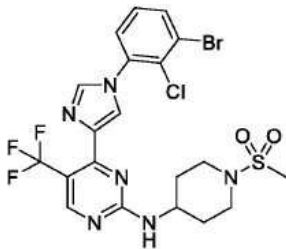




[0761]

[0762] 이 화합물은, 중간체 28에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 5-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴 대신에 3-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{18}F_6N_7$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 482.2; 실측치 482.0.

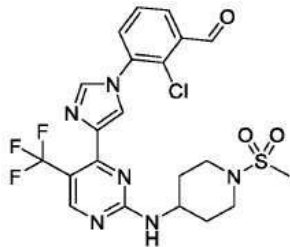
[0763] **중간체 34.** 4-(1-(3-브로모-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0764]

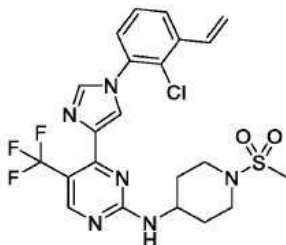
[0765] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 1-브로모-2-클로로-3-플루오로벤젠을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{20}BrClF_3N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 579.0; 실측치 579.1.

[0766] **중간체 35.** 2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드



[0767]

[0768] **단계 1:** 4-(1-(2-클로로-3-비닐페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0769]

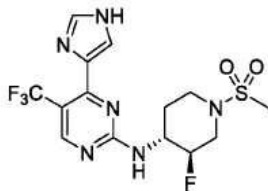
[0770] 다이옥산(2.95ml) 및 물(0.591ml) 중 4-(1-(3-브로모-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 34, 0.411g, 0.709 mmol), 탄산칼륨(0.294g, 2.127 mmol) 및 XPhos Pd G3(0.030g, 0.035 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(0.364ml, 2.127 mmol)을 첨가하였다. 헤드스페이스를 질소로 퍼지시키고, 50°C까지 18시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 시 이 반응 용액을 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS (12g), 0 내지 100% 에틸 아세테이트/헥산의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 4-(1-(2-클로로-3-비닐페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포

닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS:  $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 527.1; 실측치 527.1.

[0771] 단계 2: 2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드

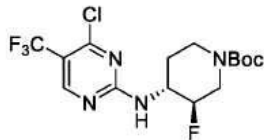
[0772] THF(4.86mℓ) 및 물(2.429mℓ) 중 4-(1-(2-클로로-3-비닐페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(0.192g, 0.364 mmol) 및 메타과요오드산나트륨(0.234g, 1.093 mmol)의 용액에 사산화오스륨(0.223mℓ, 0.036 mmol) 용액(수중 4%)을 첨가하였다. 이 반응물을 4시간 동안 격렬하게 교반하였다. LCMS는 목적하는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 이 반응물을 물의 첨가에 의해 반응중지시키고, DCM(3×)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 회전증발기 상에서 농축시키고, 단계 추가의 정제 없이 다음 단계로 진행하였다. LCMS:  $C_{21}H_{21}ClF_3N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 529.1; 실측치 529.1.

[0773] 중간체 36.  
N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0774]

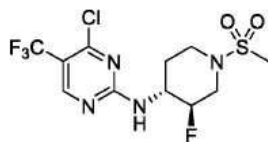
[0775] 단계 1: tert-부틸 (3R,4R)-4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트



[0776]

[0777] 이 화합물은, 중간체 3에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 (3R,4R)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{11}H_{12}ClF_4N_4O_2$  (M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 343.1; 실측치: 343.0.

[0778] 단계 2: 4-클로로-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



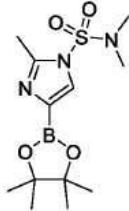
[0779]

[0780] 이 화합물은, 중간체 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 tert-부틸 4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(중간체 3) 및 1-메틸-1H-이미다졸-4-설포닐 클로라이드 대신에 tert-부틸 (3R,4R)-4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트 및 메탄설포닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{11}H_{14}ClF_4N_4O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 377.0; 실측치: 377.1.

[0781] 단계 3: N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

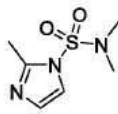
[0782] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 4) 대신에 4-클로로-*N*-(3*R*,4*R*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{14}H_{17}F_4N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 409.1$ ; 실측치: 409.2.

[0783] **중간체 37.** *N,N*,2-트라이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드



[0784]

[0785] 단계 1: *N,N*,2-트라이메틸-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드



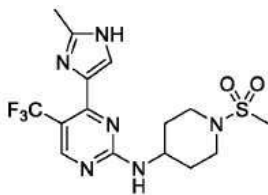
[0786]

[0787] 2-메틸-1*H*-이미다졸(28.6g, 348 mmol)과 트라이에틸 아민(48ml, 350 mmol)의 혼합물을 DCM(1.6 L)에 용해시켰다. 0°C에서 이 용액에 다이메틸설포나미드 염화물(18.7ml, 174 mmol)을 적가하였다. 2시간 동안 교반 후, 이 용액을 실온에서 더욱 24시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰으며, 회백색 석출물이 형성되었다. 이 석출물을 여과를 통해서 제거하였다. 여과액을 증류시켜(0.5 Torr, 110°C) *N,N*,2-트라이메틸-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드(20g, 106 mmol)를 제공하였다. LCMS:  $C_6H_{12}N_3O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 190.1$ ; 실측치: 190.1.

[0788] 단계 2: *N,N*,2-트라이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드

[0789] 교반바를 구비한 100 ml 공기 없는 슈렝크 저장 용기에, 다이에틸 에터(25ml) 중 *N,N*,2-트라이메틸-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드(3.61g, 19.1 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(9.69g, 38.2 mmol), 4,4'-다이-*tert*-부틸-2,2'-바이피리딘(1.6g, 6.0 mmol) 및 (1,5-사이클로옥타다이엔)(메톡시)이리듐(I) 이량체(2.0g, 3.0 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지시켰다. 이 혼합물을 여러 번 진탕시키고, 이어서, 수욕(23°C)에서 3일 동안 교반하였다. 용기 내 얻어진 고체 혼합물을 헥산(800ml)을 이용해서 1 L 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 슬러리를 30분 동안 세척 후, 암적색 현탁액을 여과시키고, 헥산(100ml)으로 세척하였다. 잔사를 EtOAc(400ml)에 용해시켰다. 암적색 용액을 실리카겔(100g)의 패드를 통해 여과시키고, 여분의 EtOAc(1600ml)로 세척하였다. 이 용액을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 갈색 고체를 진공 라인에 24시간에 걸쳐서 부착시켜, *N,N*,2-트라이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드(3.0g, 9.5 mmol)을 제공하였다. LCMS:  $C_{12}H_{23}BN_3O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 316.1$ ; 실측치: 316.1.

[0790] **중간체 38.** 4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0791]

[0792] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *N,N*-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드 및 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 4) 대신에 *N,N*,2-트라이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드(중간체 37) 및 4-클로로-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-

4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 1)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 405.1; 실측치: 405.2.

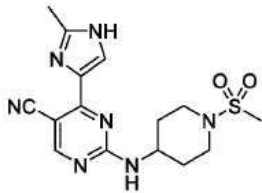
[0793] 중간체 39. *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0794]

[0795] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *N,N*-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드 및 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 4) 대신에 *N,N*,2-트라이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드(중간체 37) 및 4-클로로-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 16)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{15}H_{19}F_4N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 423.1; 실측치: 423.1.

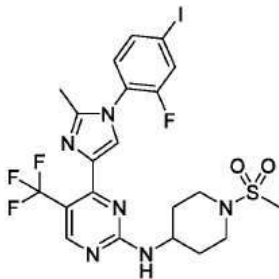
[0796] 중간체 40. 4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴



[0797]

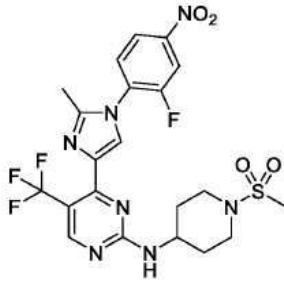
[0798] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *N,N*-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드 및 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 4) 대신에 *N,N*,2-트라이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-이미다졸-1-설포나마이드(중간체 37) 및 4-클로로-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴(중간체 9)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{15}H_{20}N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 362.1; 실측치: 362.1.

[0799] 중간체 41. 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0800]

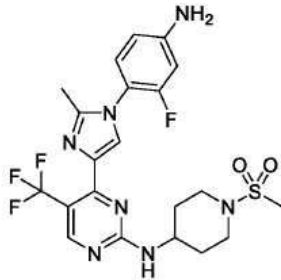
[0801] 단계 1: 4-(1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0802]

[0803] 교반바를 구비한 바이알에서, 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠(203mg, 1.28 mmol), 4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38, 431mg, 1.06 mmol), 탄산세슘(1041mg, 3.20 mmol) 및 아세트나이트릴(7.1ml)의 혼합물에 질소를 살포하였다. 이 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 가열하였다. r.t.까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 아세트나이트릴로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 544.1; 실측치 544.1.

[0804] 단계 2: 4-(1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐) 피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



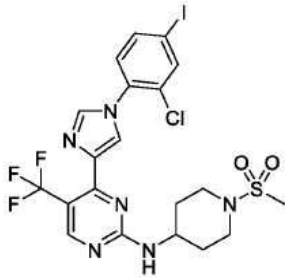
[0805]

[0806] 물(2.90ml) 및 EtOH(5.8ml) 중 4-(1-(2-플루오로-4-나이트로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(1.42g, 2.61 mmol) 및 철(730mg, 13.1 mmol)의 혼합물에 암모늄 클로라이드(14.0mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과시키고, MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 514.2; 실측치 514.3.

[0807] 단계 3: 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[0808] 4-(1-(4-아미노-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐) 피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(단계 2로부터)에 HCl(1.0M 수용액, 4.0ml) 및 아질산나트륨(361mg, 5.23 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 요오드화칼륨(867mg, 5.23 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 중탄산나트륨 용액 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액에 의해 반응중지시키고 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 위에 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH(0-10%)로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 제공하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>IF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 625.1; 실측치 625.1.

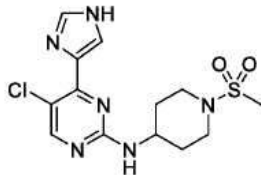
[0809] 중간체 42. 4-(1-(2-클로로-4-아이오도페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0810]

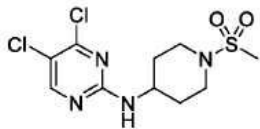
[0811] 교반바를 구비한 바이알에서, 2-클로로-1-플루오로-4-아이오도벤젠(199mg, 0.778 mmol), 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민(중간체 2, 276mg, 0.707 mmol), 탄산세슘(691mg, 2.121 mmol) 및 *N,N*-다이메틸아세트아마이드(2.4ml)의 혼합물에 질소를 살포하였다. 이 혼합물을 150°C에서 마이크로파 조사 하에 80분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 DCM(20ml)로 희석시켰다. 이어서, 이 혼합물을 물로 5회 세척하였다. 유기상을 농축시키고, 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 627.0; 실측치 627.0.

[0812] 중간체 43. 5-클로로-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피리미딘-2-아민



[0813]

[0814] 단계 1: 4,5-다이클로로-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피리미딘-2-아민



[0815]

[0816] 이 화합물은, 중간체 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *tert*-부틸 4-(4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(중간체 3) 및 1-메틸-1*H*-이미다졸-4-설포닐 클로라이드 대신에 *tert*-부틸 4-(4,5-다이클로로피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(중간체 7) 및 메탄설포닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 325.0; 실측치 325.0.

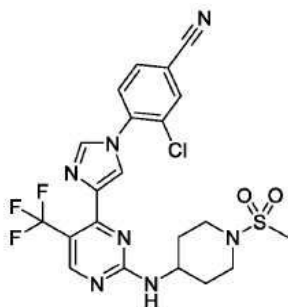
[0817] 단계 2: 5-클로로-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피리미딘-2-아민



[0818]

[0819] 이 화합물은, 중간체 5에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 4) 대신에 4,5-다이클로로-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)피리미딘-2-아민(단계 1)을 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA 염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.29 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.81-7.64 (m, 1H), 4.38-4.14 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 5H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.69-1.47 (m, 2H). LCMS: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 357.1; 실측치 357.1.

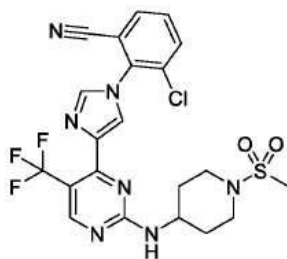
[0820] 실시예 1. 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[0821]

[0822] 교반바를 구비한 바이알에서, 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴(35.5mg, 0.228 mmol), 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 50mg, 0.128 mmol), 탄산세슘(94mg, 0.289 mmol) 및 아세트나이트릴(6ml)의 혼합물에 질소를 살포하였다. 이 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. r.t.까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(12g), 0 내지 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 얻어진 물질을 아세트나이트릴에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 343 K) δ 8.60 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.92 (td, J = 12.2, 2.7 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.63 (m, 2H). LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 526.1; 실측치 526.1.

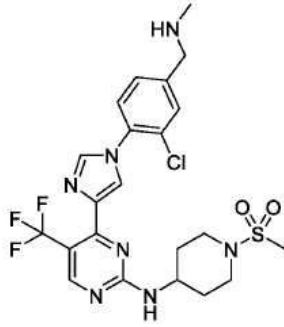
[0823] 실시예 2. 3-클로로-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[0824]

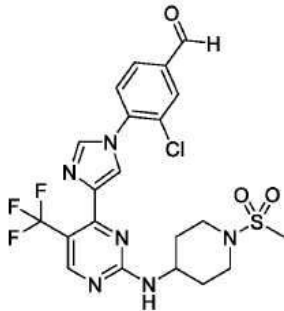
[0825] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-클로로-2-플루오로벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 526.1; 실측치 526.1.

[0826] 실시예 3. 4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0827]

[0828] 단계 1: 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드

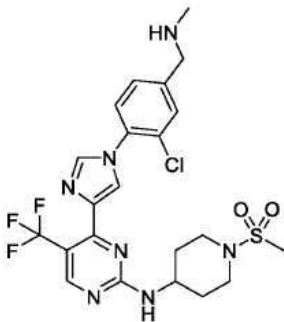


[0829]

[0830] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{21}ClF_3N_6O_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 529.1$ ; 실측치 529.1.

[0831]

단계 2: 4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0832]

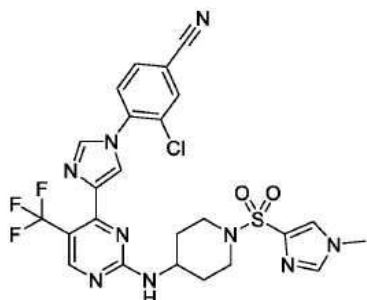
[0833] 교반바를 구비한 바이알에서, 단계 1로부터의 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(60mg, 0.113 mmol), 메탄아민(170 $\mu$ l, 0.340 mmol), 아세트산(60 $\mu$ l, 1.05 mmol) 및 THF(3ml)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 얻어진 혼합물에  $NaCNBH_3$ (21.4mg, 0.340 mmol)를 첨가하고 나서, MeOH(3ml)를 첨가하였다. 이 용액을 12시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 농축시켰다. 얻어진 물질을 메탄올에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 희전이성질체)  $\delta$  8.96 (brs, 2H), 8.65 (s, 0.5H), 8.59 (s, 0.5H), 8.19 (s, 0.5H), 8.10 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 8.00 (s, 0.5H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 4.24 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 5H), 2.64-2.57 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H). LCMS:  $C_{22}H_{26}ClF_3N_7O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 544.2$ ; 실측치 544.1.

[0834]

실시예 4. 3-클로로-4-(4-(2-((1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로



메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



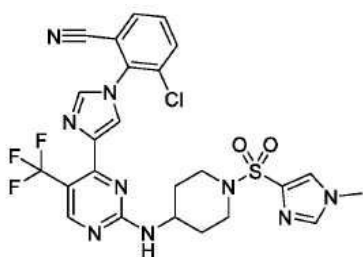
[0835]

[0836]

교반바를 구비한 마이크로파 바이알에서, 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 5, 10mg, 0.022 mmol), 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴(10mg, 0.066 mmol), 탄산세슘(21mg, 0.066 mmol) 및 DMSO(2ml)의 혼합물에 질소를 살포하고, 마이크로파로 100℃에서 30분 동안 조사하였다. r.t.까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 아세트나이트릴로 회석시키고, 여과시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 용액을 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 3-클로로-4-(4-(2-((1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴을 제공하였다. LCMS:  $C_{24}H_{22}ClF_3N_9O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 592.1; 실측치 592.3.

[0837]

실시예 5. 3-클로로-2-(4-(2-((1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



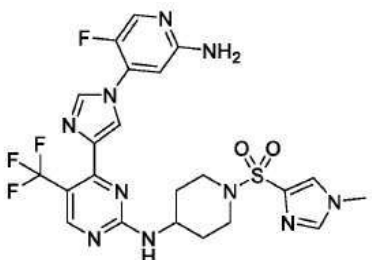
[0838]

[0839]

이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-클로로-2-플루오로벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{22}ClF_3N_9O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 592.1; 실측치 592.3.

[0840]

실시예 6. 4-(1-(2-아미노-5-플루오로피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0841]

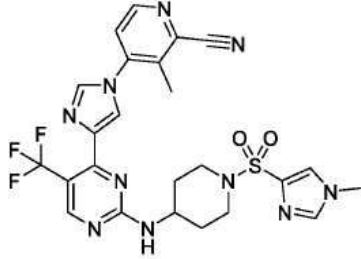
[0842]

이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 4,5-다이플루오로피리딘-2-아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{22}H_{23}F_4N_{10}O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 567.2; 실측치 567.4.

[0843]

실시예 7. 3-메틸-4-(4-(2-((1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메

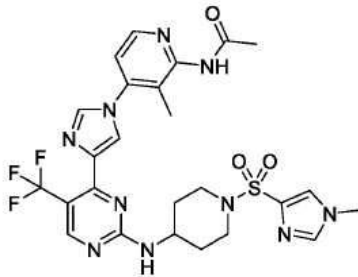
틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0844]

[0845] 이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 4-클로로-3-메틸피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{24}F_3N_{10}O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 573.2; 실측치 573.4.

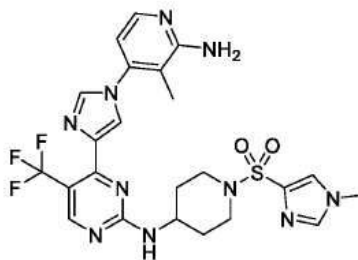
[0846] 실시예 8. *N*-(3-메틸-4-(4-(2-((1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피리딘-2-일)아세트아마이드



[0847]

[0848] 이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 *N*-(4-클로로-3-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드 (중간체 8)를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{25}H_{28}F_3N_{10}O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 605.2; 실측치 605.4.

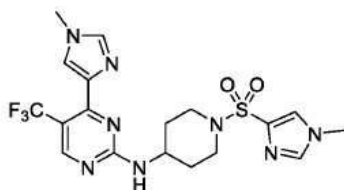
[0849] 실시예 9. 4-(1-(2-아미노-3-메틸피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0850]

[0851] 이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 *N*-(4-클로로-3-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드 (중간체 8)를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{23}H_{26}F_3N_{10}O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 563.2; 실측치 563.4.

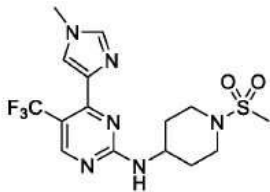
[0852] 실시예 10. 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0853]

[0854] 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 4, 0.273g, 0.643 mmol), 1-메틸-4-(트라이부틸스타닐)-1*H*-이미다졸(0.276g, 0.707 mmol), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.037g, 0.032 mmol)을 함유하는 바이알에 DMF(2.57mℓ)를 첨가하였다. 바이알을 질소로 플라싱하고, 새로운 캡을 적용시키고, 이어서, 이 반응물을 100℃까지 18시간 동안 가열하였다. LCMS에 기초하여, 출발 물질은 완전히 소비되었고 목적하는 생성물로 전환되었다. 이 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트 위에서 여과시키고, 추가의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 이어서, 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(12g), 0 내지 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 471.2; 실측치 471.2.

[0855] 실시예 11. 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0856]

[0857] 이 화합물은, 실시예 10에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-클로로-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 1)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 405.1; 실측치 405.3.

[0858] 실시예 12. 4-(2,5-다이클로로-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0859]

[0860] DCM(7.22mℓ) 중 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 11, 0.292g, 0.722 mmol)의 실온 용액에 *N*-클로로석신이미드(0.216g, 1.588 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 반응물을 40℃까지 18시간 동안 가온시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응물을 중탄산나트륨으로 반응중지시키고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 이어서, 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(12g), 0 내지 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 473.1; 실측치 473.1.

[0861] 실시예 13. 4-(5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

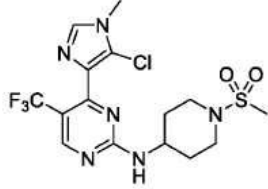


[0862]

[0863] MeCN(4.60mℓ) 중 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 11, 0.186g, 0.460 mmol)의 실온 용액에 *N*-브로모석신이미드(0.087g, 0.483 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서, 50℃까지 가열하고, 추가로 한 시간 동안 교반

하였다. 이 반응물을 농축시키고, 이어서, 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS (12g), 0 내지 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 483.0; 실측치 483.0.

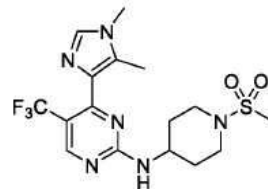
[0864] 실시예 14. 4-(5-클로로-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0865]

[0866] 이 화합물은, 실시예 13 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *N*-브로모석신이미드 대신에 *N*-클로로석신이미드를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 439.1; 실측치 439.2.

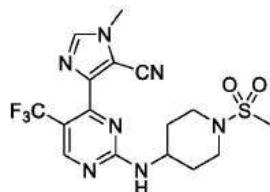
[0867] 실시예 15. 4-(1,5-다이메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0868]

[0869] DMF(0.559ml) 중 4-(5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 13, 0.027g, 0.056 mmol), 트라이-*o*-톨릴포스핀(3.40mg, 0.011 mmol) 및 아세트산팔라듐(II)(1.254mg, 5.59 μmol)을 함유하는 바이알에 테트라메틸주석(0.077ml, 0.559 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 110℃까지 20분 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 목적하는 생성물로의 깨끗한 전환을 나타내었다. r.t.까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 아세트나이트릴로 희석시키고, 여과시켰다. 목적하는 생성물을 함유하는 용액을 이어서, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 4-(1,5-다이메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 제공하였다. LCMS: C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 419.2; 실측치 419.1.

[0870] 실시예 16. 1-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-5-카보나이트릴

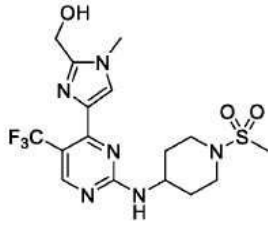


[0871]

[0872] 4-(5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 13, 0.027g, 0.056 mmol), 사이안화아연(0.033g, 0.279 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.016g, 0.014 mmol)을 함유하는 바이알에 DMF(0.372ml)를 첨가하였다. 이 반응물을 110℃까지 18시간 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 목적하는 생성물로의 깨끗한 전환을 나타내었다. r.t.까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 아세트나이트릴로 희석시키고, 여과시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 용액을 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 1-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-

5-카보나이트릴을 제공하였다. LCMS:  $C_{16}H_{19}F_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 430.1; 실측치 430.1.

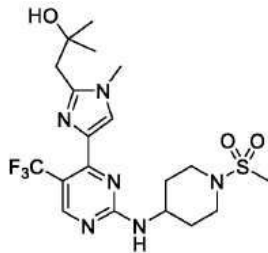
[0873] 실시예 17. (1-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메탄올



[0874] ..

[0875] THF(0.767ml) 중 4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 11, 0.031g, 0.077 mmol)의 -78°C 용액에 부틸리튬(0.184ml, 0.460 mmol)을 적가하였다. 얻어진 오렌지색 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 파라폼알데하이드(2.302mg, 0.077 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 -78°C에서 45분 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 서서히 가온되게 하고, 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 아세트나이트릴로 희석시키고, 여과시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 용액을 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 (1-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)메탄올을 제공하였다. LCMS:  $C_{16}H_{22}F_3N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 435.1; 실측치 435.1.

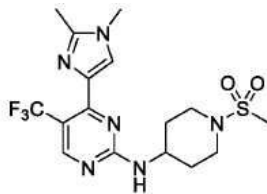
[0876] 실시예 18. 2-메틸-1-(1-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)프로판-2-올



[0877] ..

[0878] 이 화합물은, 실시예 17에 기재된 절차에 따라서, 친전자체로서 파라폼알데하이드 대신에 2,2-다이메틸옥시란을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{19}H_{28}F_3N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 477.2; 실측치 477.3.

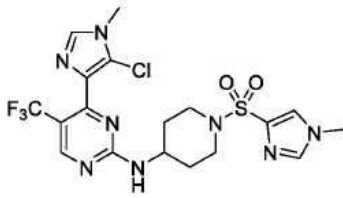
[0879] 실시예 19. 4-(1,2-다이메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0880] ..

[0881] 이 화합물은, 실시예 17에 기재된 절차에 따라서, 친전자체로서 파라폼알데하이드 대신에 아이오도메탄을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{16}H_{22}F_3N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 419.2; 실측치 419.2.

[0882] 실시예 20. 4-(5-클로로-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

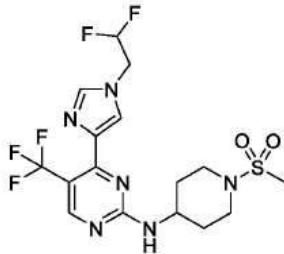


[0883]

[0884] 이 화합물은, 실시예 13 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *N*-브로모석신이미드 대신에 *N*-클로로석신이미드를 그리고 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 10)을 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 343 K) δ 8.57 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.72 (td, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.62 (ddd, *J* = 23.7, 11.0, 3.9 Hz, 2H). LCMS: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: *m/z* = 505.1; 실측치 505.1.

[0885]

실시예 21. 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

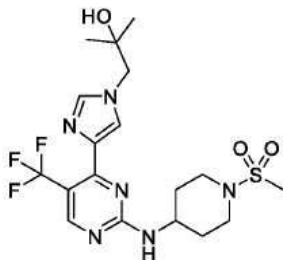


[0886]

[0887] 아세트나이트릴(1ml) 중 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 10mg, 0.026 mmol), 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄(9.8mg, 0.051 mmol) 및 탄산세슘(25 mg, 0.077 mmol)의 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 아세트나이트릴로 희석시키고, 여과시켰다. 이어서 목적하는 생성물을 함유하는 용액을 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 제공하였다. LCMS: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: *m/z* = 455.1; 실측치 455.1.

[0888]

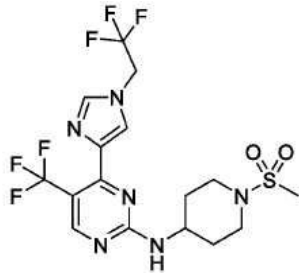
실시예 22. 2-메틸-1-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)프로판-2-올



[0889]

[0890] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 대신에 2,2-다이메틸옥시란을 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.12 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.05 (br, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.56 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.97 (br, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 13.3 Hz, 6H). LCMS: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: *m/z* = 463.2; 실측치 463.4.

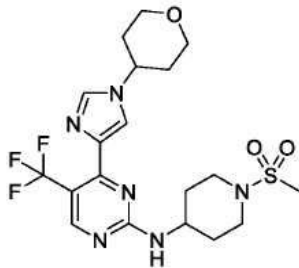
[0891] 실시예 23. *N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0892]

[0893] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 대신에 2,2,2-트라이플루오로에틸 4-메틸벤젠설포네이트를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{16}H_{19}F_6N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 473.1; 실측치 473.0.

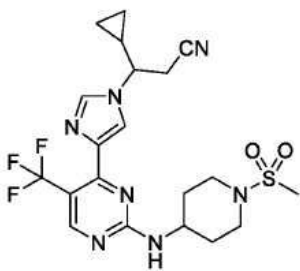
[0894] 실시예 24. *N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0895]

[0896] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 대신에 테트라하이드로-2*H*-피란-4-일 메탄설포네이트를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{19}H_{26}F_3N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 475.2; 실측치 475.1.

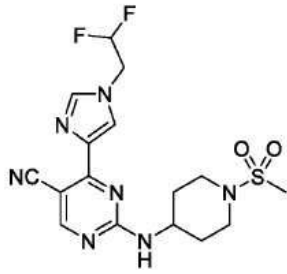
[0897] 실시예 25. 3-사이클로프로필-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)프로판나이트릴



[0898]

[0899] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 및 탄산세슘 대신에 (*E*)-3-사이클로프로필아크릴로나이트릴 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{25}F_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 484.2; 실측치 484.1.

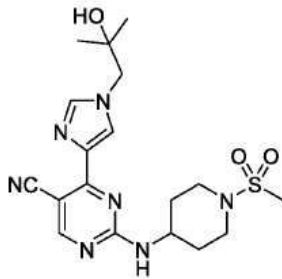
[0900] 실시예 26. 4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴



[0901]

[0902] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴(중간체 10)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 412.1; 실측치 412.1.

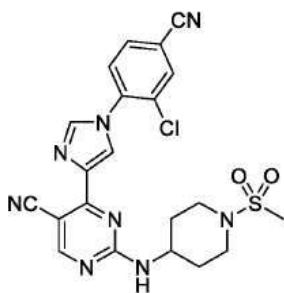
[0903] 실시예 27. 4-(1-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴



[0904]

[0905] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 및 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 대신에 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴(중간체 10) 및 2,2-다이메틸옥시란을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 420.2; 실측치 420.1.

[0906] 실시예 28. 4-(1-(2-클로로-4-사이아노페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴

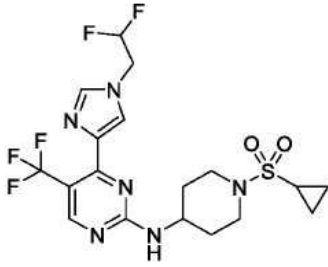


[0907]

[0908] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 및 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 대신에 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴(중간체 10) 및 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 483.1; 실측치 483.1.

[0909] 실시예 29. *N*-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민





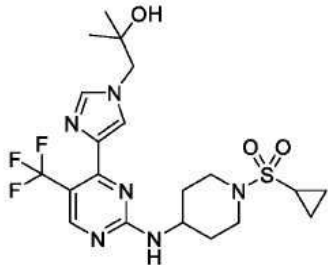
[0910]

[0911]

이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 12)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 481.1; 실측치 481.1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).

[0912]

실시예 30. 1-(4-(2-((1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올



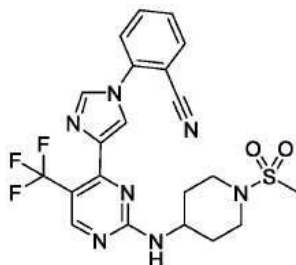
[0913]

[0914]

이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 및 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 대신에 *N*-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 12) 및 2,2-다이메틸옥시란을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 489.2; 실측치 489.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (m, 1H), 8.45 - 7.76 (m, 6H), 7.72 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 5H), 1.99 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.59 (dt, *J* = 20.1, 9.7 Hz, 2H).

[0915]

실시예 31. 2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



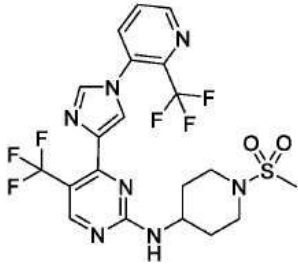
[0916]

[0917]

이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 2-플루오로벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 492.1; 실측치 492.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (m, 1H), 8.45 - 7.76 (m, 6H), 7.72 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 5H), 1.99 (t, *J* = 13.0 Hz,

2H), 1.59 (dt, J = 20.1, 9.7 Hz, 2H).

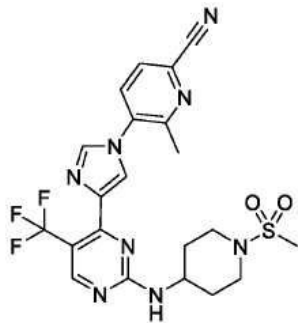
[0918] 실시예 32. *N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-4-(1-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민



[0919]

[0920] 이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{20}F_6N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 536.1; 실측치 536.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.34 - 7.90 (m, 5H), 3.99 (s, 1H), 3.54 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 5H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.59 (t, J = 11.6 Hz, 2H).

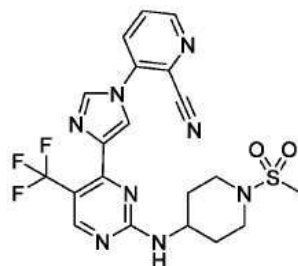
[0921] 실시예 33. 6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0922]

[0923] 이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 5-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 507.2; 실측치 507.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.66 (d, J = 30.4 Hz, 1H), 8.37 - 8.08 (m, 4H), 7.96 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.55 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.90 (m, 5H), 2.52 (m, 5H), 1.99 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 10.7 Hz, 2H).

[0924] 실시예 34. 3-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴

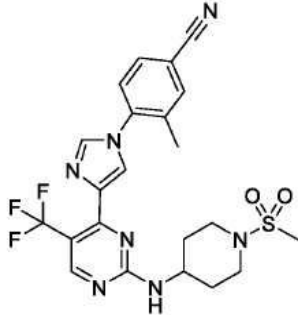


[0925]

[0926] 이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-플루오로피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{20}F_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 493.1; 실측

치 493.1.  $^1\text{H}$  NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.73 - 8.23 (m, 4H), 8.05 - 7.92 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.55 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.89 (m, 5H), 2.01 (m, 2H), 1.60 (p, J = 10.9, 8.7 Hz, 2H).

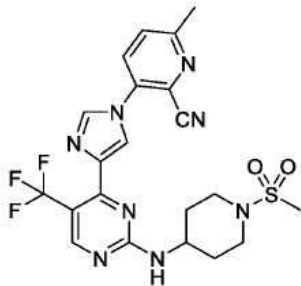
[0927] 실시예 35. 3-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[0928]

[0929] 이 화합물은, 실시예 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 4-플루오로-3-메틸벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치: m/z = 506.2; 실측치 506.2.

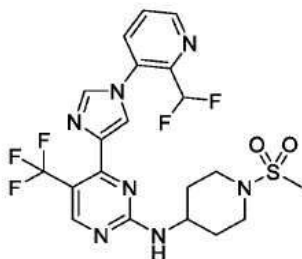
[0930] 실시예 36. 6-메틸-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0931]

[0932] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치: m/z = 507.2; 실측치 507.1.  $^1\text{H}$  NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (m, 1H), 8.47 - 8.16 (m, 3H), 7.97 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.55 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 5H), 2.63 (s, 3H), 1.99 (t, J = 15.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H).

[0933] 실시예 37. 4-(1-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0934]

[0935] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치: m/z =

518.1; 실측치 518.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.86 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.28 - 7.99 (m, 3H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.54 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.78 (m, 5H), 1.98 (m, 2H), 1.59 (t, J = 12.5 Hz, 2H).

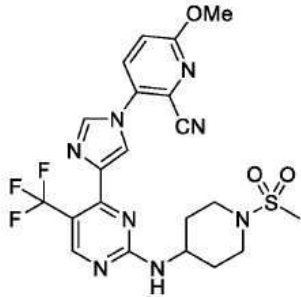
[0936] 실시예 38. 3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴



[0937]

[0938] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 560.1; 실측치 560.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (m, 1H), 8.42 - 7.97 (m, 5H), 7.95 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 1.96 (dq, J = 12.2, 3.6 Hz, 2H), 1.59 (h, J = 11.6, 10.9 Hz, 2H).

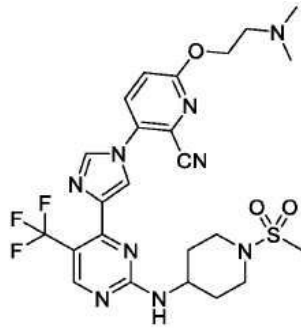
[0939] 실시예 39. 6-메톡시-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0940]

[0941] 6-클로로-3-플루오로피콜리노나이트릴(0.038g, 0.246 mmol) 및 탄산세슘(0.200g, 0.615 mmol)을 함유하는 바이알에 아세트나이트릴(3ml) 중 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 0.08g, 0.205 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시키고, 메탄올(3ml, 74.1 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 60℃까지 40분 동안 가열하고, 이 시점에서 LCMS는 반응 완료를 나타내었다. 실온까지 냉각 시 이 반응물을 1:1 아세트나이트릴:H<sub>2</sub>O + TFA(0.3ml)로 10 ml로 희석시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 6-메톡시-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴을 제공하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 523.2; 실측치 523.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (m, 1H), 8.44 - 8.12 (m, 3H), 7.97 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 13.3, 8.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 5H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 2H).

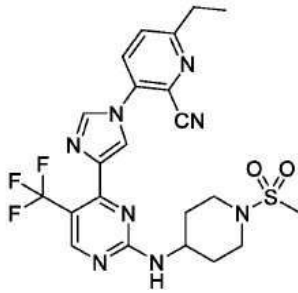
[0942] 실시예 40. 6-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0943]

[0944] 이 화합물은, 실시예 39에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 메탄올 대신에 2-(다이메틸아미노)에탄-1-올을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{29}F_3N_9O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 580.2; 실측치 580.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.72 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.43 - 8.13 (m, 3H), 7.96 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 10H), 2.00 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

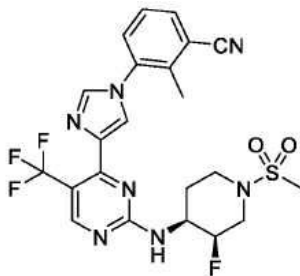
[0945] 실시예 41. 6-에틸-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0946]

[0947] 탄산칼륨(0.030g, 0.216 mmol) 및 XPhos Pd G3(6.10mg, 7.21 μmol)을 함유하는 바이알에 다이옥산(0.401ml) 중 6-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴(중간체 25, 0.038g, 0.072 mmol)을 첨가하였다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란(0.026ml, 0.144 mmol)을 첨가하고 나서, 물(0.080ml)을 첨가하고, 이 용액을 50°C까지 40분 동안 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전 소비 및 비닐 중간체로의 전환을 나타내었다. 조질의 반응물을 실온까지 냉각시키고, SiliaMetS Thiol<sup>®</sup>의 패드를 통해 여과시키고, MeOH(1ml)로 행구었다. 여과액에 탄소 상의 팔라듐(1 스퀴프(scoop))를 첨가하고, 이 반응물을 수소 풍선 하에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 수소화가 완결된 것을 나타내었다. 이 반응물을 셀라이트 위에서 여과시키고, 1:1 아세트나이트릴:H<sub>2</sub>O로 5 ml로 희석시키고 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{22}H_{24}F_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 521.2; 실측치 521.2.

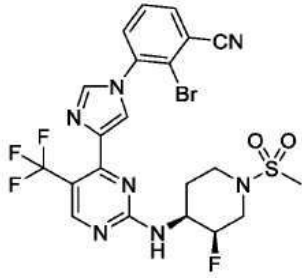
[0948] 실시예 42. 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸벤조나이트릴



[0949]

[0950] 단계 1: 2-브로모-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸벤조나이트릴

틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



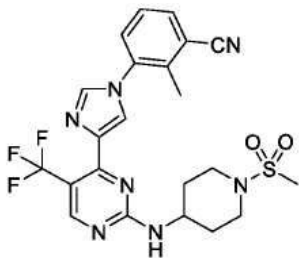
[0951]

[0952] 2-브로모-3-플루오로벤조나이트릴(0.024g, 0.122 mmol) 및 탄산세슘(0.060g, 0.184 mmol)을 함유하는 바이알에 아세토나이트릴(1ml) 중 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17, 0.025g, 0.061 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응물을 80°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 시 이 반응물을 여과시키고, 아세토나이트릴로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 추가의 정제 없이 단계 2로 진행시켰다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 588.0; 실측치 588.1.

[0953] 단계 2: 3-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-2-메틸벤조나이트릴

[0954] 단계 1로부터의 조질의 2-브로모-3-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴을 함유하는 바이알에 트라이-*o*-톨릴포스판(7.45mg, 0.024 mmol), 아세트산팔라듐(II)(2.75mg, 0.012 mmol) 및 테트라메틸스탄난(0.085ml, 0.612 mmol)을 첨가하고 나서 DMF(0.8ml)를 첨가하였다. 이 반응물을 110°C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응물을 SiliaMetS Thiol<sup>®</sup>의 패드를 통해 여과시키고, 아세토나이트릴(2ml)로 행구고, 이어서 1:1 아세토나이트릴:H<sub>2</sub>O로 5 ml로 희석시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세토나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 524.2; 실측치 524.3.

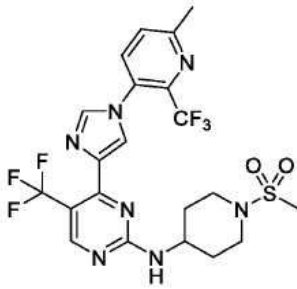
[0955] 실시예 43. 2-메틸-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[0956]

[0957] 이 화합물은, 실시예 42에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 506.2; 실측치 506.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (m, 1H), 8.27 - 7.87 (m, 4H), 7.81 (dd, J = 30.6, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 25.9, 9.9 Hz, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 5H), 2.35 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.96 (dt, J = 12.2, 3.7 Hz, 2H), 1.60 (h, J = 11.2, 10.0 Hz, 2H).

[0958] 실시예 44. 4-(1-(6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



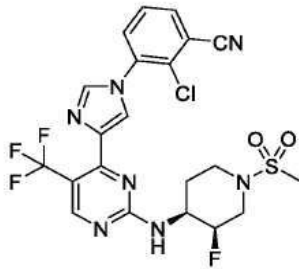
[0959]

[0960]

DMF(4.65mℓ) 중 4-(1-(6-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 25, 0.265g, 0.465 mmol), 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.028g, 0.093 mmol) 및 아세트산팔라듐(II)(10.44mg, 0.046 mmol)을 함유하는 바이알에 테트라메틸주석(0.515 mℓ, 3.72 mmol)을 첨가하였다. 헤드스페이스를 질소로 플러싱하고, 이어서, 바이알을 캐핑하고 이 반응물을 110 ℃까지 40분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응물을 실온까지 냉각 시 SiliaMetS Thiol<sup>®</sup>의 패드를 통해 여과시키고, 아세토나이트릴(5mℓ)로 헹구고, 이어서 1:1 아세토나이트릴:H<sub>2</sub>O로 20mℓ로 희석시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 mℓ/분의 유량에서 아세토나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 550.2; 실측치 550.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (m, 1H), 8.21 - 7.89 (m, 4H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 2.66 (s, 3H), 1.97 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H).

[0961]

실시예 45. 2-클로로-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



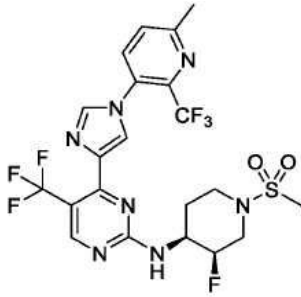
[0962]

[0963]

이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 2-클로로-3-플루오로벤조나이트릴을, 그리고 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 544.1; 실측치 544.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 4:6 회전이성질체) δ 8.66 (m, 1H), 8.38 - 7.96 (m, 5H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 3.00 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H).

[0964]

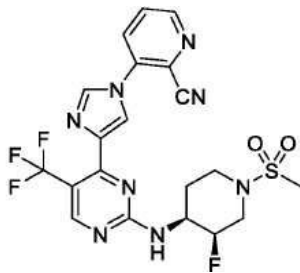
실시예 46. N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(6-메틸-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0965]

[0966] 이 화합물은, 실시예 42에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 2-브로모-3-플루오로벤조나이트릴 대신에 6-클로로-3-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{21}F_7N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 568.1; 실측치 568.1.

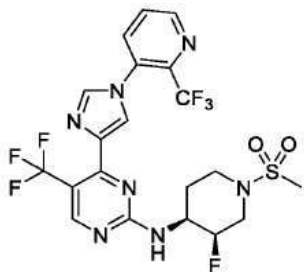
[0967] 실시예 47. 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0968]

[0969] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-플루오로피콜리노나이트릴을 그리고 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 N-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{19}F_4N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 511.1; 실측치 511.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.88 (m, 1H), 8.73 - 8.28 (m, 4H), 8.10 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.68 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.98 (qt, J = 12.2, 6.8 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H).

[0970] 실시예 48. N-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-4-(1-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민



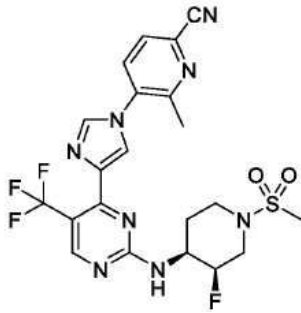
[0971]

[0972] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘을, 그리고 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 N-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{19}F_7N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 554.1; 실측치 554.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.94 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.35 - 8.10 (m, 3H), 8.05 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.19 (d, J = 29.3 Hz, 1H),



3.83 (q, J = 13.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 1.95 (dt, J = 16.7, 13.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H).

[0973] 실시예 49. 5-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴

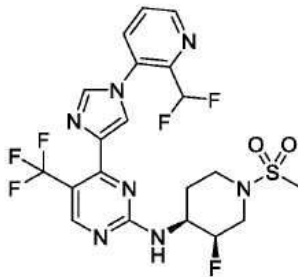


[0974]

[0975] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 5-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴을, 그리고 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에

N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 525.1; 실측치 525.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 - 8.11 (m, 3H), 8.03 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.29 - 4.11 (m, 1H), 3.82 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.99 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.96 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 13.7, 3.9 Hz, 1H).

[0976] 실시예 50. 4-(1-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

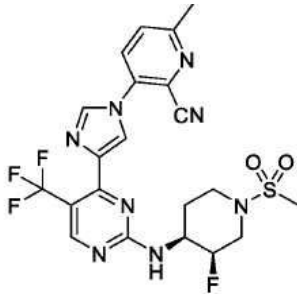


[0977]

[0978] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 2-(다이플루오로메틸)-3-플루오로피리딘을, 그리고 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에

대한 계산치: m/z = 536.1; 실측치 536.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.34 - 7.97 (m, 3H), 7.86 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.29 - 4.11 (m, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H).

[0979] 실시예 51. 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴



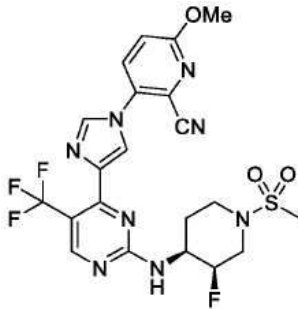
[0980]

[0981]

이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴을, 그리고 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 525.2; 실측치 525.3.

[0982]

실시예 52. 3-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-6-메톡시피콜리노나이트릴



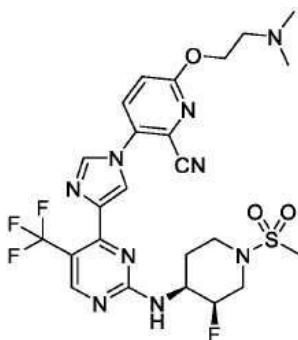
[0983]

[0984]

이 화합물은, 실시예 39에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 541.1; 실측치 541.1.

[0985]

실시예 53. 6-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-3-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[0986]

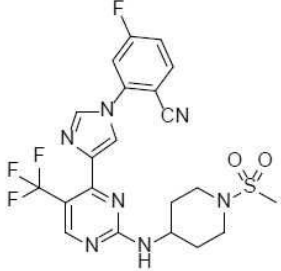

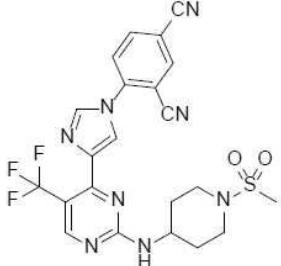
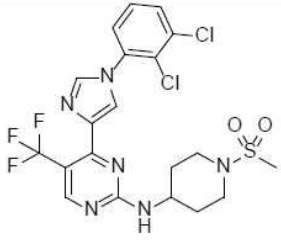
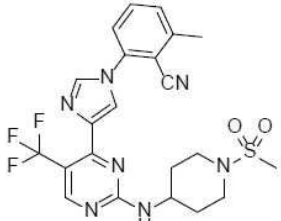
[0987]

이 화합물은, 실시예 39에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 그리고 메탄올 대신에 2-(다이메틸아미노)에탄-1-올을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 598.2; 실측치 598.2.


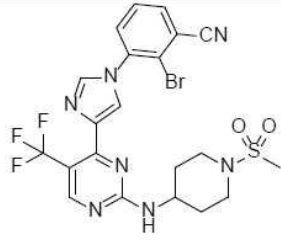
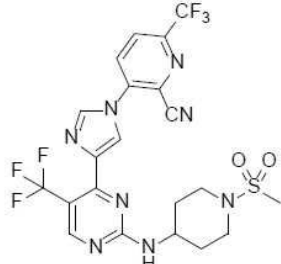

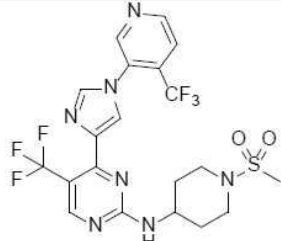
[0988] 표 2. 표 2에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 1에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
54	4-(1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 519.1
55	4-(1-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 501.2
56	2-플루오로-6-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 510.1

[0989]

57	4-플루오로-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 510.1
58	2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 526.1
59	4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아이소프탈로나이트릴		LCMS 실측치 517.1
60	4-(1-(2,3-다이클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 535.1
61	2-메틸-6-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 506.1

[0990]

62	2-클로로-3-메틸-6-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실험치 540.1
63	2-브로모-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실험치 570.1
64	3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)피콜리노나이트릴		LCMS 실험치 561.2
65	4-(1-(2-클로로-3-플루오로페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 519.1
66	<i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)-4-(1-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-		LCMS 실험치 536.1

[0991]

	일)피리미딘-2-아민		
67	3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아이소니코티노나이트릴		LCMS 실측치 493.1
68	2-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴		LCMS 실측치 578.2
69	3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤조나이트릴		LCMS 실측치 578.2

[0992]

[0993]

표 3. 표 3에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 39에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
70	4-(1-(6-메톡시-2-( (트라이플루오로메틸) )피리딘-3-일)-1 <i>H</i> - 이미다졸-4-일)- <i>N</i> - (1-( (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5-( (트라이플루오로메틸) )피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 566.2
71	2-메틸-4-((5-(4-(2- (1-( (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)아미노)-5-( (트라이플루오로메틸) )피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> - 이미다졸-1-일)-6-( (트라이플루오로메틸) )피리딘-2- 일)옥시)부탄-2-올		LCMS 실측치 638.3
72	4-(1-(6-(2-( (다이메틸아미노)에 톡시)-2-( (트라이플루오로메틸) )피리딘-3-일)-1 <i>H</i> - 이미다졸-4-일)- <i>N</i> - (1-( (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5-( (트라이플루오로메틸) )피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 623.3

[0994]

73	4-(1-(6-((1-(다이메틸아미노)프로판-2-일)옥시)-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 637.3
74	2-((5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)프로판나이트릴		LCMS 실측치 605.3
75	4-(1-(2-(다이플루오로메틸)-6-메톡시피리딘-3-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 548.1
76	6-(2-(에틸(메틸)아미노)에톡시)-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)피롤리노나이트릴		LCMS 실측치 594.3

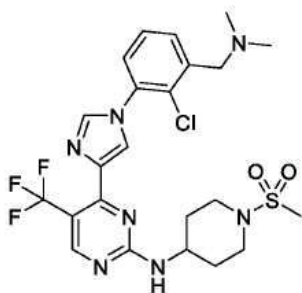
[0995]

[0996]

실시예

77.

4-(1-(2-클로로-3-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[0997]

[0998]

DCE(0.5ml)

중

2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-

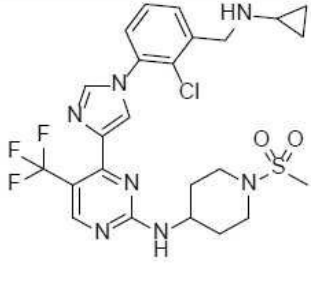



1-일)벤즈알데하이드(중간체 35, 0.020g, 0.038 mmol) 및 다이메틸아민(0.023ml, 0.045 mmol)의 실온 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.012g, 0.057 mmol)를 한번에 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 알데하이드의 완전 소비 및 목적으로 하는 생성물로의 전환을 나타내었다. 이 반응물을 1:1 아세트나이트릴:MeOH로 5ml까지 희석시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 558.2; 실측치 558.1.

[0999] 표 4. 표 4에서의 화합물들은 적절한 아민 출발 물질을 이용해서 실시예 77에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
78	4-(1-(2-클로로-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 613.2
79	4-(1-(2-클로로-3-(((4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 628.3
80	4-(1-(2-클로로-3-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 544.2

[1000]

81	4-(1-(2-클로로-3-((사이클로프로필아미노)메틸)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 570.2
82	1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-올		LCMS 실측치 586.2

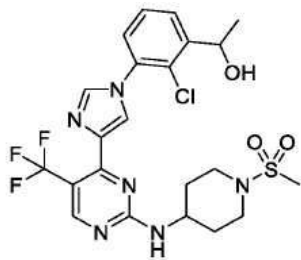
[1001]

[1002]

실시예

83.

1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)에탄-1-올



[1003]

[1004]

THF(0.5ml)

중

2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(중간체 35, 0.015g, 0.028 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(0.047ml, 0.142 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 10분 동안 실온에서 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 출발 물질의 완전 소비 및 목적하는 생성물로의 전환을 나타내었다. 이 반응물을 H<sub>2</sub>O(0.5ml)로 반응 중지시키고, 1:1 아세트나이트릴:MeOH로 5ml로 희석시키고, 이어서, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 545.1; 실측치 545.1.

[1005]

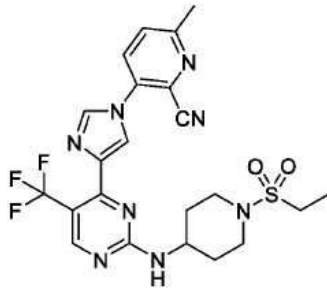
표 5. 표 5에서의 화합물들은 적절한 환원제를 이용해서 실시예 83에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
84	(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)메탄올		LCMS 실측치 531.1
85	1-(2-클로로-3-(4-(2-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)프로판-1-올		LCMS 실측치 559.1
86	(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)(사이클로프로필)메탄올		LCMS 실측치 571.1

[1006]

[1007]

실시예 87. 3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴



[1008]

[1009]

THF(0.450ml) 중 6-메틸-3-(4-(2-(피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴(중간체 31, 0.019g, 0.045 mmol)의 용액에 에탄설포닐 클로라이드(6.4μl, 0.068 mmol)를 첨가하고 나서, 트라이에틸아민(0.063ml, 0.450 mmol)을 적가하였다. 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 목적하는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 이 반응물을 1:1 아세트나이트릴:H<sub>2</sub>O로 5 ml로 희석시키고, 이어서, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 521.2; 실측치 521.1.

[1010]

표 6. 표 6에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 87에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
88	4-(1-(2-(다이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 584.2
89	3-(4-(2-((1-(에틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴		LCMS 실측치 507.1
90	3-(4-(2-((1-((1,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴		LCMS 실측치 587.3

[1011]

91	N-(1-(사이클로프로필설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)-4-(1-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 562.2
92	3-(4-(2-((1-(사이클로프로필설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조나이트릴		LCMS 실측치 586.3
93	5-(4-(2-((1-(에틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴		LCMS 실측치 521.1

[1012]

[1013]

표 7. 표 7에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 41에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
94	3-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-프로필피콜리노나이트릴		LCMS 실측치 535.3
95	4-(1-(6-에틸-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 564.2

[1014]

[1015]

실시예 96. 4-(1-(3-(2-아미노피리딘-4-일)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-

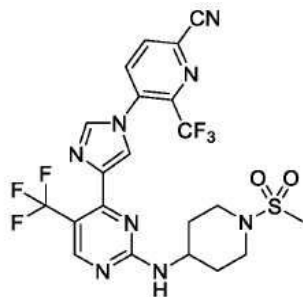
일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1016] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민(0.019g, 0.086 mmol), 탄산칼륨(0.018g, 0.129 mmol) 및 XPhos Pd G3(3.65mg, 4.31 μmol)을 함유하는 바이알에 다이옥산(0.180ml) 중 4-(1-(3-브로모-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 34, 0.025g, 0.043 mmol)의 용액에 이어서 물(0.036ml)을 첨가하였다. 헤드스페이스를 질소로 퍼지시키고, 이어서 바이알을 캐핑하고, 80℃까지 2시간 동안 가열하였다. 조질의 반응물을 실온까지 냉각시키고, SiliaMetS Thiol®의 패드를 통해 여과시키고, MeOH(1ml)로 헹구었다. 이어서, 이 용액을 1:1 아세트나이트릴:H<sub>2</sub>O로 5ml로 희석시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 593.2; 실측치 593.0.

[1017] 표 8. 표 8에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 96에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
97	4-(1-(2-클로로-3-(피리딘-3-일)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 578.2
98	4-(1-(6-(1-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-4-일)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 616.2

[1018] 실시예 99. 5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)피콜리노나이트릴



[1020] [1021] 4-(1-(6-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 26, 0.044g, 0.077 mmol), 사이안화아연(0.027g, 0.231 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐 (II) 다이클로로메탄 부가물(0.013g, 0.015 mmol)을 함유하는 바이알에 DMF(0.5ml)를 첨가하였다. 바이알을 질소로 퍼지시키고, 이어서 110℃까지 16시간 동안 가열하였다. 조질의 반응물을 실온까지 냉각시키고, SiliaMetS Thiol®의 패드를 통해 여과시키고, MeOH(1ml)로 헹구었다. 이어서, 이 용액을 1:1 아세트나이트릴:H<sub>2</sub>O로 5ml로 희석시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml

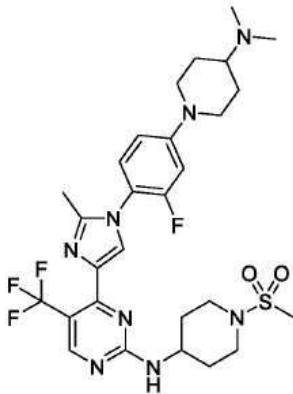
/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 561.1; 실측치 561.2.

[1022] 표 9. 표 9에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 99에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
100	6-(다이플루오로메틸)-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴		LCMS 실측치 543.2

[1023]

[1024] 실시예 101. 4-(1-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1025]

[1026] 톨루엔(0.27ml) 및 다이옥산(0.13ml) 중 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 41, 25mg, 0.040 mmol) 및 N,N-다이메틸피페리딘-4-아민(15.4mg, 0.120 mmol)의 혼합물에 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라뎀 (0):BINAP:나트륨 tert-부톡사이드(0.05:0.15:2 몰비)(13.3mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고, 이어서 밀봉된 바이알에서 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 잔사를 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴 /0.1% TFA 함유수의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 9.51 (s, 1H), 8.61 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 0.5H), 7.43 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 7H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.57 (m, 2H). LCMS: C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 625.3; 실측치 625.4.

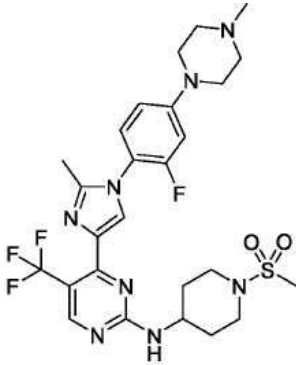
[1027] 실시예 102. 4-(1-(2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐) 피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1028]

[1029] 이 화합물은 C-N 커플링 반응 조건 하에(실시예 101에 기재된 동일한 절차) 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 4I)의 탈요오드화로부터의 주된 부산물이다. 이 화합물은 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세토나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{21}H_{23}F_4N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 499.2; 실측치 499.2.

[1030] 실시예 103. 4-(1-(2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

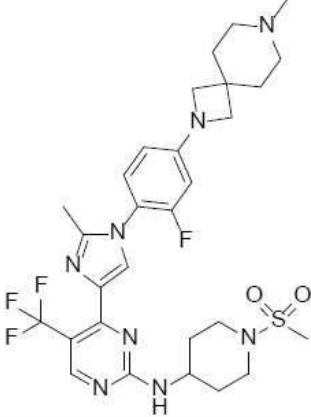

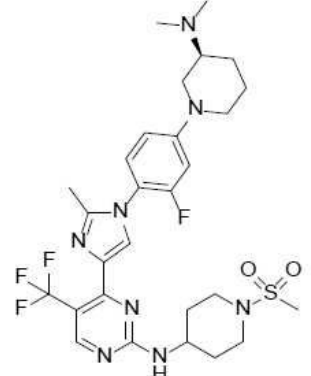


[1031]

[1032] 이 화합물은, 실시예 101에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 N,N-다이메틸피페리딘-4-아민 대신에 1-메틸피페라진을 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 4:6 회전이성질체) δ 10.31 (s, 1H), 8.65 (s, 0.4H), 8.60 (s, 0.6H), 8.02 (m, 1H), 7.98 (s, 0.6H), 7.82 (s, 4H), 7.63 - 7.45 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 3H), 3.53 (m, 6H), 3.13 (m, 4H), 2.89 (m, 6H), 2.30 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.58 (m, 2H). LCMS:  $C_{26}H_{33}F_4N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 597.2; 실측치 597.2.

[1033] 표 10. 표 10에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 101에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

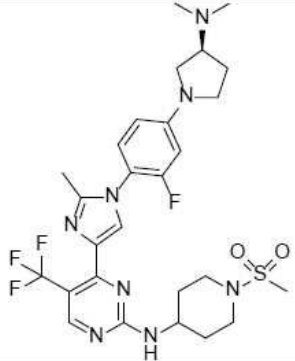
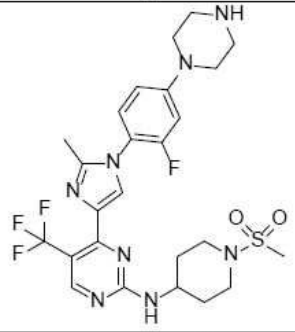

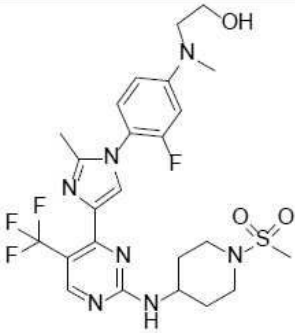


Ex.	명칭	구조	분석 데이터
104	4-(1-(2-플루오로-4-(7-메틸-2,7-다이아자스피로[3.5]노난-2-일)페닐)-2-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 637.3
105	4-(1-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 625.3
106	(S)-4-(1-(4-(3-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 625.3

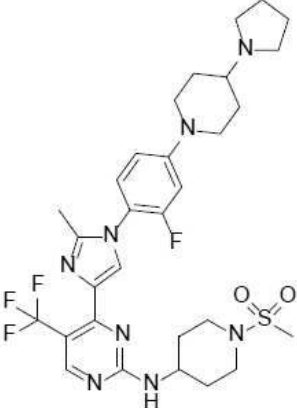
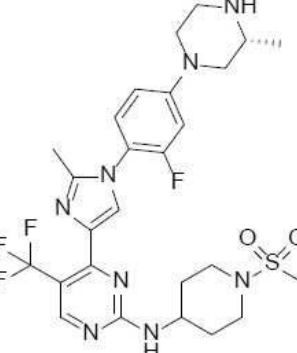
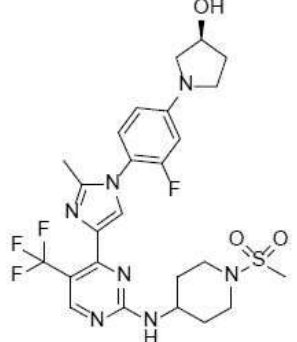
[1034]

<p>107</p>	<p>4-(1-(2-플루오로-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 611.2</p>
<p>108</p>	<p>4-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>이미다졸-1-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 611.2</p>
<p>109</p>	<p>(<i>R</i>)-4-(1-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 611.2</p>

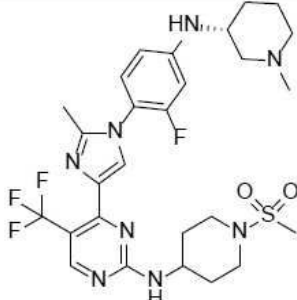
[1035]

<p>110</p>	<p>(S)-4-(1-(4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 611.2</p>
<p>111</p>	<p>4-(1-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 583.2</p>
<p>112</p>	<p>4-(1-(2-플루오로-4-(2-(메톡시에틸)아미노)페닐)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 572.2</p>
<p>113</p>	<p>2-((3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>이미다졸-1-일)페닐)(메틸)아미노)에탄-1-올</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 572.2</p>

[1036]

<p>114</p>	<p>4-(1-(2-플루오로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 651.3</p>
<p>115</p>	<p>(R)-4-(1-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 597.2</p>
<p>116</p>	<p>(S)-1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피롤리딘-3-올</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 584.2</p>

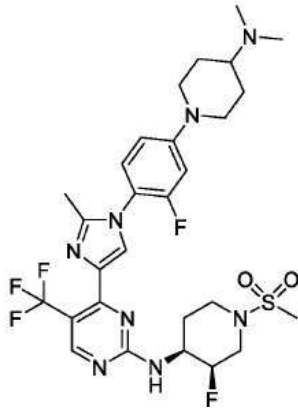
[1037]

<p>117</p>	<p>(R)-4-(1-(2-플루오로-4-((1-메틸피페리딘-3-일)아미노)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 611.3</p>
------------	---	---	--

[1038]

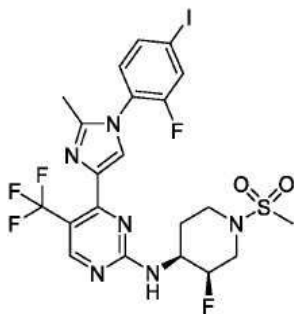
[1039]

실시예 118. 4-(1-(4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1040]

[1041] 단계 1: *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



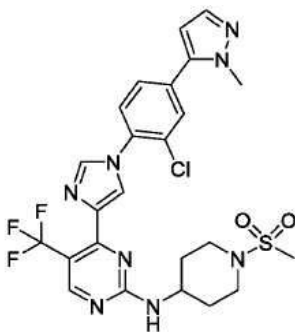
[1042]

[1043] 이 화합물은, 중간체 41에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38) 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 39)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{21}F_5IN_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 643.0$ ; 실측치 643.0.

[1044] 단계 2: 4-(1-(4-(4-(diethylamino)pyrrolidin-1-yl)-2-fluorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-4-yl)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1045] 이 화합물은, 실시예 101에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 41) 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(단계 1)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{28}H_{36}F_5N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 643.3$ ; 실측치 643.3.

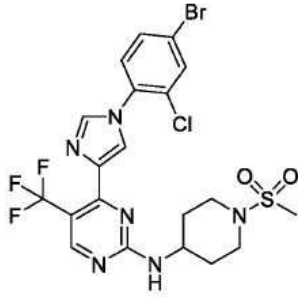
[1046] 실시예 119. 4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1047]

[1048] 단계 1: 4-(1-(4-브로모-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로

메틸)피리미딘-2-아민



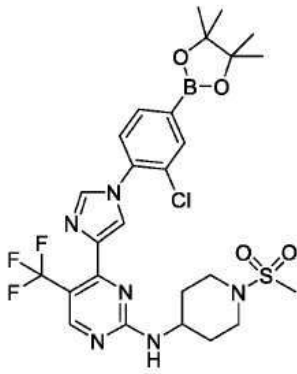
[1049]

[1050]

이 화합물은 출발 물질로서 2-클로로-1-플루오로-4-아이오도벤젠 대신에 2-클로로-1-플루오로-4-브로모벤젠을 사용해서, 중간체 42에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{20}BrClF_3N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 579.0; 실측치 579.0.

[1051]

단계 2: 4-(1-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1052]

[1053]

다이옥산(0.575ml) 중 4-(1-(4-브로모-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐) 피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(100mg, 0.172 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(52.6mg, 0.207 mmol) 및 아세트산칼륨(42.3mg, 0.431 mmol)의 혼합물에 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센] 팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가물(14.08mg, 0.017 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼지시키고, 밀봉시키고, 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 실온까지 냉각시켰다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상의 헥산/EtOAc(0 - 90%)의 구배로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{26}H_{32}BClF_3N_6O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 627.2; 실측치 627.2.

[1054]

단계 3: 4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1055]

물(0.04ml) 및 다이옥산(0.20ml) 중 4-(1-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민(15mg, 0.024 mmol), 5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(14.93mg, 0.072 mmol) 및 인산칼륨(15.24mg, 0.072 mmol)의 혼합물에 클로로(2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)(2.82mg, 3.59 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼지시키고, 밀봉하고, 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응물을 실온까지 냉각시켰다. 이 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 분취 HPLC(pH=2)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{24}H_{25}ClF_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 581.2; 실측치 581.2.

[1056]

표 11. 표 11에서의 화합물들은 최종 단계에서 스크리닝용의 적절한 할라이드를 이용해서 실시예 119에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

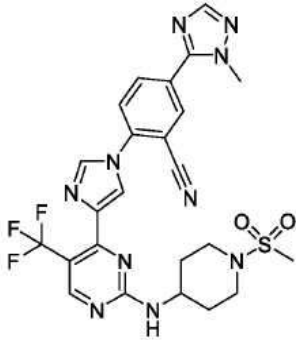
Ex.	명칭	구조	분석 데이터
120	4-(1-(2-클로로-4-(1,4-다이메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 596.2
121	4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 582.1
122	4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 582.1

[1057]

123	4-(1-(2-클로로-4-(1,4-다이메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 595.2
124	4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-5-일)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 581.2

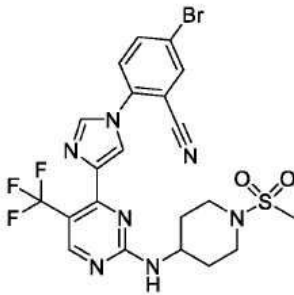
[1058]

[1059] 실시예 125. 5-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1060]

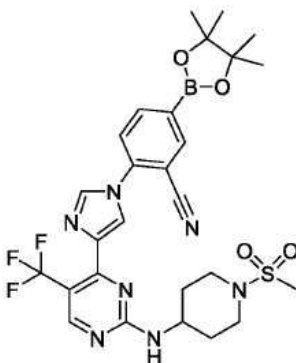
[1061] 단계 1: 5-브로모-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1062]

[1063] 아세트나이트릴(1.434ml) 중 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(112mg, 0.287 mmol)의 용액에 5-브로모-2-플루오로벤조나이트릴(57.4mg, 0.287 mmol) 및 탄산세슘(280mg, 0.861 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시키고, 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 570.0; 실측치 570.0.

[1064] 단계 2: 2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴



[1065]

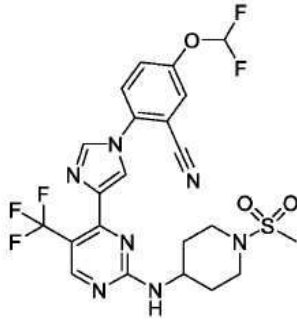
[1066] 이 화합물은 출발 물질로서 4-(1-(4-브로모-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 5-브로모-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴을 사용해서, 실시예 119, 단계 2에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. LCMS: C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 618.2; 실측치 618.2.

[1067] 단계 3: 5-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1068] 이 화합물은 스즈키 커플링 반응을 위하여 출발 물질로서 4-(1-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민 및 5-아이오도-1-메틸-1*H*-피라졸 대신에 2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴 및 5-브로모-1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸을 사용해서, 실시예 119에 기재된 절차에 따라서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{24}F_3N_{10}O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 573.2$ ; 실측치 573.2.

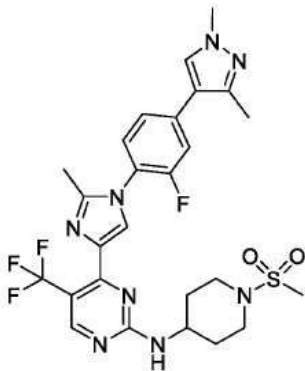
[1069] 실시예 126. 5-(다이플루오로메톡시)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1070]

[1071] THF(0.24ml) 중 2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조나이트릴(실시예 125, 단계 2, 14.8mg, 0.024 mmol)의 용액에 수산화나트륨(4.0M 수용액, 12.0 $\mu$ l) 및 과산화수소(수중 35%, 5 $\mu$ l)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 수산화칼륨(26.8mg, 0.479 mmol) 및 다이에틸 (브로모다이플루오로메틸)포스포네이트(8.50 $\mu$ l, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 더욱 교반하였다. 이어서, 이 반응물을 희석시키고, 여과시키고, 분취 HPLC(pH=2)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{22}H_{21}F_5N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 558.1$ ; 실측치 558.2.

[1072] 실시예 127. 4-(1-(4-(1,3-다이메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

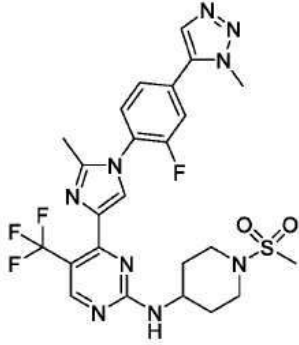


[1073]

[1074] 물(0.032ml) 및 다이옥산(0.16ml) 중 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(12mg, 0.019 mmol), 1,3-다이메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸(8.54mg, 0.038 mmol), 탄산나트륨(6.11mg, 0.058 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가물(3.5mg)의 혼합물을  $N_2$ 로 퍼지시키고, 이어서, 100 $^{\circ}C$ 에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시켰다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세토나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{26}H_{29}F_4N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 593.2$ ; 실측치 593.2.

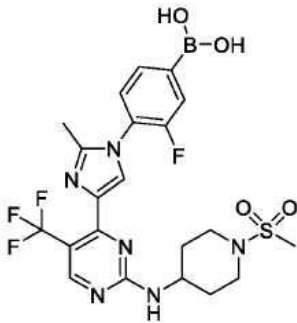
[1075] 실시예 128. 4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸-1*H*-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메

틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1076]

[1077] 단계 1: (3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)보론산



[1078]

[1079] 이 화합물은, 실시예 119, 단계 2에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-(4-브로모-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{24}BF_4N_6O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 543.3; 실측치 543.3.

[1080] 단계 2: 4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1081] 이 화합물은, 실시예 119, 단계 3에 기재된 절차에 따라서, 스즈키 커플링 반응을 위하여 출발 물질로서 4-(1-(2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸) 피리미딘-2-아민 및 5-아이오도-1-메틸-1H-피라졸 대신에 (3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)보론산 및 4-브로모-1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{26}F_4N_9O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 580.2; 실측치 580.2.

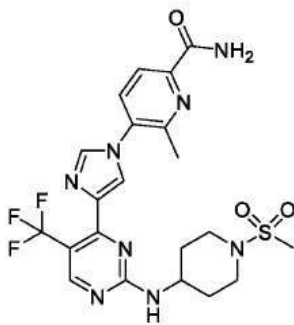
[1082] 표 12. 표 12에서의 화합물은, 최종 단계에서 스즈키 커플링에 대해서 적절한 헤테로아릴 할라이드를 이용해서, 실시예 128에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
129	4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 579.2

[1083]

[1084]

실시예 130. 6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아마이드



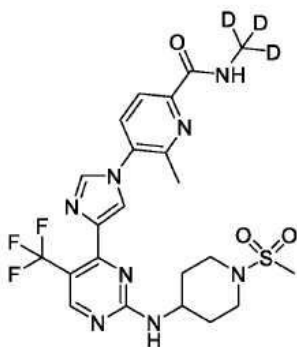
[1085]

[1086]

에탄올(200 $\mu$ l) 및 물(30 $\mu$ l) 중 6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴(실시예 33, 14mg, 0.028 mmol)의 용액에 하이드리도(다이메틸포스포노산-kP)[하이드로젠 비스(다이메틸포스포니토-kP)]백금(II)(0.3mg)을 첨가하였다. 이 혼합물을 100 $^{\circ}$ C에서 밀봉된 바이알에서 2시간 동안 환류시켰다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 525.2; 실측치 525.2.

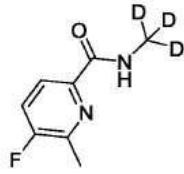
[1087]

실시예 131. 6-메틸-N-(메틸-d<sub>3</sub>)-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아마이드



[1088]

[1089] 단계 1: 5-플루오로-6-메틸-N-(메틸-d<sub>3</sub>)피콜린아마이드



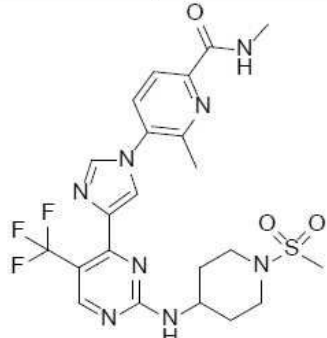
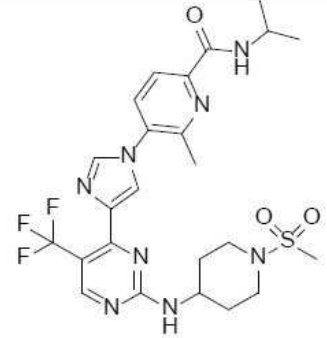
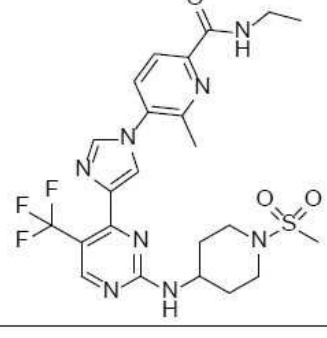
[1090]

[1091] DCM(0.5ml) 중 5-플루오로-6-메틸피콜린산(20mg, 0.129 mmol), 후니그 염기(90 $\mu$ l, 0.516 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(63.7mg, 0.168 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 이어서, 메탄-d<sub>3</sub>-아민 하이드로클로라이드(9.09mg, 0.129 mmol)를 첨가하고, 이 용액을 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 이 반응물을 물로 반응 중지시켰다. 유기층을 상분리를 이용해서 분리시키고, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>D<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 172.1; 실측치 172.1.

[1092] 단계 2: 6-메틸-N-(메틸-d<sub>3</sub>)-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜린아마이드

[1093] 무수 DMF(0.068ml) 중 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(8mg, 0.020 mmol), 5-플루오로-6-메틸-N-(메틸-d<sub>3</sub>)피콜린아마이드(3.51mg, 0.020 mmol) 및 탄산세슘(26.7 mg, 0.082 mmol)의 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 MeOH에 용해시키고, 여과시키고, 분취 HPLC(pH=2)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>D<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 542.2; 실측치 542.2.

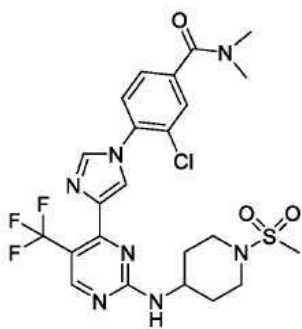
[1094] 표 13. 표 13에서의 화합물들은 단계 1에서의 아마이드 커플링용의 적절한 아민을 이용해서 실시예 131에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
132	<i>N,N</i> -다이메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)피콜린아마이드		LCMS [M+H]: 실측치 539.2
133	<i>N</i> -아이소프로필-6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)피콜린아마이드		LCMS [M+H]: 실측치 567.2
134	<i>N</i> -에틸-6-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)피콜린아마이드		LCMS [M+H]: 실측치 553.2

[1095]

[1096]

실시예 135. 3-클로로-*N,N*-다이메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*이미다졸-1-일)벤즈아마이드



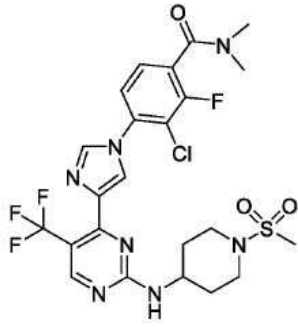
[1097]

[1098]

이 화합물은, 실시예 131에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 5-플루오로-6-메틸피콜린산 및 메탄-*d*<sub>3</sub>-아민 하이드로클로라이드 대신에 3-클로로-4-플루오로벤조산 및 다이메틸아민을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 572.2; 실측치 572.2.

[1099]

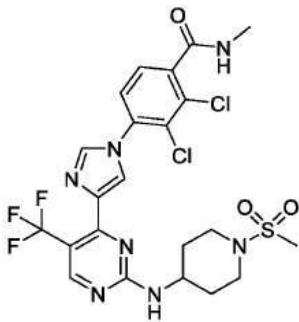
실시예 136. 3-클로로-2-플루오로-*N,N*-다이메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*이미다졸-1-일)벤즈아마이드



[1100]

[1101] 이 화합물은, 실시예 131에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 5-플루오로-6-메틸피콜린산 및 메탄- $d_3$ -아민 하이드로클로라이드 대신에 3-클로로-2,4-다이플루오로벤조산 및 다이메틸아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{23}H_{25}ClF_4N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 590.1; 실측치 590.1.

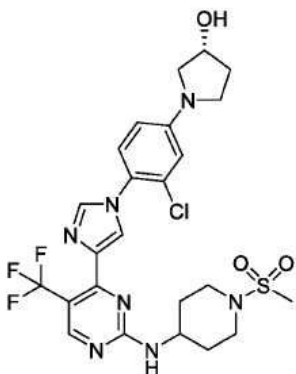
[1102] 실시예 137. 2,3-다이클로로-N-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈아마이드



[1103]

[1104] 이 화합물은, 실시예 131에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 5-플루오로-6-메틸피콜린산 및 메탄- $d_3$ -아민 하이드로클로라이드 대신에 2,3-다이클로로-4-다이플루오로벤조산 및 메틸아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{22}H_{23}Cl_2F_3N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 592.1; 실측치 592.1.

[1105] 실시예 138. (R)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피롤리딘-3-올



[1106]

[1107] 이 화합물은, 실시예 101에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 41) 대신에 4-(1-(2-클로로-4-아이오도페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 42)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{28}ClF_3N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 586.2; 실측치 586.2.

[1108] 표 14. 표 14에서의 화합물들은 출발 물질로서 적절한 아민을 이용해서 실시예 138에 제시된 합성 프로토콜에

따라서 제조하였다.

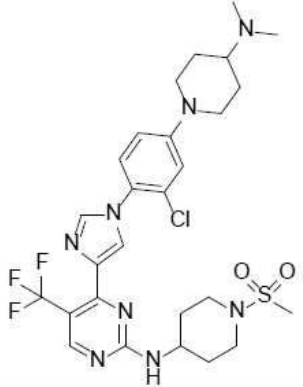
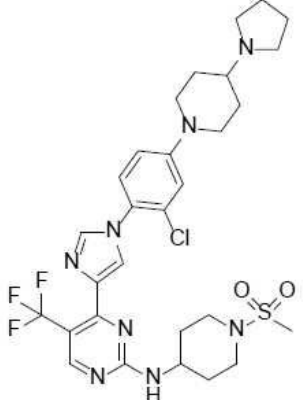
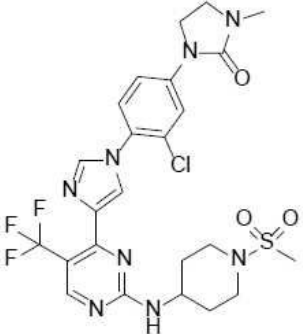
Ex.	명칭	구조	분석 데이터
139	(S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피롤리딘-3-올		LCMS [M+H]: 실측치 586.2
140	(S)-4-(1-(2-클로로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 599.2
141	(R)-4-(1-(2-클로로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 599.2

[1109]

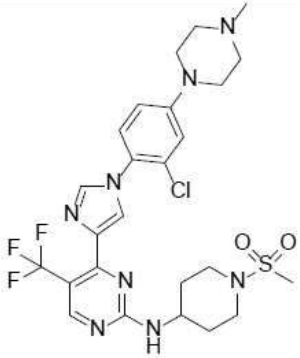
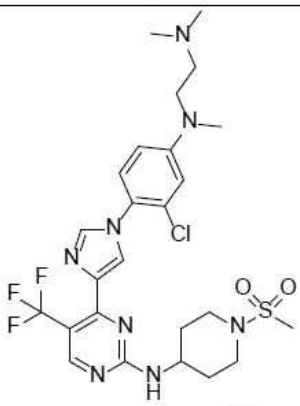
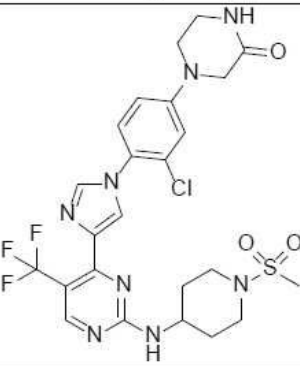
<p>142</p>	<p>4-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)-1-메틸피페라진-2-온</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 613.2</p>
<p>143</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-(3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 613.2</p>
<p>144</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-(2-(2-메톡시에틸)아미노)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 574.2</p>

[1110]



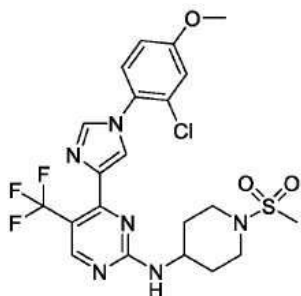
<p>145</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-(4-(다이메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 627.2</p>
<p>146</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 653.2</p>
<p>147</p>	<p>1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)페닐)-3-메틸이미다졸리딘-2-온</p>		<p>LCMS [M+H]: 실측치 599.2</p>

[1111]

148	4-(1-(2-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 599.2
149	<i>N</i> -(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)페닐)- <i>N</i> 1, <i>N</i> 2, <i>N</i> 2-트라이메틸에탄-1,2-다이아민		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 601.2
150	4-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)페닐)피페라진-2-온		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 599.2

[1112]

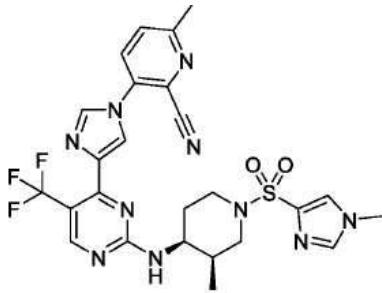
[1113] 실시예 151. 4-(1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1114]

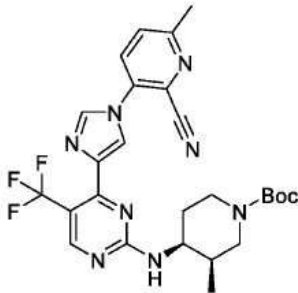
[1115] 톨루엔(0.120ml) 중 4-(1-(2-클로로-4-아이오도페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(15mg, 0.024 mmol), 탄산세슘(11.70mg, 0.036 mmol), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린(0.566mg, 2.393 μmol) 및 구리(I) iodide (0.228mg, 1.197 μmol)의 혼합물에 메탄올(7.67mg, 0.239 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고, 이어서 밀봉시키고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 완료 후, 반응물을 실온까지 냉각시켰다. 이 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 531.1; 실측치 531.1.

[1116] 실시예 152. 6-메틸-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[1117]

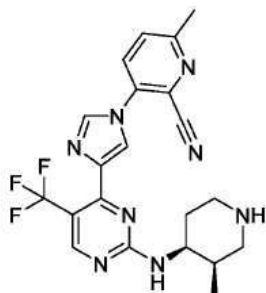
[1118] 단계 1: *tert*-부틸 (3R,4S)-4-((4-(1-(2-시아노-6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[1119]

[1120] 아세트나이트릴(5.28ml) 중 *tert*-부틸 (3R,4S)-4-((4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(중간체 24, 0.225g, 0.528 mmol)의 용액에 3-플루오로-6-메틸피콜리노나이트릴(0.086g, 0.633 mmol) 및 탄산세슘(0.516g, 1.583 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응물을 아세트나이트릴로 희석시키고, 셀라이트의 짧은 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 잔사를 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 543.2; 실측치 543.2.

[1121] 단계 2: 6-메틸-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[1122]

[1123] THF(5.0ml) 중 *tert*-부틸 (3R,4S)-4-((4-(1-(2-시아노-6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트(단계 1에서의 잔사)의 용액에 HCl(다이옥산 중 4M, 0.40ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 물(15ml)로 희석시키고, 이어서, Et<sub>2</sub>O로 3회 세척하였다. 수상을 분리시키고 pH = 6-7이 될 때까지 수산화나트륨 펠렛의 첨가에 의해 중화시켰다. 이어서, 중화된 수성층을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 잔사를 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 443.2; 실측치 443.2.

[1124] 단계 3: 6-메틸-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트

라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴

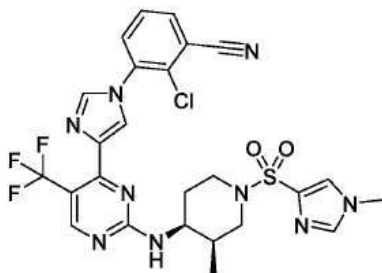
[1125] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.20ml) 중 6-메틸-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴 하이드로클로라이드(10mg, 0.021 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(15μl) 및 1-메틸-1H-이미다졸-4-설포닐 클로라이드(4.5mg, 0.025 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응물을 농축시키고, MeOH로 희석시키고, 이것을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 587.2; 실측치 587.2.

[1126] 표 15. 표 15에서의 화합물들은 단계 3에서 적절한 설포닐을 이용해서 실시예 152에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
153	3-(4-(2-(((3R,4S)-1-((2-아미노피리미딘-5-일)설포닐)-3-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-6-메틸피콜리노나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 600.2
154	6-메틸-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 587.2

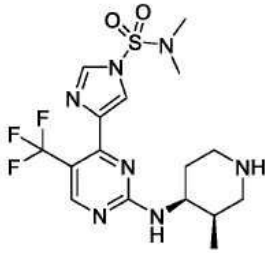
[1127]

[1128] 실시예 155. 2-클로로-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1129]

[1130] 단계 1: N,N-다이메틸-4-(2-(((3R,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-설포닐아마이드



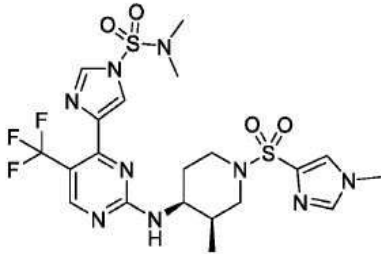
[1131]

[1132]

이 화합물은, 중간체 23 절차에 기재된 스즈키 커플링 생성물인 tert-부틸 (3R,4S)-4-((4-(1-(N,N-다이메틸설포닐)-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메틸피페리딘-1-카복실레이트의 Boc 탈보호(실시에 152, 단계 2에 기재된 절차에 따라)로부터 제조하였다. LCMS: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 434.2; 실측치 434.2.

[1133]

단계 2: N,N-다이메틸-4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-설포나마이드



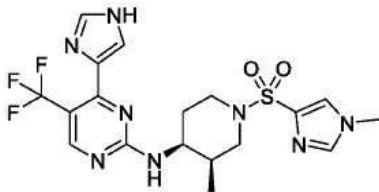
[1134]

[1135]

DCM(2.1ml) 중 N,N-다이메틸-4-(2-(((3R,4S)-3-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-설포나마이드(180mg, 0.415 mmol)의 용액에 1-메틸-1H-이미다졸-4-설포닐 클로라이드(75mg, 0.415 mmol) 및 트라이에틸아민(180μl, 1.25 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응물을 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N,N-다이메틸-4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-설포나마이드를 제공하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 578.2; 실측치 578.3.

[1136]

단계 3: 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1137]

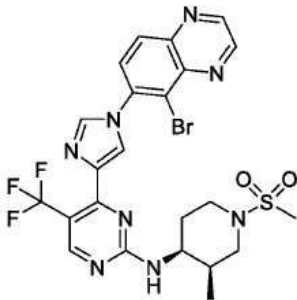
[1138]

교반바를 구비한 바이알에서, N,N-다이메틸-4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-설포나마이드(200mg)를 EtOH(2ml)에 용해시켰다. 이 혼합물에 실온에서 진한 HCl(0.2ml)을 첨가하고, 이어서, 이 용액을 70°C에서 2시간 동안 가열하였다. 완료 후, 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 이어서, 물(15ml)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 Et<sub>2</sub>O로 세척하였다. 수성상을 NaOH(고체)에 의해 중화시키고 pH 6 내지 7로 조절하였다. 수성층 중의 생성물을 DCM/MeOH(10/1비)로 3회 추출하였다. 여과액을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 제공하였다. LCMS: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 471.1; 실측치 471.1.

[1139] 단계 4: 2-클로로-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴

[1140] DCM(0.21ml) 중 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(10mg, 0.021 mmol) 및 트라이에틸아민(14.81 $\mu$ l, 0.106 mmol)의 혼합물에 2-클로로-3-플루오로벤조나이트릴(3.31mg, 0.021 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 반응물을 농축시키고, MeOH로 희석시키고, 이것을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 606.1; 실측치 606.1.

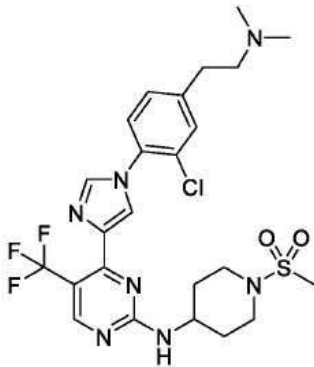
[1141] 실시예 156. 4-(1-(5-브로모퀴녹살린-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1142]

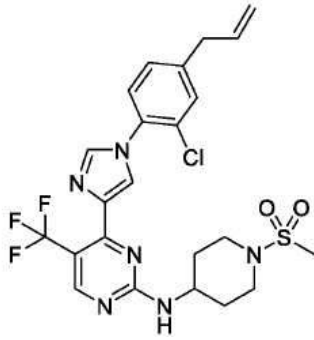
[1143] 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 22, 12mg, 0.030 mmol), 5-브로모-6-플루오로퀴녹살린 (20.2mg, 0.089 mmol) 및 탄산세슘(48.3mg, 0.148 mmol)의 혼합물에 DMF(0.15ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 110°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 이어서, 여과시켰다. 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 611.1; 실측치 611.1.

[1144] 실시예 157. 4-(1-(2-클로로-4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1145]

[1146] 단계 1: 4-(1-(4-알릴-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



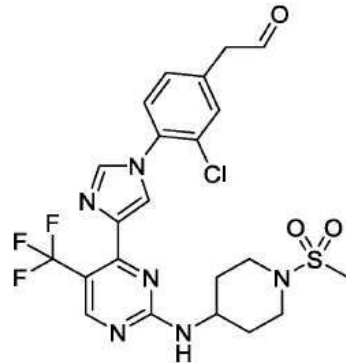
[1147]

[1148]

물(0.57ml) 및 다이옥산(2.85ml) 중 4-(1-(2-클로로-4-아이오도페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 42, 250mg, 0.40 mmol), 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란(335mg, 2.0 mmol), cesium fluoride (182mg, 1.2 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센] 팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가물(32.6mg, 0.04 mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼지시키고, 이어서 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석시키고, 이어서, H<sub>2</sub>O 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 잔사를 제공하였으며, 이것을 실리카겔 칼럼 상의 헥산/EtOAc(0 내지 80%)의 구배로 용리시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 541.1; 실측치 541.1.

[1149]

단계 2: 2-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아세트알데하이드



[1150]

[1151]

바이알에 THF(2.85ml) 및 물(0.570ml) 중 과요오드산나트륨(427mg, 1.994 mmol), 오스뮴산칼륨 이수화물(7.35mg, 0.020 mmol) 및 4-(1-(4-알릴-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(단계 1로부터)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 물로 희석시키고, DCM으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 농축시키고, 잔사를 실리카겔 상에서의 DCM/MeOH(0 내지 15%)의 구배를 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 543.2; 실측치 543.2.

[1152]

단계 3: 4-(1-(2-클로로-4-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1153]

DCM(0.160ml) 중 2-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아세트알데하이드(13mg, 0.024 mmol), 다이메틸아민(35.9μl, 0.072 mmol, THF 중 2.0M) 및 아세트산(2.74μl, 0.048 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(10.15mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 더욱 교반하였다. 이 반응물을 농축시켰다. 이어서, 잔사를 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LC-MS C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S

(M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 572.2; 실측치 572.2.

[1154]

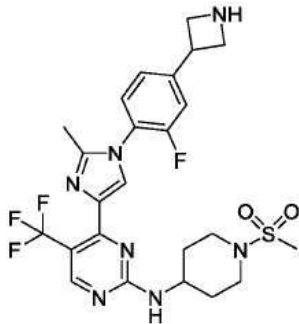
**표 16.** 표 16에서의 화합물들은 최종 단계에서 환원성 아민화용의 적절한 아민을 이용해서 실시예 157에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
158	4-(1-(4-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 584.2
159	4-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페네틸)-1-메틸피페라진-2-온		LCMS [M+H]: 실측치 641.2

[1155]

[1156]

**실시예 160.** 4-(1-(4-(아제티딘-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



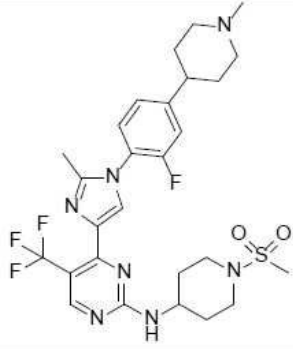
[1157]

[1158]

아연 분말(3.15mg, 0.048 mmol), 1,2-다이브로모에탄(0.277μl, 3.21 μmol) 및 TMSCl(0.408μl, 3.21 μmol)의 혼합물에 THF(0.161ml)를 첨가하였다. 이 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하고, 이어서, 밀봉된 바이알에서 60°C에서 교반하였다. 15분 후에, 이 혼합물에 N,N-다이메틸아세트아마이드(0.16ml) 중 tert-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트(9.10mg, 0.032 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 추가로 15분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 이 반응물을 실온까지 냉각시킨 후, 이 혼합물에 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(20.07mg, 0.032 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스피노) 페로센]다이클로로팔라듐(II)(1:1)(1.312mg, 1.607 μmol) 및 CuI(0.306mg, 1.607 μmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼지시키고, 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 이어서, 잔사를 DCM(0.20ml)에 용해시키고, 트라이플루오로아세트산(0.40ml)으로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, MeOH로 희석시키고, 이어서, 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 554.2; 실측치 554.2.

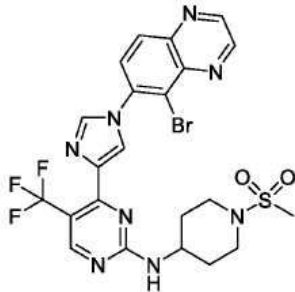


[1159] 표 17. 표 17에서의 화합물은 최종 단계에서 커플링 반응을 위한 적절한 알킬 아이오다이드를 이용해서 실시예 160에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
161	4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 596.2

[1160]


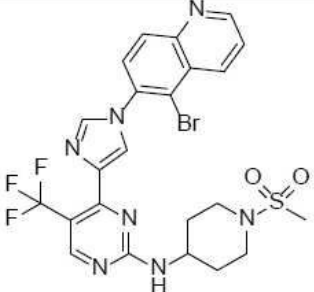
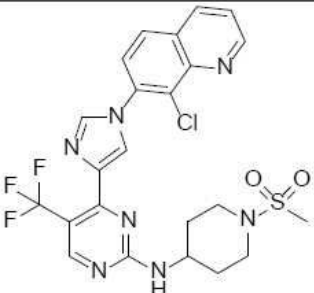
[1161] 실시예 162. 4-(1-(5-브로모퀴놀옥살린-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1162]

[1163] 무수 DMF(0.068ml) 중 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 8mg, 0.020 mmol), 5-브로모-6-플루오로퀴놀옥살린(6.98mg, 0.031 mmol) 및 탄산세슘(26.7mg, 0.082 mmol)의 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 이어서, MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 597.1; 실측치 597.1.

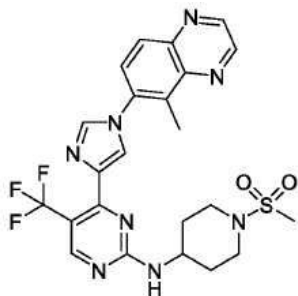
[1164] 표 18. 표 18에서의 화합물들은 S<sub>N</sub>Ar 반응을 위하여 적절한 헤테로아릴 할라이드를 이용해서 실시예 162에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
163	4-(1-(8-브로모퀴놀린-7-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 596.1
164	4-(1-(5-브로모퀴놀린-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 596.1
165	4-(1-(8-클로로퀴놀린-7-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 552.1

[1165]

[1166]

실시예 166. 4-(1-(5-메틸퀴놀살린-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



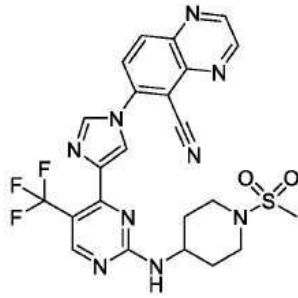
[1167]

[1168]

물(0.05ml) 및 다이옥산(0.25ml) 중 4-(1-(5-브로모퀴놀살린-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (중간체 162, 28mg, 0.046 mmol), 2,4,6-트라이메틸-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리난(23.15mg, 0.184 mmol), 탄산칼륨(15.93mg, 0.115 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가물(7.53mg, 9.22 μmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼지시키고, 이어서, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시켰다. 냉각 후, 이 반응 혼합물을 이어서, MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 533.2; 실측치 533.2.

[1169]

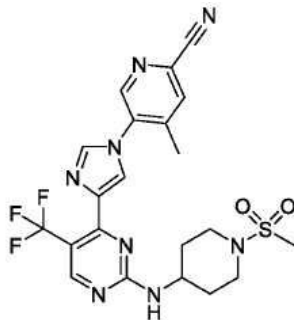
실시예 167. 6-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)퀴놀살린-5-카보나이트릴



[1170]

[1171] 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 15 mg, 0.038 mmol), 5-브로모-6-플루오로퀴놀옥살린(13.1mg, 0.058 mmol) 및 탄산세슘(37.6mg, 0.115 mmol)의 혼합물에 DMF(0.4ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 이 반응물을 실온까지 냉각시키고 여과시켜 불용물을 제거하였다. 여과액에 사이안화아연(4.5mg, 0.038 mmol)을 첨가하고, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(9mg, 7.68 μmol). 이 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하고, 밀봉된 바이알에서 120℃에서 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 544.2; 실측치 544.2.

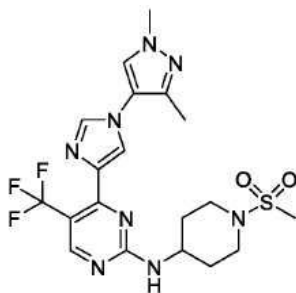
[1172] 실시예 168. 4-메틸-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[1173]

[1174] 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 15 mg, 0.038 mmol), 5-클로로-4-메틸피콜리노나이트릴(17.59mg, 0.115 mmol) 및 탄산세슘(62.6mg, 0.192 mmol)의 혼합물에 DMF(0.128ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 조질의 용액을 실온까지 냉각 후 MeCN 및 MeOH으로 희석시켰다. 희석된 용액을 여과시키고, 분취 HPLC(pH=2)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 507.2; 실측치 507.3.

[1175] 실시예 169. 4-(1-(1,3-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

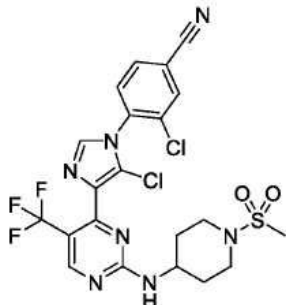


[1176]

[1177] 바이알에서 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(15 mg, 0.038 mmol), 4-아이오도-1,3-다이메틸-1H-피라졸(25.6mg, 0.115 mmol), 탄산세슘(37.6mg, 0.115 mmol), 산화구리(I)(0.550mg, 3.84 μmol) 및 살리실알독심(1.054mg, 7.68 μmol)의 혼합물에 DMF(0.20ml)를 첨가하였다. 이

혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시켰다. 이어서, 밀봉된 바이알을 150℃에서 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 MeOH 및 MeCN으로 희석시키고, 여과시켰다. 여과액을 분취 HPLC(pH=2)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 485.2; 실측치 485.2.

[1178] 실시예 170. 3-클로로-4-(5-클로로-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1179] 교반바를 구비한 바이알에서, 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴(실시예 1, 16mg, 0.030 mmol) 및 N-클로로석신이미드(8.1mg, 0.060 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 얻어진 물질을 메탄올에 용해시키고, 분취-

[1180] LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (s, 0.33H), 8.65 (s, 0.67H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 0.67H), 8.18 (s, 0.33H), 8.15-8.05 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 0.67H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 0.33H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 5H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.64-1.49 (m, 2H). LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 560.1; 실측치 560.1.

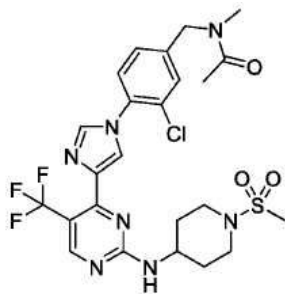
[1181] 표 19. 표 19에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 1에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
171	3-클로로-4-(4-(5-클로로-2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 492.1
172	3-클로로-4-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-메틸-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 540.1
173	3-클로로-4-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 544.2

[1182]

[1183]

실시예 174. *N*-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*이미다졸-1-일)벤질)-*N*-메틸아세트아마이드



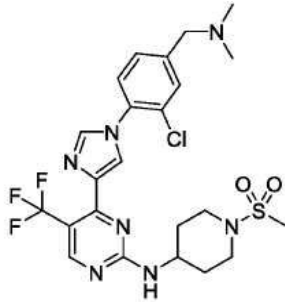
[1184]

[1185]

교반바를 구비한 바이알에서, 4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 3, 10mg, 0.018 mmol), 아세트산(0.50ml, 8.7 mmol), 및 트라이에틸아민(1.50ml, 10.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 얻어진 물질을 메탄올에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 586.2; 실측치 586.1.

[1186]

실시예 175. 4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



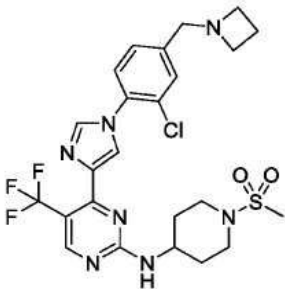
[1187]

[1188]

교반바를 구비한 바이알에서, 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(실시예 3에서의 단계 1, 140mg, 0.260 mmol), 다이메틸아민(THF 중 2M, 1.3ml, 2.6 mmol), 아세트산(0.10ml, 1.7 mmol), 트라이에틸아민(0.10ml, 0.72 mmol), MeOH(10ml) 및 THF(10ml)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 실온까지 냉각시킨 후, 얻어진 혼합물에 NaCNBH<sub>3</sub>(200mg, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 60°C에서 30분 동안. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 10.1 (brs, 1H), 8.66 (s, 0.5H), 8.60 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 0.5H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.85-7.73 (m, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.09-3.91 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 5H), 2.78 (s, 6H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H). LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 558.2; 실측치 558.3.

[1189]

실시예 176. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



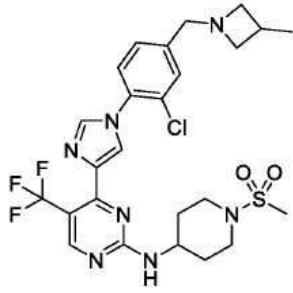
[1190]

[1191]

이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민(THF 중 2M) 대신에 아제티딘 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 10.4 (brs, 1H), 8.65 (s, 0.5H), 8.59 (s, 0.5H), 8.20 (s, 0.5H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 7.96-7.82 (m, 2H), 7.82-7.71 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.19-3.92 (m, 5H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.94-2.80 (m, 5H), 2.47-2.27 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H). LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 570.2; 실측치 570.2.

[1192]

실시예 177. 4-(1-(2-클로로-4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



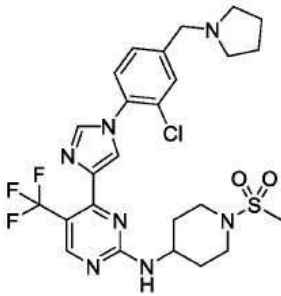
[1193]

[1194]

이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민(THF 중 2M) 대신에 3-메틸아제티딘 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (TFA염, 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 4:6 회전이성질체)  $\delta$  10.1 (brs, 1H), 8.66 (s, 0.4H), 8.59 (s, 0.6H), 8.19 (s, 0.6H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 0.4H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.83-7.72 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 4.48 (d,  $J = 5.9$  Hz, 0.8H), 4.43 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1.2H), 4.23-4.14 (m, 0.8H), 4.12-3.92 (m, 2.2H), 3.84 (dd,  $J = 9.1, 9.1$  Hz, 1.2H), 3.77-3.68 (m, 0.8H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 6H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.24 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1.2H), 1.18 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1.8H). LCMS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치:  $m/z = 584.2$ ; 실측치 584.2.

[1195]

실시예 178. 4-(1-(2-클로로-4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



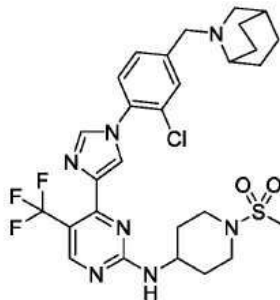
[1196]

[1197]

이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민(THF 중 2M) 대신에 피롤리딘을 사용해서 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (TFA염, 500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 1:1 회전이성질체)  $\delta$  9.92 (brs, 1H), 8.66 (s, 0.5H), 8.60 (s, 0.5H), 8.19 (s, 0.5H), 8.14-8.06 (m, 1H), 8.00 (s, 0.5H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 4.53-4.38 (m, 2H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 5H), 2.12-2.00 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H). LCMS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$  (M+H) $^+$ 에 대한 계산치:  $m/z = 584.2$ ; 실측치 584.2.

[1198]

실시예 179. 4-(1-(4-((2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



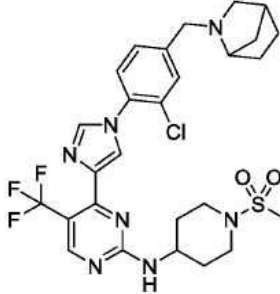
[1199]

[1200]

이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민(THF 중 2M) 대신에 2-아자바이

사이클로[2.2.2]옥탄을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{28}H_{34}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 624.2; 실측치 624.2.

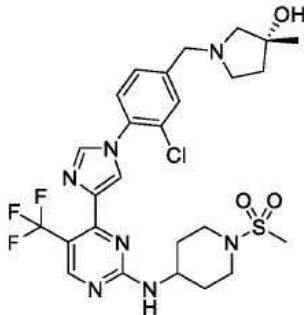
[1201] 실시예 180. 4-(1-(4-((2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1202] .

[1203] 이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민(THF 중 2M) 대신에 2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{27}H_{32}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 610.2; 실측치 610.2.

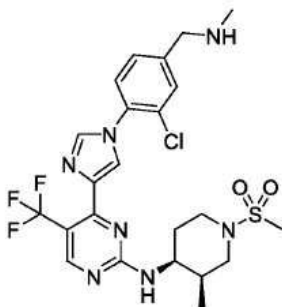
[1204] 실시예 181. (R)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올



[1205] .

[1206] 이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민(THF 중 2M) 대신에 (R)-3-메틸피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 6:4 회전이성질체) δ 10.4 (brs, 0.6H), 10.3 (brs, 0.4H), 8.66 (s, 0.4H), 8.60 (s, 0.6H), 8.20 (s, 0.6H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 0.4H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.84-7.73 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 5.34 (brs, 1H), 4.58-4.35 (m, 2H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.65-3.06 (m, 6H), 2.96-2.80 (m, 5H), 2.17-1.81 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 3H). LCMS:  $C_{26}H_{32}ClF_3N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 614.2; 실측치 614.2.

[1207] 실시예 182. 4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



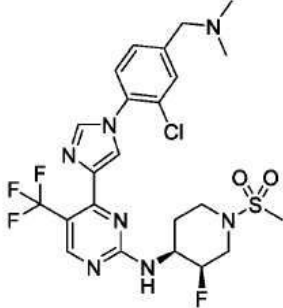
[1208] .

[1209] 이 화합물은, 실시예 3에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-



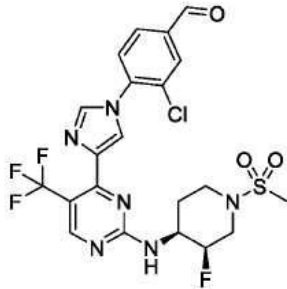
(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2) 대신에 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 22)을 사용하여 제조하였다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 558.2; 실측치 558.1.

[1210] 실시예 183. 4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1211] .

[1212] 단계 1: 3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드



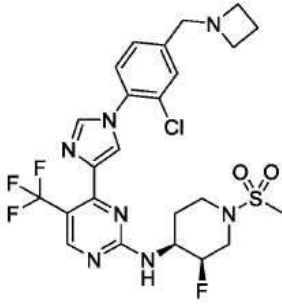
[1213] .

[1214] 이 화합물은, 실시예 3에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2) 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용하여 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 547.1; 실측치 547.1.

[1215] 단계 2: 4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1216] 이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-(4-(2-(((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(실시예 3 중 단계 1) 대신에 3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드를 사용하여 제조하였다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 576.2; 실측치 576.1.

[1217] 실시예 184. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



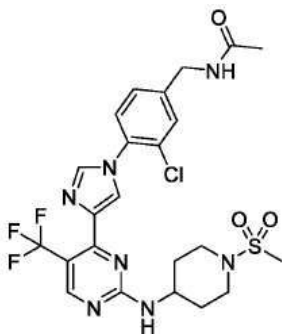
[1218]

[1219]

이 화합물은, 실시예 183에 기재된 절차에 따라서, 단계 2에 대해서 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 아세트아미드 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{27}ClF_4N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 588.2; 실측치 588.2.

[1220]

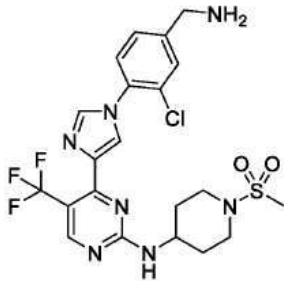
실시예 185. *N*-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤질)아세트아마이드



[1221]

[1222]

단계 1: 4-(1-(4-(아미노메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1223]

[1224]

이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 암모니아(다이옥산 중 0.4M)를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{24}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 530.1; 실측치 530.1.

[1225]

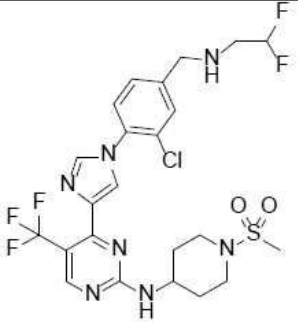
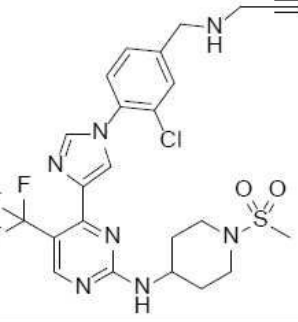
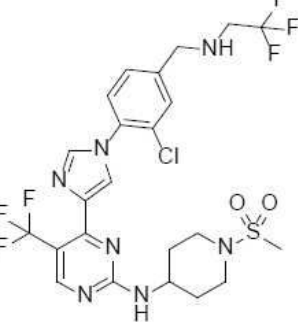
단계 2: *N*-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤질)아세트아마이드

[1226]


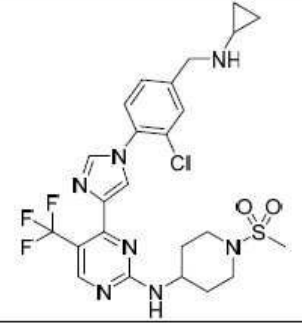
이 화합물은, 실시예 174에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 3) 대신에 4-(1-(4-(아미노메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(단계 1)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{23}H_{26}ClF_3N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 572.1; 실측치 572.1.

[1227]

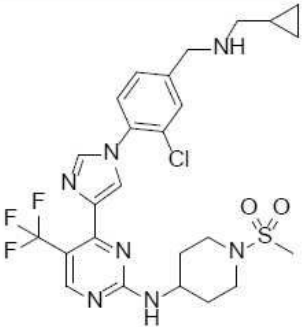
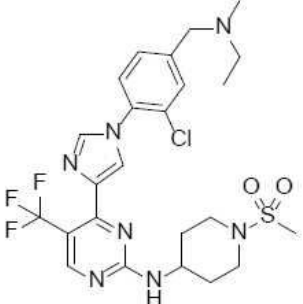
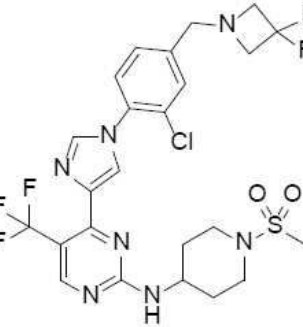
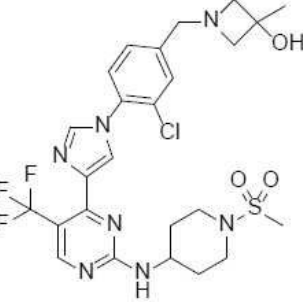
표 20. 표 20에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 175에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
186	4-(1-(2-클로로-4- (((2,2- 다이플루오로에틸)아미 노)메틸)페닐)-1H- 이미다졸-4-일)-N-(1- (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)-5- (트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 594.2
187	2-((3-클로로-4-(4-(2- (1- (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)아미노)-5- (트라이플루오로메틸) 피리미딘-4-일)-1H- 이미다졸-1- 일)벤질)아미노)아세토 나이트릴		LCMS 실측치 569.2
188	4-(1-(2-클로로-4- (((2,2,2- 트라이플루오로에틸)아 미노)메틸)페닐)-1H- 이미다졸-4-일)-N-(1- (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)-5- (트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 612.2

[1228]

<p>189</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실험치 558.3</p> <p><sup>1</sup>H NMR (TFA 용, 500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.87 (brs, 2H), 8.70-8.55 (m, 1H), 8.18 (s, 0.5H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.09-3.90 (m, 1H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.08-2.77 (m, 7H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.22 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)</p>
<p>190</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((사이클로프로필아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실험치 570.3</p>

[1229]

<p>191</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4- (((사이클로프로필메틸) )아미노)메틸)페닐)- 1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>- (1-( (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)-5-( (트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 584.3</p>
<p>192</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4- ((에틸(메틸)아미노)메 틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸- 4-일)-<i>N</i>-(1-( (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)-5-( (트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 572.2</p>
<p>193</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4- ((3,3- 다이플루오로아제티딘- 1-일)메틸)페닐)-1<i>H</i>- 이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-( (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)-5-( (트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 606.2</p>
<p>194</p>	<p>1-(3-클로로-4-(4-(2- ((1-( (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)아미노)-5-( (트라이플루오로메틸) 피리미딘-4-일)-1<i>H</i>- 이미다졸-1-일)벤질)- 3-메틸아제티딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 600.2</p>

[1230]

<p>195</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 600.2</p>
<p>196</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((3-플루오로-3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 602.1</p>
<p>197</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((3-플루오로아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 588.1</p>
<p>198</p>	<p>1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-카보나이트릴</p>		<p>LCMS 실측치 595.2</p>

[1231]

199	1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-올		LCMS 실측치 586.1
200	4-(1-(2-클로로-4-((3,3-다이메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 598.2
201	(1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-2-메틸아제티딘-2-일)메탄올		LCMS 실측치 614.1
202	2-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올		LCMS 실측치 626.2

[1232]

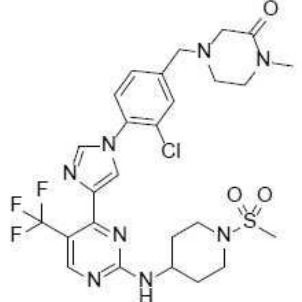
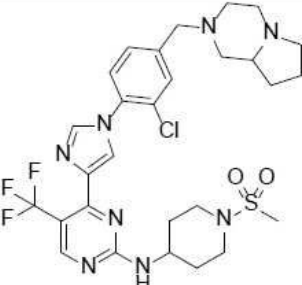
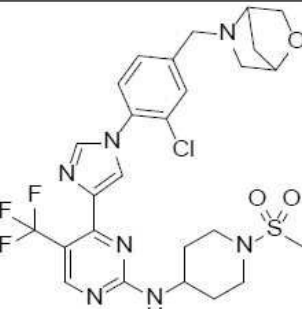
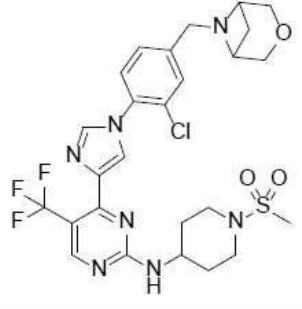
203	2-(1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-일)프로판-2-올		LCMS 실측치 628.2
204	(S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올		LCMS 실측치 614.1
205	(R)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)피롤리딘-3-올		LCMS 실측치 600.2
206	(S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)피롤리딘-3-올		LCMS 실측치 600.2

[1233]

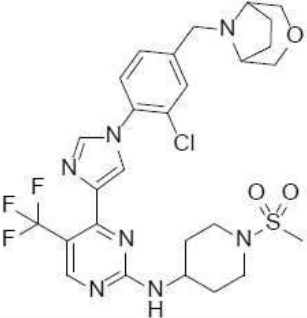
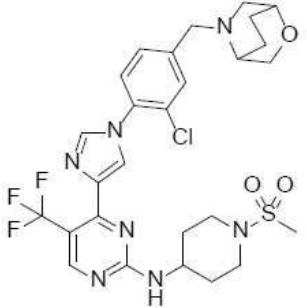
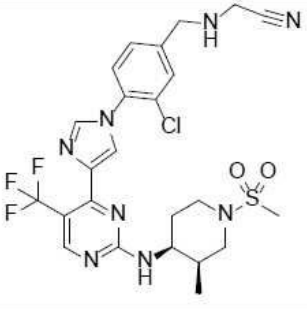
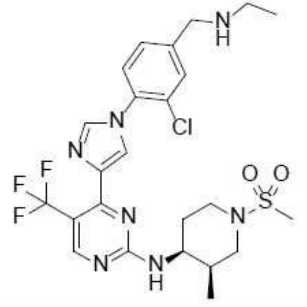


207	<p>(R)-4-(1-(2-클로로-4-((3-메톡시피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 614.2</p>
208	<p>4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 598.4</p>
209	<p>4-(1-(2-클로로-4-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 613.4</p>
210	<p>4-(1-(2-클로로-4-(몰폴리노메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 600.3</p>

[1234]

<p>211</p>	<p>4-(3-클로로-4-(4-(2- ((1- (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)아미노)-5- (트라이플루오로메틸) 피리미딘-4-일)-1H- 이미다졸-1-일)벤질)- 1-메틸피페라진-2-온</p>		<p>LCMS 실험치 627.2</p>
<p>212</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4- ((헥사하이드로피롤로[ 1,2-a]피라진-2(1H)- 일)메틸)페닐)-1H- 이미다졸-4-일)-N-(1- (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)-5- (트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실험치 639.2</p>
<p>213</p>	<p>4-(1-(4-((2-옥사-5- 아자바이사이클로[2.2. 1]헵탄-5-일)메틸)-2- 클로로페닐)-1H- 이미다졸-4-일)-N-(1- (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)-5- (트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실험치 612.2</p>
<p>214</p>	<p>4-(1-(4-((3-옥사-6- 아자바이사이클로[3.1. 1]헵탄-6-일)메틸)-2- 클로로페닐)-1H- 이미다졸-4-일)-N-(1- (메틸설포닐)피페리딘- 4-일)-5- (트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실험치 612.2</p>

[1235]

<p>215</p>	<p>4-(1-(4-((3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메틸)-2-클로로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 626.2</p>
<p>216</p>	<p>4-(1-(4-((2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)메틸)-2-클로로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 626.1</p>
<p>217</p>	<p>2-((3-클로로-4-(4-(2-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)벤질)아미노)아세트 나이트릴</p>		<p>LCMS 실측치 583.2</p>
<p>218</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>(((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 572.2</p>

[1236]

<p>219</p>	<p>4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 584.2</p>
<p>220</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 572.2</p>
<p>221</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((사이클로프로필아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 610.2</p>
<p>222</p>	<p>4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 598.2</p>

[1237]

223	4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> ((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-1-(사이클로프로필설폰닐)-3-메틸피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 584.1
224	4-(1-(2-클로로-4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> ((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 602.1
225	4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> ((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 562.2
226	4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴		LCMS 실측치 501.2

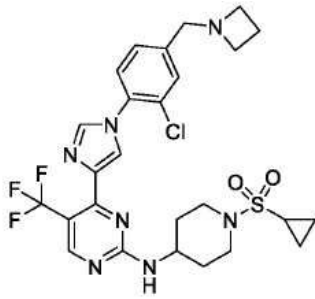
[1238]

227	5-클로로-4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> (1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 510.2
-----	--	--	-------------------

[1239]

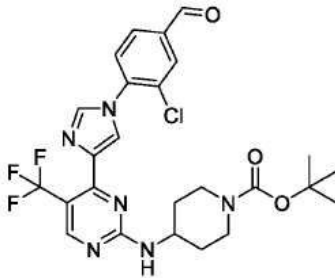
[1240]

실시예 228. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*이미다졸-4-일)-*N*(1-(사이클로프로필설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1241]

[1242] 단계 1: *tert*-부틸 4-((4-(1-(2-클로로-4-폼일페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트

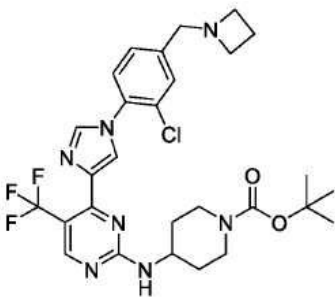


[1243]

[1244] *tert*-부틸 4-((4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (113mg, 0.274 mmol), 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드(217mg, 1.37 mmol), 탄산세슘(890mg, 2.74 mmol), 및 MeCN(10ml)의 혼합물에 질소를 살포하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 30분 동안 가열하였다. 실온에서 얻어진 혼합물의 여과 후, 여과액을 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(40g), 0 내지 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 551.2; 실측치 551.2.

[1245]

단계 2: *tert*-부틸 4-((4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트

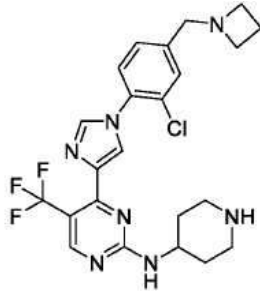


[1246]

[1247] 교반바를 구비한 바이알에서, *tert*-부틸 4-((4-(1-(2-클로로-4-폼일페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트, 아제티딘 하이드로클로라이드(256mg, 2.74 mmol), 트라이에틸아민(0.57ml, 4.1 mmol), 아세트산(0.40ml, 7.0 mmol), THF(5ml) 및 MeOH(5ml)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액에 실온에서 NaBH<sub>3</sub>CN(200mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 30분 동안 가열하고, 이어서 이 용액을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(XBridge 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 0.1% NH<sub>4</sub>OH를 함유하는 아세토나이트릴/물의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS: C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 592.2; 실측치 592.4.

[1248]

단계 3: 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



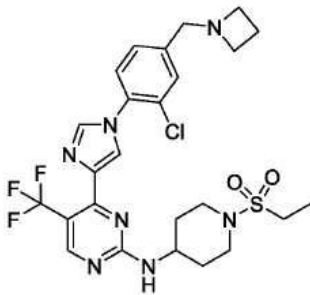
[1249]

[1250] *tert*-부틸 4-((4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트를 TFA(5ml)로 실온에서 2일 동안 처리하였다. 얻어진 용액을 감압 하에 농축시켜, 목적하는 생성물을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS:  $C_{23}H_{26}ClF_3N_7$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 492.2$ ; 실측치 492.2.

[1251] 단계 4: 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(사이클로프로필설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1252] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민, 트리에틸아민(0.10ml, 0.72 mmol)의 용액을 DCM(1ml)에 용해시켰다. 이 반응 혼합물에 사이클로프로판설포닐 클로라이드(14.3mg, 0.102 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 의해 반응중지시키고, 이어서 이 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 물질을 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{26}H_{30}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 596.2$ ; 실측치 596.1.

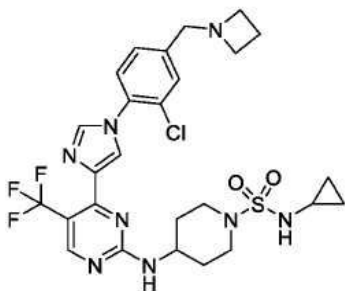
[1253] 실시예 229. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(에틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1254]

[1255] 이 화합물은, 실시예 228에 기재된 절차에 따라서, 단계 4에 대해서 출발 물질로서 사이클로프로판설포닐 클로라이드 대신에 에탄설포닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 584.2$ ; 실측치 584.2.

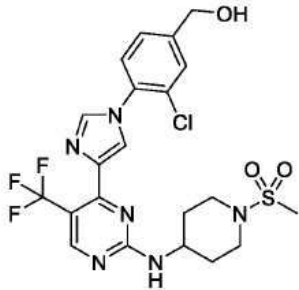
[1256] 실시예 230. 4-((4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-*N*-사이클로프로필피페리딘-1-설포나마이드



[1257]

[1258] 이 화합물은, 실시예 228에 기재된 절차에 따라서, 단계 4에 대해서 출발 물질로서 사이클로프로판설폰일 클로라이드 대신에 사이클로프로필설폰아미드 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{26}H_{31}ClF_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 611.2; 실측치 611.2.

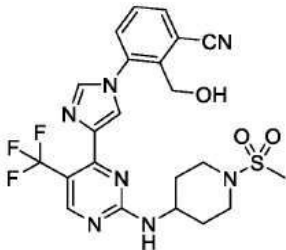
[1259] 실시예 231. (3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)메탄올



[1260] .

[1261] 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(100mg, 0.256 mmol), 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드(122mg, 0.768 mmol), 탄산세슘(584mg, 1.79 mmol) 및 아세트나이트릴(3 ml)의 혼합물에 질소를 살포하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 30분 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물의 여과 후, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 MeOH(3ml)에 용해시키고 나서, 수소화붕소나트륨(48.5mg, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 이 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS:  $C_{21}H_{23}ClF_3N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 531.1; 실측치 531.2.

[1262] 실시예 232. 2-(하이드록시메틸)-3-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴

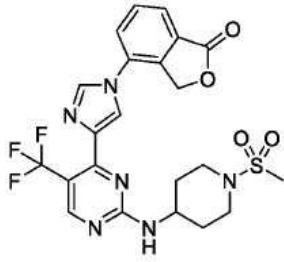


[1263] .

[1264] 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(20mg, 0.051 mmol), 메틸 2-시아노-6-플루오로벤조에이트(45.9mg, 0.256 mmol), 탄산세슘(167mg, 0.512 mmol) 및 아세트나이트릴(3ml)의 혼합물에 질소를 살포하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물의 여과 후, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 MeOH(3ml)에 용해시키고 나서, 수소화붕소나트륨(19.4mg, 0.512 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 이 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(XBridge 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 0.1% NH<sub>4</sub>OH를 함유하는 아세트나이트릴/물의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS:  $C_{22}H_{23}F_3N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 522.2; 실측치 522.2.

[1265] 실시예 233. 4-(4-(2-((1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)아이소벤조퓨란-1(3H)-온





[1266]

[1267]

교반바를 구비한 바이알에서, 2-(하이드록시메틸)-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴(10mg, 0.019 mmol)을 TFA(3ml)에 용해시키고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 용액을 물에 의해 반응중지시키고, 얻어진 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 523.1; 실측치 523.1.

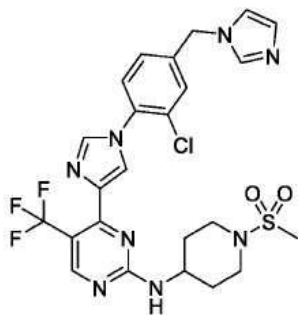
[1268]

**표 21.** 표 21에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 231에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
234	(3-클로로-4-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)페닐)메탄올		LCMS 실측치 545.1
235	3-(하이드록시메틸)-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 522.1
236	6-(하이드록시메틸)-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴		LCMS 실측치 523.1
237	(2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)페닐)메탄올		LCMS 실측치 497.1

[1269]

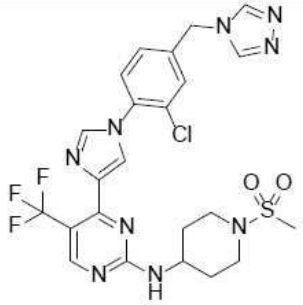
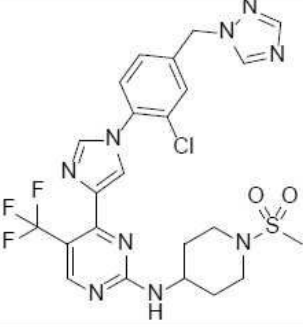
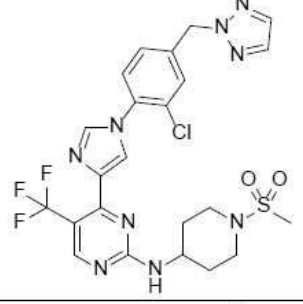
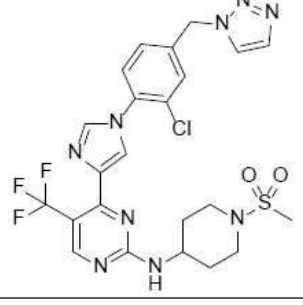
[1270] 실시예 238. 4-(1-(4-((1*H*-이미다졸-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



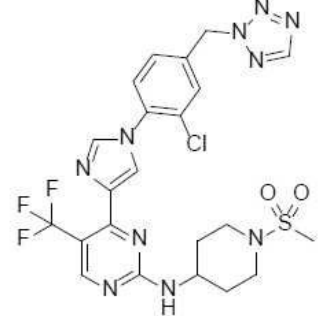
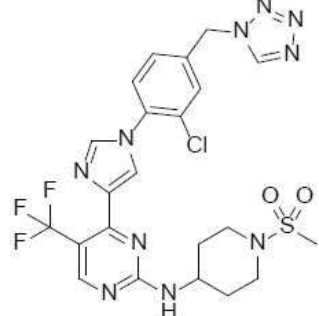
[1271]

[1272] 교반바를 구비한 바이알에서, DCM(5ml) 중 *N,N*-다이아이소프로필 에틸아민(68 $\mu$ l, 0.39 mmol), (3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)메탄올(실시예 231, 68.6mg, 0.129 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(10 $\mu$ l, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 이미다졸(18mg, 0.26 mmol)과 DMF(1ml)와 혼합하고, 이어서, 이 용액을 100 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 MeOH에 희석시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 581.1; 실측치 581.1.

[1273] 표 22. 표 22에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 238에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
239	4-(1-(4-((4 <i>H</i> 1,2,4- 트리아졸-4-일)메틸)- 2-클로로페닐)-1 <i>H</i> - 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1- (메틸설포닐)피페리딘-4- 일)-5- (트라이플루오로메틸)피 리미딘-2-아민		LCMS 실측치 582.1
240	4-(1-(4-((1 <i>H</i> 1,2,4- 트리아졸-1-일)메틸)- 2-클로로페닐)-1 <i>H</i> - 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1- (메틸설포닐)피페리딘-4- 일)-5- (트라이플루오로메틸)피 리미딘-2-아민		LCMS 실측치 582.1
241	4-(1-(4-((2 <i>H</i> 1,2,3- 트리아졸-2-일)메틸)- 2-클로로페닐)-1 <i>H</i> - 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1- (메틸설포닐)피페리딘-4- 일)-5- (트라이플루오로메틸)피 리미딘-2-아민		LCMS 실측치 582.3
242	4-(1-(4-((1 <i>H</i> 1,2,3- 트리아졸-1-일)메틸)- 2-클로로페닐)-1 <i>H</i> - 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1- (메틸설포닐)피페리딘-4- 일)-5- (트라이플루오로메틸)피 리미딘-2-아민		LCMS 실측치 582.2

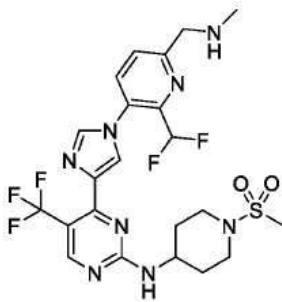
[1274]

243	4-(1-(4-((2 <i>H</i> -테트라졸-2-일)메틸)-2-클로로페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 583.1
244	4-(1-(4-((1 <i>H</i> -테트라졸-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 583.1

[1275]

[1276]

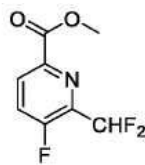
실시예 245. 4-(1-(2-(다이플루오로메틸)-6-((메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1277]

[1278]

단계 1: 메틸 6-(다이플루오로메틸)-5-플루오로피콜리네이트



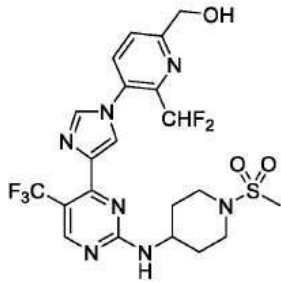
[1279]

[1280]

교반바를 구비한 바이알에서, (트라이메틸실릴)다이아조메탄(헥산 중 2.0M, 0.45ml, 0.90 mmol)을 MeOH(10ml) 중 6-(다이플루오로메틸)-5-플루오로피콜린산(115mg, 0.602 mmol)의 용액에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 AcOH로 반응 중지시키고, 진공 중 농축시켜, 목적하는 생성물을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS: C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 206.0; 실측치 206.2.

[1281]

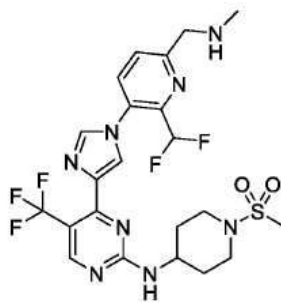
단계 2: (6-(다이플루오로메틸)-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피리딘-2-일)메탄올



[1282]

[1283] 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 37.8mg, 0.0970 mmol), 메틸 6-(다이플루오로메틸)-5-플루오로피콜리네이트 (59.6mg, 0.290 mmol), 탄산세슘(189 mg, 0.581 mmol) 및 아세트나이트릴(5ml)의 혼합물에 질소를 살포하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 30분 동안 가열하였다. 얻어진 혼합물의 여과 후, 여과액을 농축시켰다. 잔사를 MeOH(3ml)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(48.5mg, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반 후, 이 용액을 분취-LCMS(XBridge 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 0.1% NH<sub>4</sub>OH를 함유하는 아세트나이트릴/물의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 548.1; 실측치 548.3.

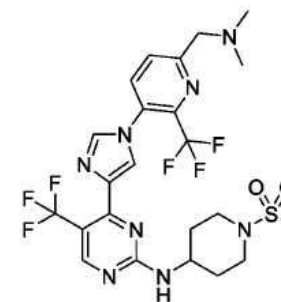
[1284] 단계 3: 4-(1-(2-(다이플루오로메틸)-6-((메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1285]

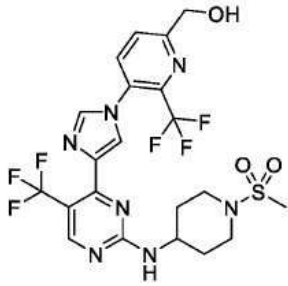
[1286] 교반바를 구비한 마이크로파 바이알에서, DCM(5ml) 중 *N,N*-다이아이소프로필 에틸아민(68μl, 0.39 mmol), (6-(다이플루오로메틸)-5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피리딘-2-일)메탄올 (10.6mg, 0.019 mmol)의 용액에 메탄설포닐 클로라이드(6μl, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 메틸아민(THF 중 2M, 0.100ml, 0.200 mmol) 및 DMF(1ml)와 혼합하고, 이어서 이 용액을 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 얻어진 용액을 MeOH에 희석시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>5</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 561.2; 실측치 561.2.

[1287] 실시예 246. 4-(1-(6-((다이메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1288]

[1289] 단계 1: (5-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄올



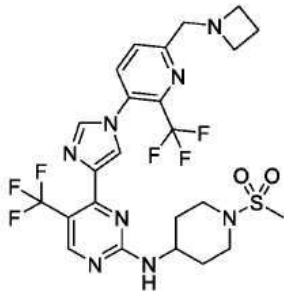
[1290]

[1291] 이 화합물은, 실시예 245에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 6-(다이플루오로메틸)-5-플루오로피콜린산 대신에 5-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)피콜린산을, 그리고 단계 2에 대해서 메틸 6-(다이플루오로메틸)-5-플루오로피콜리네이트 대신에 메틸 5-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)피콜리네이트를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{22}F_6N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 566.1; 실측치 566.2.

[1292] 단계 2: 4-(1-(6-((다이메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1293] 이 화합물은, 실시예 245에 기재된 절차에 따라서, 단계 3에 대해서 출발 물질로서 메틸아민 대신에 다이메틸아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{23}H_{27}F_6N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 593.2; 실측치 593.2.

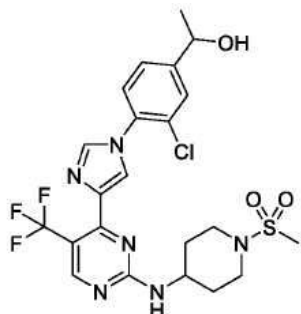
[1294] 실시예 247. 4-(1-(6-(아제티딘-1-일메틸)-2-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1295]

[1296] 이 화합물은, 실시예 246에 기재된 절차에 따라서, 단계 2에 대해서 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 아제티딘을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{27}F_6N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 605.2; 실측치 605.1.

[1297] 실시예 248. 1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)에탄-1-올

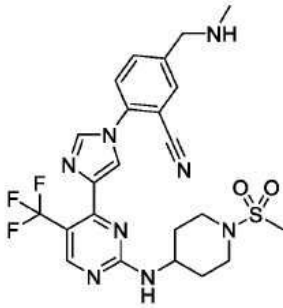


[1298]

[1299] 교반바를 구비한 바이알에서, THF(2ml) 중 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(실시예 3 중 단계 1, 10mg, 0.019 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(다이부틸 에터 중 1.0M, 0.10ml, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 여과시키고, 이어서, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 목적하

는 생성물을 제공하였다. LCMS:  $C_{22}H_{25}ClF_3N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 545.1; 실측치 545.2.

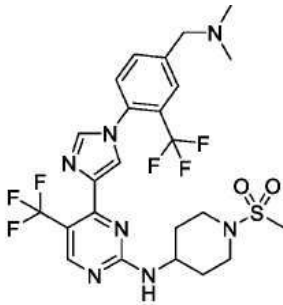
[1300] 실시예 249. 5-((메틸아미노)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1301] .

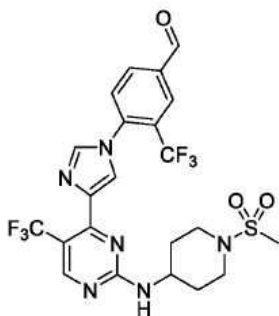
[1302] 이 화합물은, 실시예 3에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드 대신에 2-플루오로-5-폼일벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{23}H_{26}F_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 535.2; 실측치 535.2.

[1303] 실시예 250. 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1304] .

[1305] 단계 1: 4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드



[1306] .

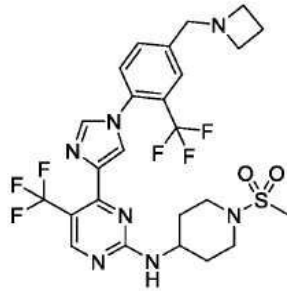
[1307] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(280mg, 0.717 mmol), 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드(490μl, 3.6 mmol), 탄산 세슘(2.3g, 7.2 mmol) 및 아세트나이트릴(10ml)의 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하고, 이 혼합물을 70°C에서 30분 동안 교반하였다. 실온에서 얻어진 혼합물의 여과 후, 여과액을 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(40g), 0 내지 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.

LCMS:  $C_{22}H_{21}F_6N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 563.1; 실측치 563.1.

[1308] 단계 2: 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1309] 교반바를 구비한 바이알에서, 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드, 다이메틸아민(THF 중 2M, 3.0ml, 6.0 mmol), 트라이에틸아민(0.10ml, 0.72 mmol), 아세트산(0.5ml, 8.7 mmol), THF(10ml) 및 MeOH(10ml)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액에 실온에서 NaBH<sub>3</sub>CN(200mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 30분 동안 가열하고, 이어서 이 용액을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(XBridge 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 0.1% NH<sub>4</sub>OH를 함유하는 아세토나이트릴/물의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 얻어진 물질을 아세토나이트릴에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세토나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 9.96 (brs, 1H), 8.65 (s, 0.5H), 8.60 (s, 0.5H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 0.5H), 8.03 (s, 1H), 8.00-7.76 (m, 3.5H), 4.48 (s, 2H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 5H), 2.79 (s, 6H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H). LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 592.2; 실측치 592.2.

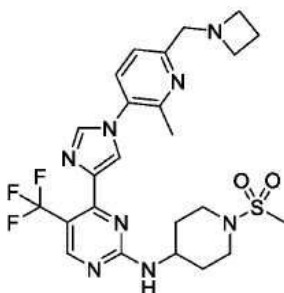
[1310] 실시예 251. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1311] .

[1312] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데하이드(실시예 250 중 단계 1, 60mg, 0.11 mmol), 아제티딘 하이드로클로라이드(50mg, 0.53 mmol), 아세트산(0.20ml, 3.5 mmol), 트라이에틸아민(0.20ml, 1.4 mmol), MeOH(10ml), 및 THF(10ml)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 실온까지 냉각시킨 후, 얻어진 혼합물에 NaCNBH<sub>3</sub>(200mg, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 60°C 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세토나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 10.54 (s, 1H), 8.65 (s, 0.5H), 8.59 (s, 0.5H), 8.12 (s, 1.5H), 8.03 (s, 1H), 8.00-7.76 (m, 3.5H), 4.56 (s, 2H), 4.24-3.91 (m, 5H), 3.62-3.43 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 5H), 2.46-2.27 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H). LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 604.2; 실측치 604.3.

[1313] 실시예 252. 4-(1-(6-(아제티딘-1-일메틸)-2-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민

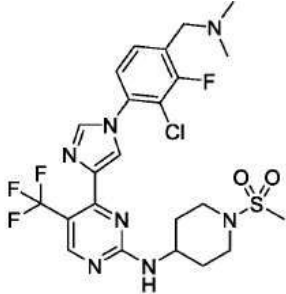


[1314] .



[1315] 이 화합물은, 실시예 250에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 대신에 5-플루오로-6-메틸피롤린알데하이드를, 그리고 단계 2에 대해서 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 아제티딘 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{30}F_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 551.2$ ; 실측치 551.2.



[1316] 실시예 253. 4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민






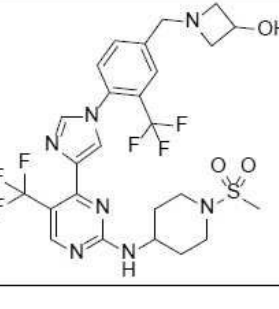
[1317] .

[1318] 이 화합물은, 실시예 250에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 대신에 3-클로로-2,4-다이플루오로벤즈알데하이드를 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 10.1 (brs, 1H), 8.66 (s, 0.5H), 8.60 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.5H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 0.5H), 7.98-7.87 (m, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.94-2.76 (m, 11H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H). LCMS:  $C_{23}H_{27}ClF_4N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 576.2$ ; 실측치 576.3.

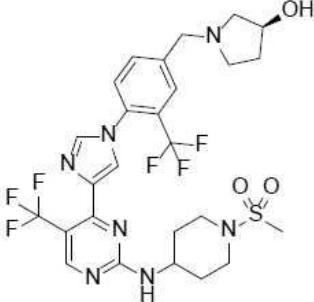

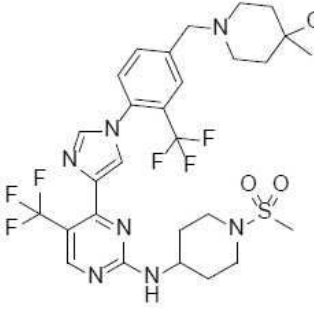
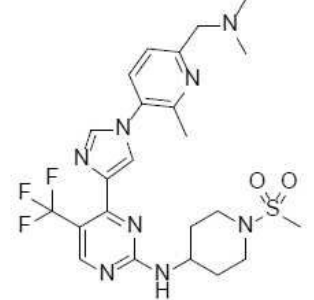
[1319] 표 23. 표 23에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 250에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
254	4-(1-(4-((메틸아미노)메틸)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 578.3  <sup>1</sup> H NMR (TFA 염, 500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 1:1 회전이성질체) δ 8.96 (brs, 2H), 8.72-8.54 (m, 1H), 8.18-8.08 (m, 1.5H), 8.04 (s, 1H), 7.98-7.75 (m, 3.5H), 4.41-4.27 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.62-3.43 (m, 2H), 2.93-2.76 (m, 5H), 2.68-2.57 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H)
255	4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 592.2

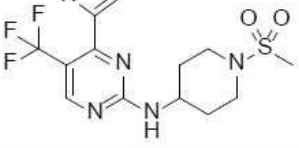
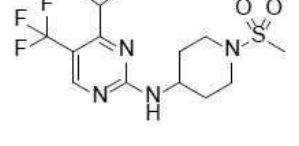
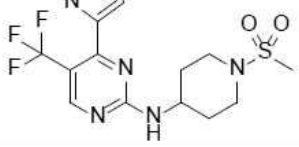
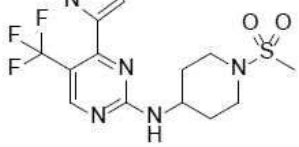
[1320]

<p>256</p>	<p>4-(1-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 604.2</p>
<p>257</p>	<p>4-(1-(4-((에틸(메틸)아미노)메틸)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 606.1</p>
<p>258</p>	<p>4-(1-(4-((다이에틸아미노)메틸)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 620.2</p>
<p>259</p>	<p>1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤질)아제티딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 620.2</p>


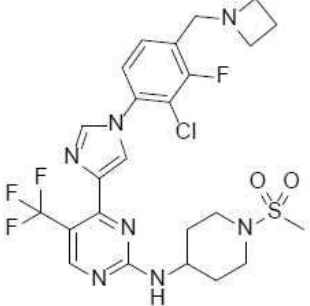
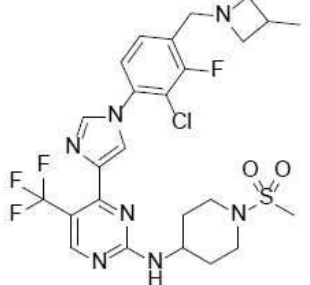
[1321]

<p>260</p>	<p>(S)-1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 634.1</p>
<p>261</p>	<p>(S)-3-메틸-1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 648.2</p>
<p>262</p>	<p>4-메틸-1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오로메틸)벤질)피페리딘-4-올</p>		<p>LCMS 실측치 662.3</p>
<p>263</p>	<p>4-(1-(6-((다이메틸아미노)메틸)-2-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 539.2</p>

[1322]

<p>264</p>	<p>4-(1-(2-메틸-6-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 565.2</p>
<p>265</p>	<p>4-(1-(6-((3,3-다이메틸아제티딘-1-일)메틸)-2-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 579.3</p>
<p>266</p>	<p>4-(1-(2-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 528.1</p>
<p>267</p>	<p>4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 542.2</p>

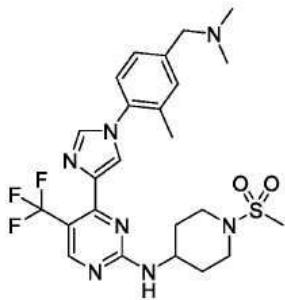
[1323]

268	4-(1-(2-클로로-3-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 562.2
269	4-(1-(4-(아제티딘-1-일)메틸)-2-클로로-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 588.1
270	4-(1-(2-클로로-3-플루오로-4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 602.2

[1324]

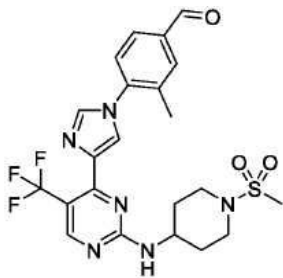
[1325]

실시예 271. 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1326]

단계 1: 3-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드



[1327]

[1328]

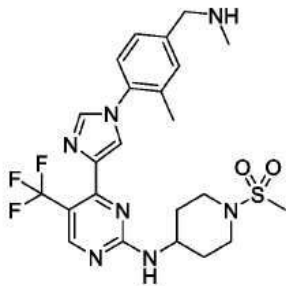
교반바를 구비한 바이알에서, 4-플루오로-3-메틸벤즈알데하이드(270 $\mu$ l, 2.2 mmol), 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2, 170mg, 0.435 mmol), 탄산세슘(1.4g, 4.4 mmol) 및 DMF(10ml)의 혼합물에 질소를 살포하였다. 이 혼합물을 100 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로

마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(40g), 0 내지 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 509.2; 실측치 509.2.

[1329] 단계 2: 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1330] 교반바를 구비한 바이알에서, 3-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(110mg, 0.216 mmol), 다이메틸아민(THF 중 2M, 2.0ml, 4.0 mmol), 아세트산(0.30ml, 5.2 mmol), 트라이에틸아민(0.30ml, 2.2 mmol), MeOH(5ml) 및 THF(5ml)의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 실온까지 냉각시킨 후, 얻어진 혼합물에 NaCNBH<sub>3</sub>(200mg, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 30분 동안, 이어서, 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 4:6 회전이성질체) δ 9.83 (brs, 1H), 8.65 (s, 0.4H), 8.59 (s, 0.6H), 8.15 (s, 0.6H), 8.04 (s, 1H), 7.95-7.82 (m, 1.4H), 7.61-7.45 (m, 3H), 4.38-4.27 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 5H), 2.81-2.66 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H). LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 538.2; 실측치 538.3.

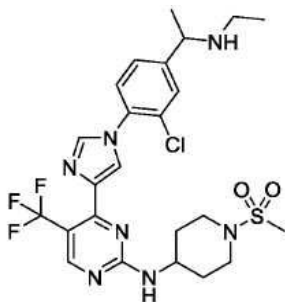
[1331] 실시예 272. 4-(1-(2-메틸-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1332]

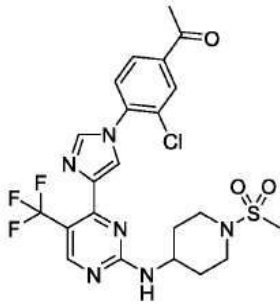
[1333] 이 화합물은, 실시예 271에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 메탄아민을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 524.2; 실측치 524.2.

[1334] 실시예 273. 4-(1-(2-클로로-4-(1-(에틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1335]

[1336] 단계 1: 1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)에탄-1-온



[1337]

[1338]

이 화합물은, 실시예 250에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 대신에 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄-1-온을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 543.1; 실측치 543.1.

[1339]

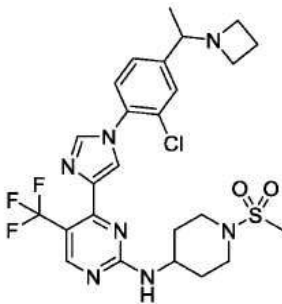
단계 2: 4-(1-(2-클로로-4-(1-(에틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1340]

교반바를 구비한 바이알에서, 1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)에탄-1-온 (250mg, 0.46 mmol), 에틸아민(THF 중 2M, 1.0ml, 2.0 mmol), 아세트산(0.20ml, 3.5 mmol), 트라이에틸아민(0.20ml, 1.4 mmol), MeOH(5ml) 및 THF(5ml)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 실온까지 냉각시킨 후, 얻어진 혼합물에 NaCNBH<sub>3</sub>(200mg, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서, 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 4:6 회전이성질체) δ 9.09 (brs, 1H), 8.94 (brs, 1H), 8.65 (s, 0.4H), 8.59 (s, 0.6H), 8.20 (s, 0.6H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 0.4H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.01-2.70 (m, 7H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 5H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS:  $C_{24}H_{30}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 572.2; 실측치 572.3.

[1341]

실시예 274. 4-(1-(4-(1-(아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1342]

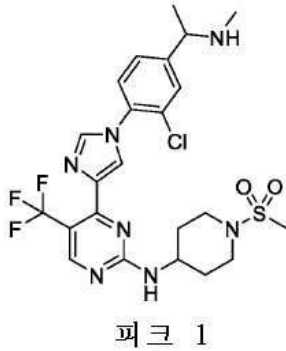
[1343]

이 화합물은, 실시예 273에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 에틸아민 대신에 아제티딘 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 584.2; 실측치 584.1.

[1344]

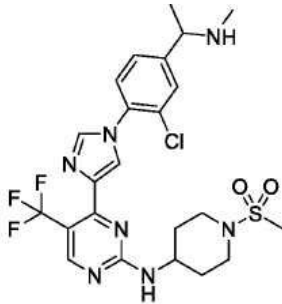
실시예 275. 4-(1-(2-클로로-4-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민





[1345]

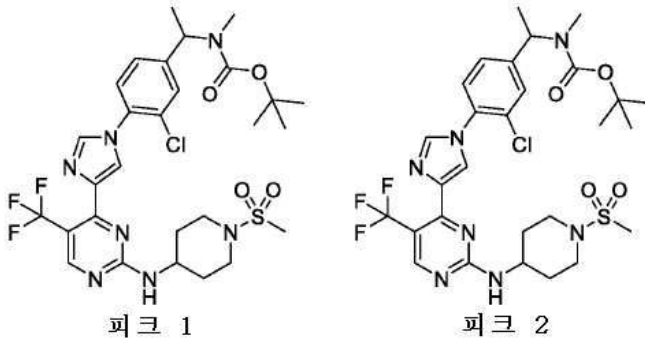
[1346] 단계 1: 4-(1-(2-클로로-4-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1347]

[1348] 이 화합물은, 실시예 273에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 에틸아민 대신에 메탄아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 558.2; 실측치 558.2.

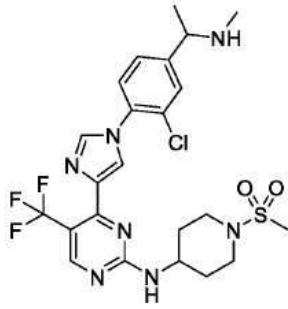
[1349] 단계 2: tert-부틸 (1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트



[1350]

[1351] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-(1-(2-클로로-4-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(12.8mg, 0.023 mmol), 트라이에틸아민(14 $\mu$ l, 0.10 mmol), 다이-tert-부틸 다이카보네이트(11mg, 0.051 mmol) 및 DCM(3ml)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물의 농축 후, 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(24g), 0 내지 10%  $CH_2Cl_2$ /메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. 이어서, 두 거울상이성질체를 카이럴 분취-HPLC(Phenomenex Lux Cellulose-1, 21.2 $\times$ 250mm, 5 마이크론, 20 ml/분의 유량에서 hexan 중 45% EtOH로 용리, t<sub>R, 피크 1</sub> = 6.9분, t<sub>R, 피크 2</sub> = 10.7분)로 분리시켰다. 피크 1: LCMS:  $C_{28}H_{36}ClF_3N_7O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 658.2; 실측치 658.4. 피크 2: LCMS:  $C_{28}H_{36}ClF_3N_7O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 658.2; 실측치 658.4.

[1352] 단계 3: 4-(1-(2-클로로-4-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



피크 1

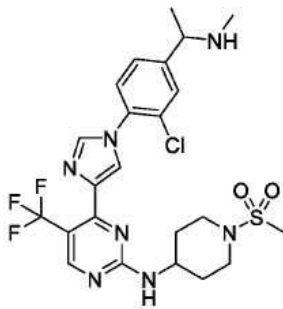
[1353]

[1354]

교반바를 구비한 바이알에서, *tert*-부틸 (1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트(피크 1, 7.0mg, 10  $\mu$ mol)를 TFA(3ml)에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 잔사를 MeOH에 용해시켰다. 이 용액을 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 558.2; 실측치 558.2.

[1355]

실시예 276. 4-(1-(2-클로로-4-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



피크 2

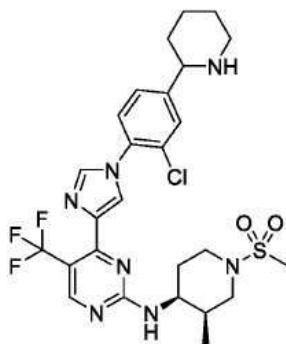
[1356]

[1357]

교반바를 구비한 바이알에서, *tert*-부틸 (1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트(단계 2 중 실시예 275, 피크 2, 7.0mg, 10  $\mu$ mol)를 TFA(3ml)에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 잔사를 MeOH에 용해시켰다. 이 용액을 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 558.2; 실측치 558.1.

[1358]

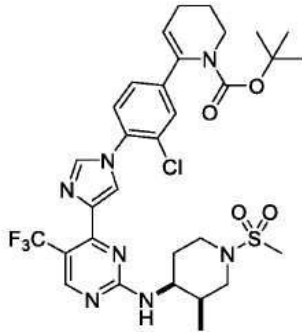
실시예 277. 4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-2-일)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



피크 1

[1359]

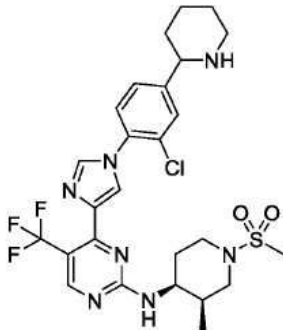
[1360] 단계 1: *tert*-부틸 6-(3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카복실레이트



[1361]

[1362] 교반바를 구비한 마이크로파 바이알에서, 4-(1-(2-클로로-4-아이오도페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 42, 51mg, 0.080 mmol), *tert*-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카복실레이트(73.8mg, 0.239 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(65.0mg, 0.080 mmol), 탄산나트륨(25.3mg, 0.239 mmol), 아세트나이트릴(3ml) 및 물(0.6ml)의 혼합물에 질소를 살포하고, 80°C에서 10시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 이 용액을 SiliaMetS Thiol<sup>®</sup>의 패드를 통해 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(24g), 0 내지 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS: C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 696.2; 실측치 696.3.

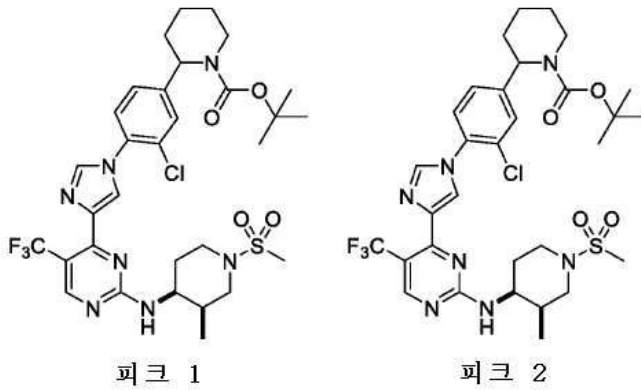
[1363] 단계 2: 4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-2-일)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1364]

[1365] 교반바를 구비한 바이알에서, *tert*-부틸 6-(3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)-3,4-다이하이드로피리딘-1(2*H*)-카복실레이트를 TFA(3ml)에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 진공 중 농축시키고, 이어서 THF(5ml)에 용해시켰다. 이 용액에 트라이에틸아민(300μl, 2.15 mmol) 및 아세트산(100μl, 1.75 mmol)에 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(84mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액에 의해 반응중지시키고, 이 혼합물을 이어서, 감압 하에 농축시켰다. 얻어진 물질을 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 598.2; 실측치 598.2.

[1366] 단계 3: *tert*-부틸 2-(3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트



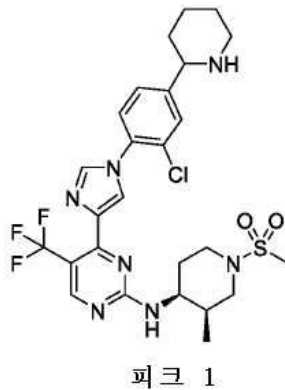
[1367]

[1368]

이 화합물은, 실시예 275에 기재된 절차에 따라서, 단계 2에 대해서 출발 물질로서 4-(1-(2-클로로-4-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-2-일)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용해서 제조하였다. 카이럴 분취-HPLC(Phenomenex Lux Cellulose-1, 21.2×250mm, 5 마이크론, 20 ml/분의 유량에서 hexan 중 30% EtOH로 용리,  $t_{R, 피크 1} = 7.7$ 분,  $t_{R, 피크 2} = 10.2$ 분)의 분리 조건. 피크 1: LCMS:  $C_{31}H_{40}ClF_3N_7O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 698.2$ ; 실측치 698.2; 실측치 698.2. 피크 2: LCMS:  $C_{31}H_{40}ClF_3N_7O_4S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 698.2$ ; 실측치 698.2.

[1369]

단계 4: 4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-2-일)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



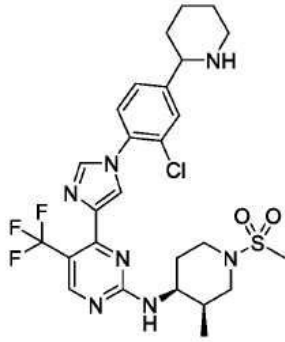
[1370]

[1371]

이 화합물은, 실시예 275에 기재된 절차에 따라서, 단계 3에 대해서 출발 물질로서 *tert*-부틸 (1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트 대신에 *tert*-부틸 2-(3-클로로-4-(4-(2-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(실시예 277, 단계 3, 피크 1)를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{26}H_{32}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 598.2$ ; 실측치 598.2.

[1372]

실시예 278. 4-(1-(2-클로로-4-(피페리딘-2-일)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



피크 2

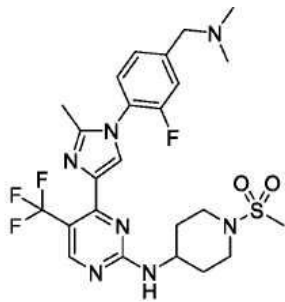
[1373]

[1374]

이 화합물은, 실시예 276에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *tert*-부틸 (1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)에틸)(메틸)카바메이트 대신에 *tert*-부틸 2-(3-클로로-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-메틸-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)피페리딘-1-카복실레이트(단계 3 중 실시예 277, 피크 2)를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 598.2; 실측치 598.2.

[1375]

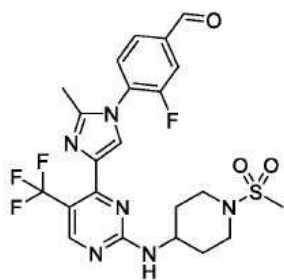
실시예 279. 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1376]

[1377]

단계 1: 3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드



[1378]

[1379]

교반바를 구비한 바이알에서, 4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38, 200mg, 0.50 mmol), 3,4-다이플루오로벤즈알데하이드(0.27ml, 2.5 mmol), 탄산세슘(1.6g, 5.0 mmol) 및 MeCN(10ml)의 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하고, 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물의 여과 후, 여과액을 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(40g), 0 내지 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 527.1; 실측치 527.3.

[1380]

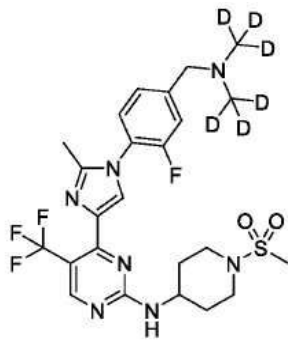
단계 2: 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1381]

교반바를 구비한 바이알에서, 3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(0.27ml, 2.5 mmol), 탄산세슘(1.6g, 5.0 mmol) 및 MeCN(10ml)의 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하고, 이 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물의 여과 후, 여과액을 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(40g), 0 내지 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 527.1; 실측치 527.3.

루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(0.23g, 0.44 mmol), 다이메틸아민(THF 중 2M, 2.0 ml, 4.0 mmol), 트라이에틸아민(0.20ml, 1.4 mmol), 아세트산(0.20ml, 3.5 mmol), THF(10ml) 및 MeOH(10ml)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액에 실온에서 NaBH<sub>3</sub>CN(200mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 30분 동안 가열하고, 이어서 이 용액을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(XBridge 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 0.1% NH<sub>4</sub>OH를 함유하는 아세토나이트릴/물의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 얻어진 물질을 아세토나이트릴에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세토나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 9.95 (brs, 1H), 8.63 (s, 0.5H), 8.58 (s, 0.5H), 8.01 (s, 0.5H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.85-7.73 (m, 1.5H), 7.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 5H), 2.79 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H). LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 556.2; 실측치 556.2.

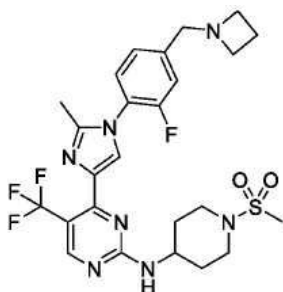
[1382] 실시예 280. 4-(1-(4-((비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1383]

[1384] 이 화합물은, 실시예 279에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민(THF 중 2M) 대신에 다이메틸-*d*<sub>3</sub>-아민 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 9.82 (brs, 1H), 8.63 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 1.5H), 7.69 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.07-3.90 (m, 1H), 3.59-3.44 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H). LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>D<sub>6</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 562.2; 실측치 562.3.

[1385] 실시예 281. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

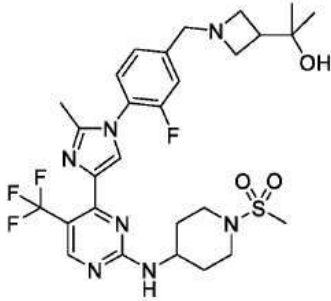


[1386]

[1387] 이 화합물은, 실시예 279에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민(THF 중 2M) 대신에 아제티딘 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 10.4 (brs, 1H), 8.63 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.85-7.72 (m, 1.5H), 7.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.19-3.91 (m, 5H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.93-

2.80 (m, 5H), 2.46-2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H). LCMS:  $C_{25}H_{30}F_4N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 568.2; 실측치 568.3.

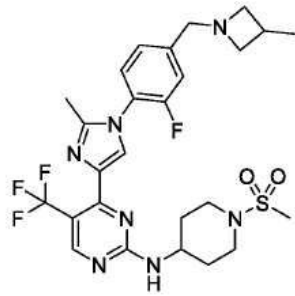
[1388] 실시예 282. 2-(1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-일)프로판-2-올



[1389] .

[1390] 이 화합물은, 실시예 279에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 2-(아제티딘-3-일)프로판-2-올 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{28}H_{36}F_4N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 626.3; 실측치 626.3.

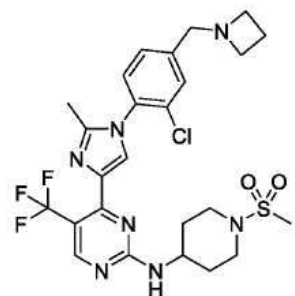
[1391] 실시예 283. 4-(1-(2-플루오로-4-((3-메틸아제티딘-1-일)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1392] .

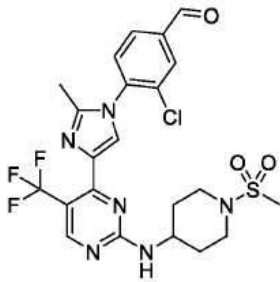
[1393] 이 화합물은, 실시예 279에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 3-메틸아제티딘 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{26}H_{32}F_4N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 582.2; 실측치 582.2.

[1394] 실시예 284. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1395] .

[1396] 단계 1: 3-클로로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드



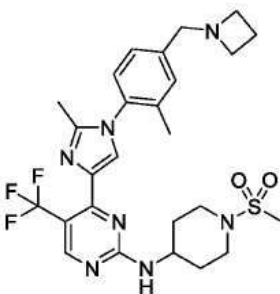
[1397]

[1398] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (중간체 38, 70mg, 0.17 mmol), 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드(140mg, 0.87 mmol), 탄산세슘(560mg, 1.7 mmol), 및 아세트나이트릴(3ml)의 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하고, 이 혼합물을 70°C에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물의 여과 후, 여과액을 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS(40g), 0 내지 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 543.1; 실측치 543.3.

[1399] 단계 2: 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1400] 교반바를 구비한 바이알에서, 3-클로로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드(80mg, 0.15 mmol), 아제티딘 하이드로클로라이드(160 mg, 1.7 mmol), 트리아에틸아민(0.40ml, 2.9 mmol), 아세트산(0.40ml, 7.0 mmol), THF(3ml) 및 MeOH(3ml)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액에 실온에서 NaBH<sub>3</sub>CN(200mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 30분 동안 가열하고, 이어서 이 용액을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(XBridge 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 0.1% NH<sub>4</sub>OH를 함유하는 아세트나이트릴/물의 구배로 용리)에 의해 정제시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 얻어진 물질을 아세트나이트릴에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 10.4 (s, 1H), 8.63 (s, 0.5H), 8.57 (s, 0.5H), 8.00 (s, 0.5H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.83-7.71 (m, 1.5H), 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.20-3.91 (m, 5H), 3.58-3.45 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 5H), 2.46-2.29 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H). LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 584.2; 실측치 584.3.

[1401] 실시예 285. 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-메틸페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



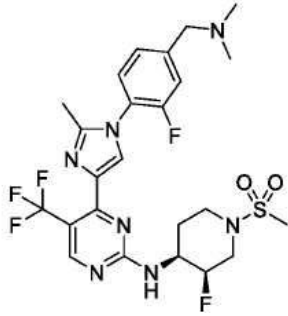
[1402]

[1403] 이 화합물은, 실시예 271에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2) 및 다이메틸아민 대신에 4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38) 및 아제티딘 하이드로클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 564.2; 실측치 564.3.

[1404] 실시예 286. 4-(1-(4-((다이메틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오



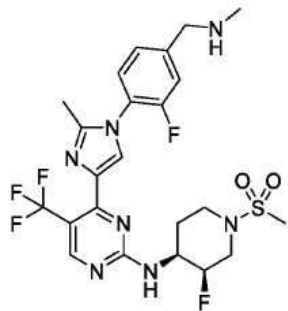
로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1405]

[1406] 이 화합물은, 실시예 279에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38) 대신에 N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 39)을 사용하여 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{29}F_5N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 574.2; 실측치 574.2.

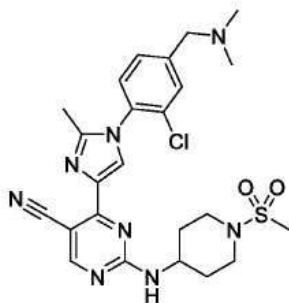
[1407] 실시예 287. N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1408]

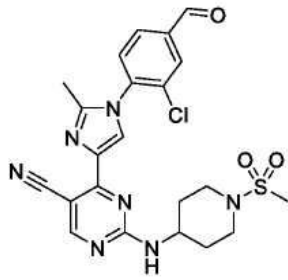
[1409] 이 화합물은, 실시예 279에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38) 및 다이메틸아민 대신에 N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 39) 및 메탄아민을 사용하여 제조하였다. LCMS:  $C_{23}H_{27}F_5N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 560.2; 실측치 560.1.

[1410] 실시예 288. 4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴



[1411]

[1412] 단계 1: 4-(1-(2-클로로-4-폼일페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴



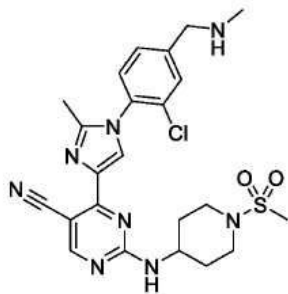
[1413]

[1414] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴(60.0mg, 0.166 mmol), 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드(132mg, 0.830 mmol), 탄산세슘(540mg, 1.66 mmol) 및 MeCN(3ml)의 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하고, 이 혼합물을 70°C에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 용액의 여과 후에, 여과액을 플래시 칼럼 크로마토그래피(Agela Flash Column Silica-CS (40g), 0 내지 10% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/메탄올의 구배로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 500.1; 실측치 500.3.

[1415] 단계 2: 4-(1-(2-클로로-4-((다이메틸아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴

[1416] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-(1-(2-클로로-4-폼일페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴(20mg, 0.040 mmol), 다이메틸아민(THF 중 2M, 0.42ml, 0.84 mmol), 트라이에틸아민(0.10ml, 0.72 mmol), 아세트산(0.10ml, 1.7 mmol), THF(1ml) 및 MeOH(2ml)의 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액에 실온에서 NaBH<sub>3</sub>CN(200mg, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 30분 동안 가열하고, 이어서 이 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 MeOH에 용해시키고, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 529.2; 실측치 529.2.

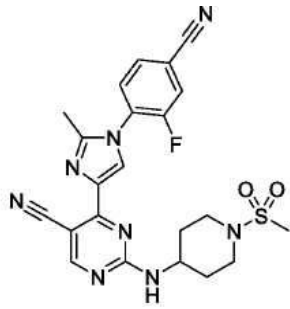
[1417] 실시예 289. 4-(1-(2-클로로-4-((메틸아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴



[1418]

[1419] 이 화합물은, 실시예 288에 기재된 절차에 따라서, 단계 2에 대해서 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 메탄아민을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 515.2; 실측치 515.1.

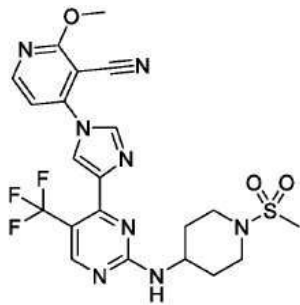
[1420] 실시예 290. 4-(1-(4-사이아노-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴



[1421]

[1422] 교반바를 구비한 바이알에서, 4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴(10mg, 0.028 mmol), 3,4-다이플루오로벤조나이트릴(19.2mg, 0.138 mmol), 탄산세슘(90mg, 0.277 mmol) 및 아세트나이트릴(3ml)의 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하였다. 이 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 이어서, 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴 / 0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 481.2; 실측치 481.1.

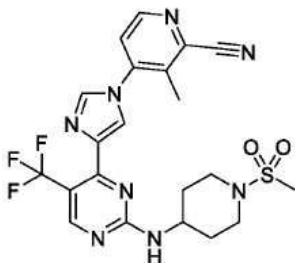
[1423] 실시예 291. 2-메톡시-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)니코티노나이트릴



[1424]

[1425] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 4-클로로-2-메톡시니코티노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 523.1; 실측치 523.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.69 (s, 0.5H), 8.63 (m, 1.5H), 8.55 (s, 0.5H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 0.5H), 8.02 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.5H), 7.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 0.5H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (br, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).

[1426] 실시예 292. 3-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴

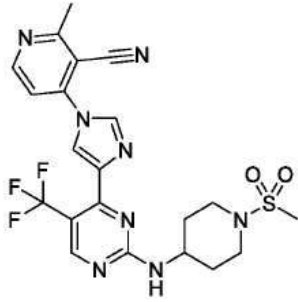


[1427]

[1428] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 4-클로로-3-메틸피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 507.2; 실측치 507.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.79 (m, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 8.31 (s, 0.5H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 0.5H), 7.95 (m, 2H), 4.01 (br, 1H), 3.55 (m, 2H),

2.89 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

[1429] 실시예 293. 2-메틸-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)니코티노나이트릴



[1430] .

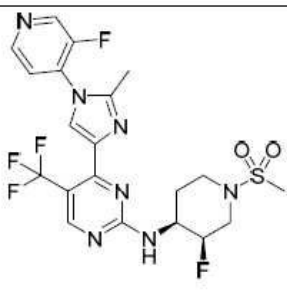
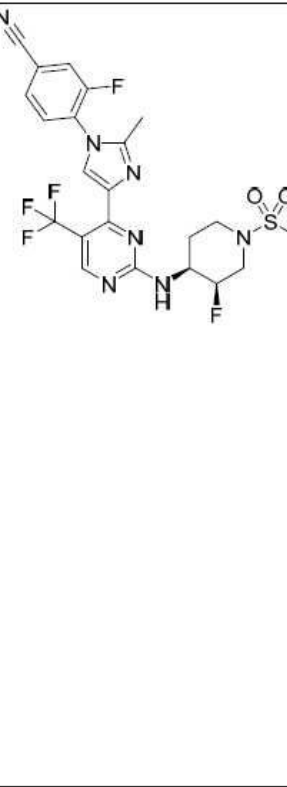
[1431] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 4-클로로-2-메틸니코티노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 507.2;

실측치 507.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.90 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.53 (s, 0.5H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 0.5H), 8.02 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 4.02 (br, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

[1432] 표 24. 표 24에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 1에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
294	3-플루오로-2-(4-(2-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 510.1
295	4-(1-(3-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 532.1
296	4-(1-(3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 516.0
297	4-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)-2-메톡시니코티노나이트릴		LCMS 실측치 541.1

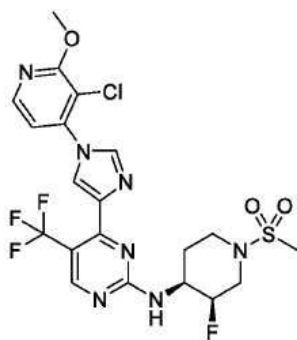
[1433]

<p>298</p>	<p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(3-플루오로피리딘-4-일)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 518.1</p>
<p>299</p>	<p>3-플루오로-4-(4-(2-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-1-일)벤조나이트릴</p>		<p>LCMS 실측치 542.3</p> <p><sup>1</sup>H NMR (TFA 염, 600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.66 (s, 0.5H), 8.63 (s, 0.5H), 8.27 (m, 1H), 8.18 (s, 0.5H), 7.99 (m, 3.5H), 4.99 (s, 0.5H), 4.90 (s, 0.5H), 4.21 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)</p>

[1434]

[1435]

실시예 300. 4-(1-(3-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



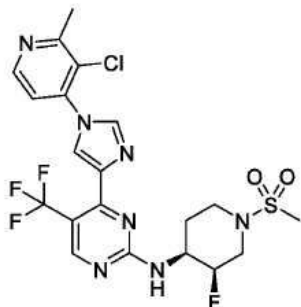
[1436]

[1437]

이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (중간체 17)을 그리고 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3,4-다이클로로-2-메톡시피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 550.1; 실측치 550.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.67 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 8.34 (m, 1.5H), 8.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 8.07 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.22

(m, 1H), 3.01 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (m, 1H).

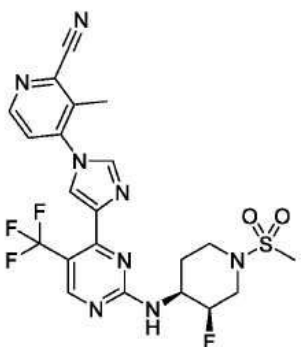
[1438] 실시예 301. 4-(1-(3-클로로-2-메틸피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1439]

[1440] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (중간체 17)을, 그리고 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3,4-다이클로로-2-메틸피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: *m/z* = 534.1; 실측치 534.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.64 (m, 2H), 8.36 (s, 0.5H), 8.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 0.5H), 8.07 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

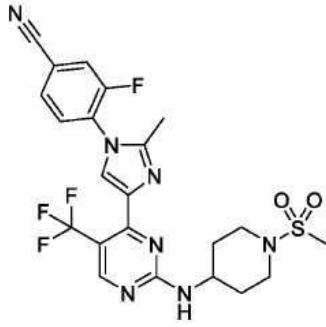
[1441] 실시예 302. 4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-3-메틸피콜리노나이트릴



[1442]

[1443] 이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (중간체 17)을 그리고 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 4-클로로-3-메틸피콜리노나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: *m/z* = 525.1; 실측치 525.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.80 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.36 (s, 0.5H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.03 (m, 0.5H), 7.93 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (m, 1H).

[1444] 실시예 303. 3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



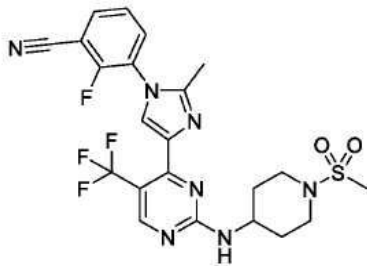
[1445]

[1446]

이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38)을 그리고 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 3,4-다이플루오로벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 524.1; 실측치 524.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.66 (s, 0.5H), 8.61 (s, 0.5H), 8.27 (m, 1H), 8.14 (s, 0.5H), 7.96 (m, 2.5H), 4.02 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 2.31 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

[1447]

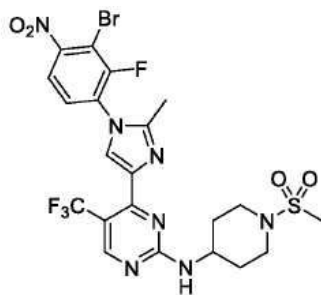
실시예 304. 2-플루오로-3-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1448]

[1449]

단계 1: 4-(1-(3-브로모-2-플루오로-4-나이트로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1450]

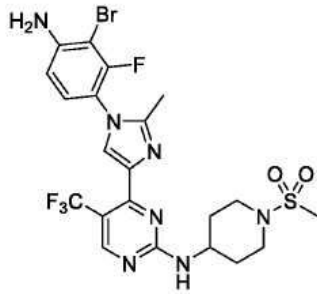
[1451]

이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38)을 그리고 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 2-브로모-3,4-다이플루오로-1-나이트로벤젠을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 622.0; 실측치 622.0.

[1452]

단계 2: 4-(1-(4-아미노-3-브로모-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

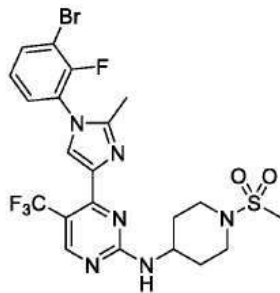




[1453]

[1454] 테트라하이드로푸란(4ml), 물(1ml) 및 메탄올(2ml) 중 4-(1-(3-브로모-2-플루오로-4-나이트로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(130mg, 0.21 mmol), 철 분말(58.3mg, 1.04 mmol), 암모늄 클로라이드(112mg, 2.09 mmol)의 혼합물을 55°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응물에 다이클로로메탄(20ml)을 첨가하고, 이어서, 여과시키고, 다이클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 이어서, 플래시 칼럼 크로마토그래피(메탄올/다이클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 592.1; 실측치 592.1.

[1455] 단계 3: 4-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



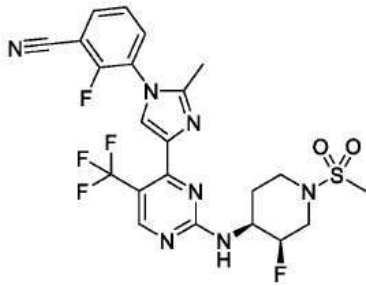
[1456]

[1457] THF(3ml) 중 4-(1-(4-아미노-3-브로모-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(100mg, 0.17 mmol) 및 tert-부틸 나이트라이트(30.1μl, 0.25 mmol)의 용액을 65°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 시, 이 반응물을 농축시키고, 이어서, 플래시 칼럼 크로마토그래피(메탄올/다이클로로메탄)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 577.1; 실측치 576.9.

[1458] 단계 4: 2-플루오로-3-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴

[1459] DMF(4ml) 중 4-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(163mg, 0.282 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub>(66.3mg, 0.565 mmol) 및 tBuXPhos Pd G3(44.8mg, 0.056 mmol)의 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. r.t.까지 냉각 후, 얻어진 혼합물을 아세트나이트릴로 희석시키고, 여과시켰다. 이어서, 목적하는 생성물을 함유하는 용액을 분취-LCMS(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켜 생성물을 제공하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 524.1; 실측치 524.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.63 (m, 1H), 8.12 (m, 2.5H), 7.94 (m, 1.5H), 7.63 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

[1460] 실시예 305. 2-플루오로-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



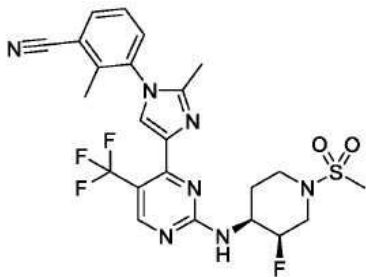
[1461]

[1462]

이 화합물은, 실시예 304에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (중간체 39)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 542.1; 실측치 542.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 4:6 회전이성질체) δ 8.66 (m, 1H), 8.30 - 7.90 (m, 4H), 7.65 (m, 1H), 4.95 (d, *J* = 48.8 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.66 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

[1463]

실시예 306. 3-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-2-메틸벤조나이트릴



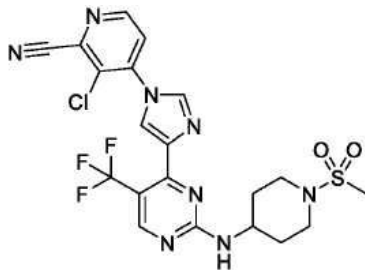
[1464]

[1465]

이 화합물은, 실시예 42에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (중간체 39)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 538.2; 실측치 538.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.66 (m, 1H), 8.13 (s, 0.5H), 8.03 (m, 2H), 7.85 (m, 1.5H), 7.64 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.20 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

[1466]

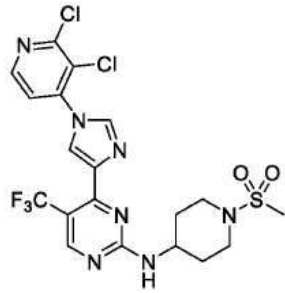
실시예 307. 3-클로로-4-(4-(2-(((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



[1467]

[1468]

단계 1: 4-(1-(2,3-다이클로로피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1469]

[1470]

이 화합물은, 실시예 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤조나이트릴 대신에 2,3,4-트라이클로로피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{19}H_{19}Cl_2F_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 536.1; 실측치 536.0.

[1471]

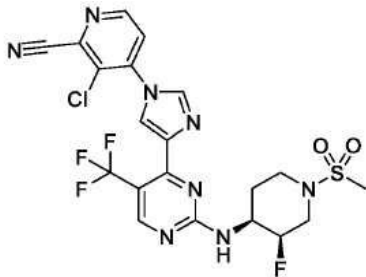
단계 2: 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴

[1472]

이 화합물은, 실시예 304, 단계 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-(3-브로모-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(1-(2,3-다이클로로피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{19}ClF_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 527.1; 실측치 527.0. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전 이성질체) δ 8.90 (m, 1H), 8.69 (s, 0.5H), 8.63 (s, 0.5H), 8.36 (s, 0.5H), 8.28 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.18 (m, 1.5H), 8.13 (m, 1H), 8.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (br, 1H), 3.56 (br, 2H), 2.89 (m, 5H), 1.98 (br, 2H), 1.61 (br, 2H).

[1473]

실시예 308. 3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴



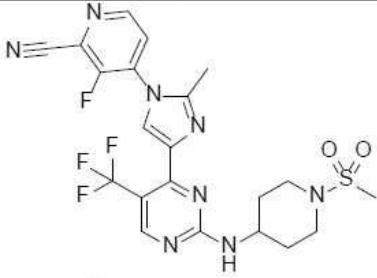
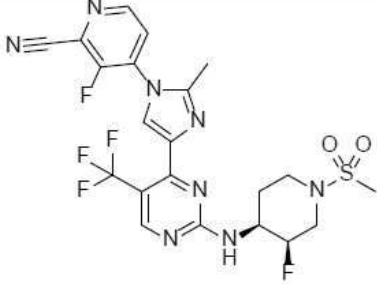
[1474]

[1475]

이 화합물은, 실시예 307에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 N-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 17)을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{18}ClF_4N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 545.1; 실측치 545.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전 이성질체) δ 8.91 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.41 (s, 0.5H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 0.5H), 8.16 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (m, 1H).

[1476]

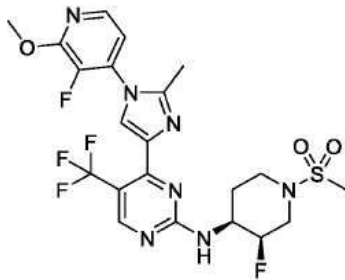
표 25. 표 25에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 307에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
309	3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴		LCMS 실측치 525.1
310	3-플루오로-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-1-일)피콜리노나이트릴		LCMS 실측치 543.0

[1477]

[1478]

실시예 311. *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(3-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1479]

[1480]

이 화합물은, 실시예 39에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 *N*-((3*R*,4*S*)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 (중간체 39)을 그리고 6-클로로-3-플루오로피콜리노나이트릴 대신에 2,3,4-트라이플루오로피리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 548.2; 실측치 548.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.66 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.99 (s, 0.5H), 4.91 (s, 0.5H), 4.21 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

[1481]

표 26. 표 26에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 42에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
312	4-(1-(2-메톡시-3-메틸피리딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 512.0
313	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(3-플루오로-2-메틸피리딘-4-일)-2-메틸-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 532.1

[1482]

[1483]

표 27. 표 27에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 39에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
314	4-(1-(3-플루오로-2-메톡시피리딘-4-일)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 530.2
315	2-(4-에틸피페라진-1-일)-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)니코티노나이트릴		LCMS 실험치 605.3
316	2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)니코티노나이트릴		LCMS 실험치 591.2
317	4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-몰폴리노니코티노나이트릴		LCMS 실험치 578.2

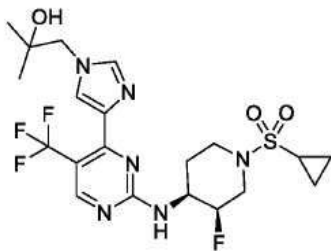
[1484]

318	4-(1-(3-클로로-2-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 614.1
319	4-(1-(3-클로로-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 600.2
320	4-(1-(3-클로로-2-몰폴리노피리딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 587.2
321	4-(1-(3-클로로-2-(다이메틸아미노)피리딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 545.1
322	4-(1-(3-클로로-2-(메틸아미노)피리딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 531.1

[1485]

[1486]

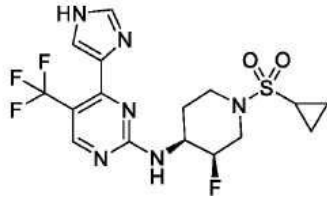
실시예 323. 1-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[1487]

[1488]

단계 1: *N*-((3*R*,4*S*)-1-(사이클로프로필설포닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)-4-(1*H*-이미다졸-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민



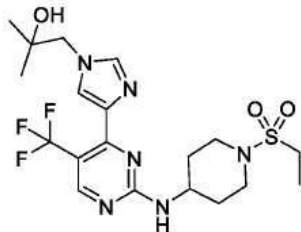
[1489]

[1490] 이 화합물은, 중간체 17에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 메탄설폰닐 클로라이드 대신에 사이클로프로판설폰닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{16}H_{19}F_4N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 435.1; 실측치 435.1.

[1491] 단계 2: 1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(사이클로프로필설폰닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

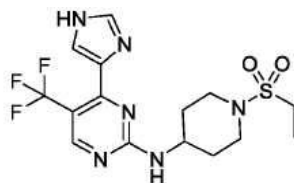
[1492] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 N-((3R,4S)-1-(사이클로프로필설폰닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을, 그리고 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 대신에 2,2-다이메틸옥시란을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{27}F_4N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 507.2; 실측치 507.2. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.69 (m, 1H), 8.34 (br, 0.5H), 8.19 (br, 0.5H), 8.04 (m, 1.5H), 7.92 (s, 0.5H), 4.97 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.91 (br, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.81 (br, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (m, 4H).

[1493] 실시예 324. 1-(4-(2-((1-(에틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올



[1494]

[1495] 단계 1: N-(1-(에틸설폰닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1496]

[1497] 이 화합물은, 중간체 2에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 메탄설폰닐 클로라이드 대신에 에탄설폰닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 405.1; 실측치 405.1.

[1498] 단계 2: 1-(4-(2-((1-(에틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올

[1499] 이 화합물은, 실시예 21에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 N-(1-(에틸설폰닐)피페리딘-4-일)-4-(1H-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 그리고 1,1-다이플루오로-2-아이오도에탄 대신에 2,2-다이메틸옥시란을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{19}H_{28}F_3N_6O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 477.2; 실측치 477.3. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.65 (br, 2H), 8.18 (br, 0.5H), 8.01 (m, 1H), 7.88 (s,

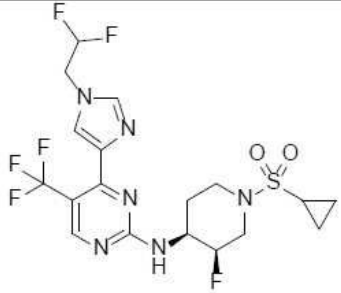
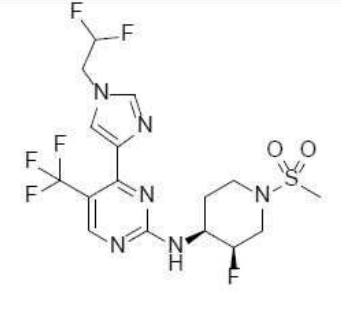
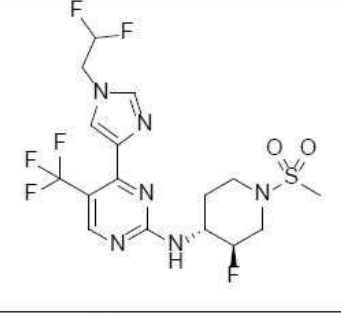
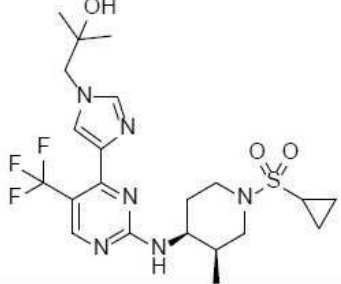


0.5H), 4.11 (m, 3H), 3.62 (d,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 3.07 (m 2H), 2.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

[1500] **표 28.** 표 28에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 21에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
325	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올		LCMS 실측치 481.2
326	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올		LCMS 실측치 481.2
327	2-메틸-1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-메틸-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)프로판-2-올		LCMS 실측치 477.2
328	4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(에틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 469.0

[1501]

329	<p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-1-(사이클로프로필설폰닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)-4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		LCMS 실험치 499.0
330	<p>4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		LCMS 실험치 473.0
331	<p>4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		LCMS 실험치 473.0
332	<p>1-(4-(2-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-1-(사이클로프로필설폰닐)-3-메틸피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올</p>		LCMS 실험치 503.1

[1502]

[1503]

표 29. 표 29에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 87에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

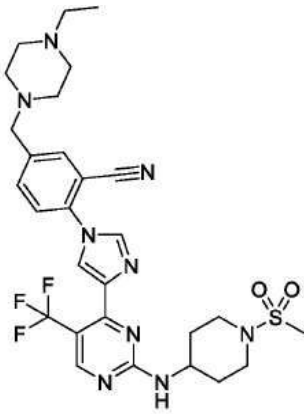
Ex.	명칭	구조	분석 데이터
333	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1-(사이클로프로필설폰닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올		LCMS 실측치 507.2
334	4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-((1-메틸-1 <i>H</i> 피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 521.1
335	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-플루오로-1-((1-메틸-1 <i>H</i> 피라졸-3-일)설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올		LCMS 실측치 547.2
336	1-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3-플루오로-1-((1-메틸-1 <i>H</i> 피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올		LCMS 실측치 547.1

[1504]

337	4-(1-(2,2-다이플루오로에틸)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-메틸-1-((1-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 535.1
338	2-메틸-1-(4-(2-((1-(피리딘-2-일)설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)프로판-2-올		LCMS 실측치 526.1

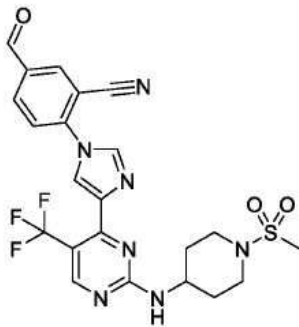
[1505]

[1506] 실시예 339. 5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1507]

[1508] 단계 1: 5-폼일-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



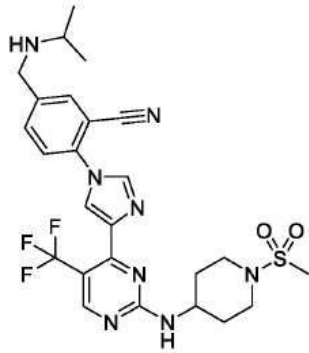
[1509]

[1510] 이 화합물은, 실시예 250, 단계 1에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 대신에 2-플루오로-5-폼일벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{22}H_{21}F_3N_7O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 520.1; 실측치 520.1.

[1511] 단계 2: 5-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴

[1512] 이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 다이메틸아민 대신에 1-에틸피페라진을 그리고 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴 대신에 5-폼일-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{28}H_{35}F_3N_9O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 618.3; 실측치 618.3. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.69 (s, 0.5H), 8.63 (s, 0.5H), 8.41 (s, 0.5H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 0.5H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (br, 1.5H), 7.81 (m, 0.5H), 4.02 (br, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.56 (br, 2H), 3.48 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.96 (m, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1513] 실시예 340. 5-((아이소프로필아미노)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1514]

[1515]

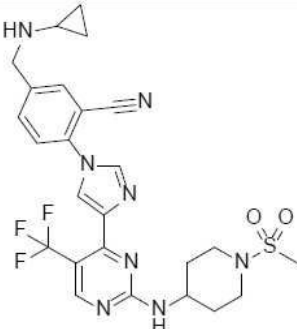
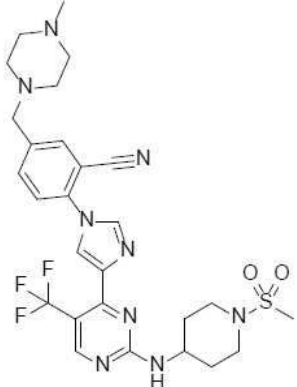
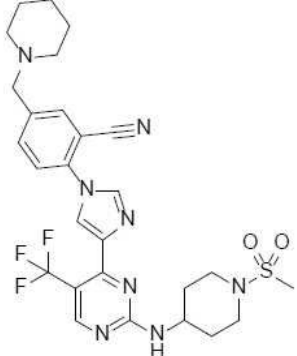
이 화합물은, 실시예 339에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 1-에틸피페라진 대신에 프로판-2-아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{25}H_{30}F_3N_5O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치:  $m/z = 563.2$ ; 실측치 563.1. <sup>1</sup>H NMR (TFA염, 600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.83 (s, 1H), 8.69 (s, 0.5H), 8.64 (s, 0.5H), 8.45 (s, 0.5H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 0.5H), 7.98 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (br, 1H), 3.56 (br, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

[1516]

**표 30.** 표 30에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 175에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
341	5-((에틸아미노)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 549.0  <sup>1</sup> H NMR (TFA 염, 600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 1:1 회전이성질체) δ 8.90 (br, 1H), 8.69 (s, 0.5H), 8.63 (s, 0.5H), 8.45 (s, 0.5H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (br, 1.5H), 7.96 (m, 3H), 4.31 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
342	( <i>R</i> )-5-((3-하이드록시피롤리딘-1-일)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 591.1

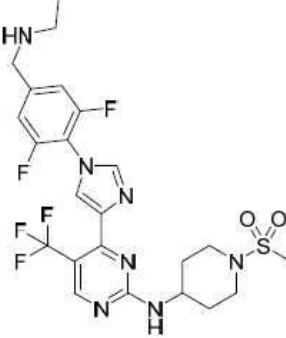
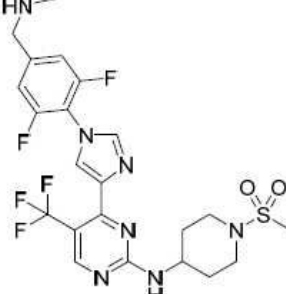
[1517]

<p>343</p>	<p>5-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴</p>		<p>LCMS 실측치 561.1</p>
<p>344</p>	<p>5-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴</p>		<p>LCMS 실측치 604.1</p>
<p>345</p>	<p>2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-(피페리딘-1-일메틸)벤조나이트릴</p>		<p>LCMS 실측치 589.1</p>

[1518]

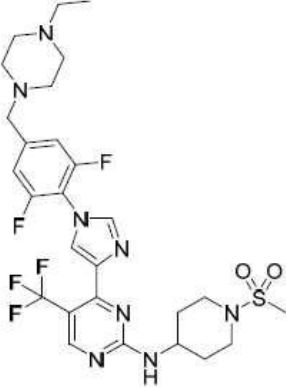
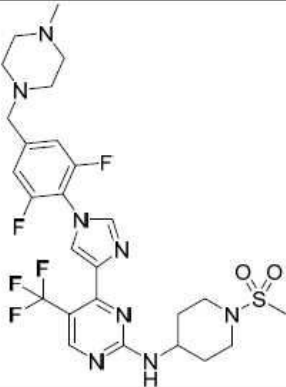
<p>346</p>	<p>2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>이미다졸-1-일)-5-(피롤리딘-1-일메틸)벤조나이트릴</p>		<p>LCMS 실측치 575.0</p>
<p>347</p>	<p>4-(1-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 572.0</p>
<p>348</p>	<p>4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 574.0</p>

[1519]

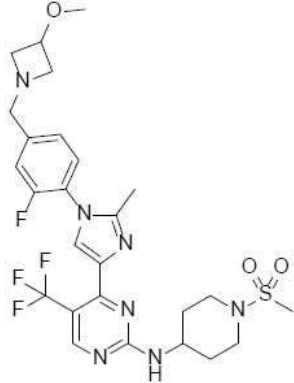
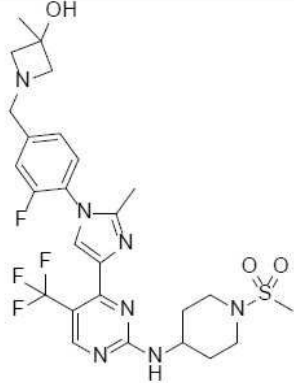
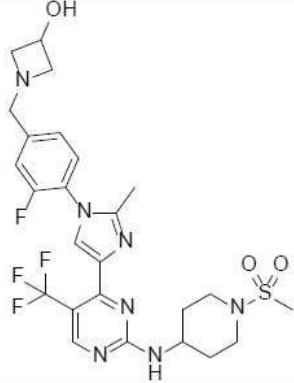
<p>349</p>	<p>4-(1-(4- ((에틸아미노)메틸) -2,6- 다이플루오로페닐)- 1H-이미다졸-4-일)- N-(1- (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5- (트라이플루오로메 틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 560.0</p> <p><sup>1</sup>H NMR (TFA 염, 600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체)  <math>\delta</math> 8.98 (br, 1H),              8.68 (s, 0.5H),              8.62 (s, 0.5H),              8.22 (s, 0.5H),              8.18 (s, 1H),              8.05 (s, 0.5H),              7.98 (m, 1H),              7.59 (m, 2H),              4.29 (s, 2H),              4.02 (m, 1H),              3.54 (m, 2H),              3.01 (m, 2H),              2.90 (m, 5H),              1.98 (m, 2H),              1.60 (m, 2H),              1.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)</p>
<p>350</p>	<p>4-(1-(2,6- 다이플루오로-4- ((메틸아미노)메틸) 페닐)-1H-이미다졸- 4-일)-N-(1- (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5- (트라이플루오로메 틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 546.0</p>

[1520]

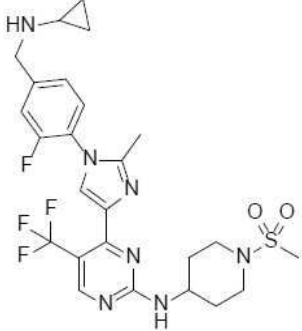




<p>351</p>	<p>4-(1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 629.1</p> <p><sup>1</sup>H NMR (TFA 염, 600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체)  <math>\delta</math> 9.29 (br, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (s, 0.5H), 7.96 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.90 (m, 5H), 2.42 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)</p>
<p>352</p>	<p>4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 615.0</p>


[1521]

<p>353</p>	<p>4-(1-(2-플루오로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)메틸)페닐)-2-메틸-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 598.0</p>
<p>354</p>	<p>1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸아제티딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 598.0</p>
<p>355</p>	<p>1-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 584.0</p>

[1522]

<p>356</p>	<p>4-(1-(4- ((사이클로프로필아 미노)메틸)-2- 플루오로페닐)-2- 메틸-1<i>H</i>이미다졸- 4-일)-<i>N</i>-(1- (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5- (트라이플루오로메 틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 568.0</p>
<p>357</p>	<p>4-(1-(4- ((다이에틸아미노) 메틸)-2- 플루오로페닐)-2- 메틸-1<i>H</i>이미다졸- 4-일)-<i>N</i>-(1- (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5- (트라이플루오로메 틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 584.1</p>
<p>358</p>	<p>4-(1-(4- ((에틸(메틸)아미노) 메틸)-2- 플루오로페닐)-2- 메틸-1<i>H</i>이미다졸- 4-일)-<i>N</i>-(1- (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5- (트라이플루오로메 틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 570.0</p>

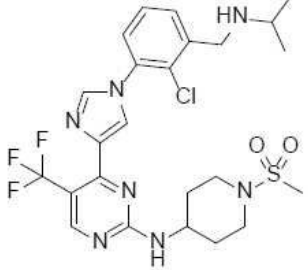

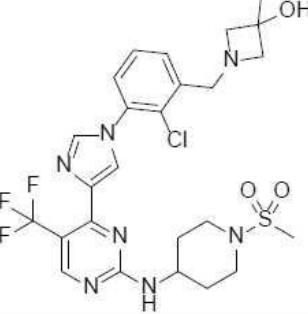
[1523]

<p>359</p>	<p>4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 556.0</p> <p><sup>1</sup>H NMR (TFA 염, 600 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 8.90 (br, 1H), 8.65 (s, 0.5H), 8.59 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (m, 1.5H), 7.70 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 7.54 (br, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)</p>
------------	---	---	---

[1524]

[1525]

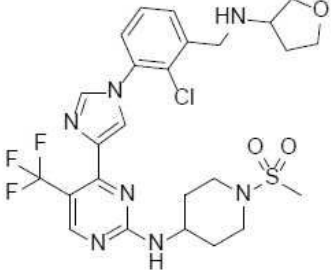
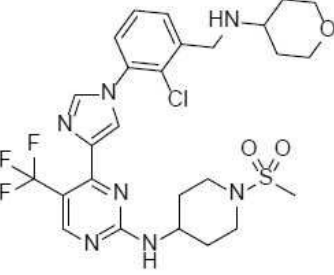
표 31. 표 31에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 77에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
360	4-(1-(2-클로로-3-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 572.3
361	4-(1-(2-클로로-3-((에틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 558.3
362	1-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸아제티딘-3-올		LCMS 실측치 600.3

[1526]

<p>363</p>	<p>(R)-1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 614.2</p>
<p>364</p>	<p>(R)-1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 600.2</p>
<p>365</p>	<p>(S)-1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 600.2</p>
<p>366</p>	<p>4-(1-(3-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 570.3</p>

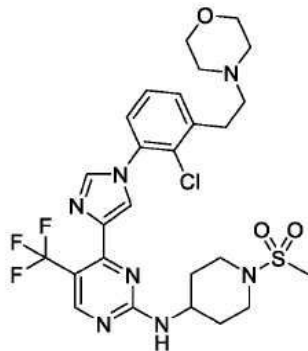
[1527]

<p>367</p>	<p>4-(1-(2-클로로-3- (((테트라하이드로퓨 란-3- 일)아미노)메틸)페닐 )-1H-이미다졸-4- 일)-N-(1-( (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5-( (트라이플루오로메틸 )피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 600.3</p>
<p>368</p>	<p>4-(1-(2-클로로-3- (((테트라하이드로- 2H-피란-4- 일)아미노)메틸)페닐 )-1H-이미다졸-4- 일)-N-(1-( (메틸설포닐)피페리 딘-4-일)-5-( (트라이플루오로메틸 )피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 614.4</p>

[1528]

[1529]

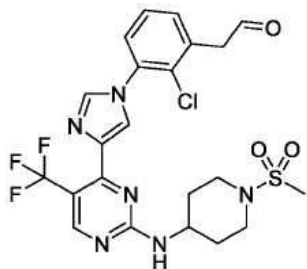
실시예 369. 4-(1-(2-클로로-3-(2-몰폴리노에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1530]

[1531]

단계 1: 2-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아세트알데하이드



[1532]

[1533]

이 화합물은, 중간체 35에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란 대신에 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$  (MH)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 543.1; 실측치 543.1.

[1534]

단계 2: 4-(1-(2-클로로-3-(2-몰폴리노에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1535]

이 화합물은, 실시예 77에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-

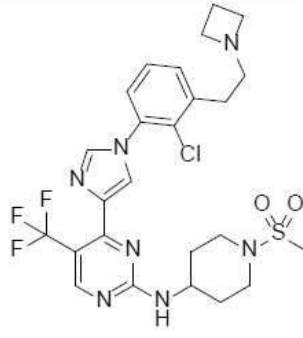
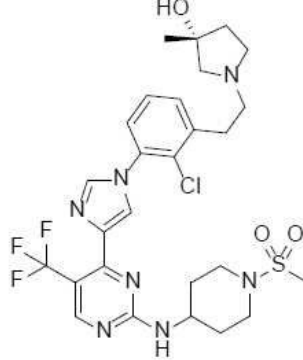
4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드 및 다이메틸아민 대신에 2-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)아세트알데하이드 및 몰폴론을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 614.2; 실측치 614.2.

[1536]

**표 32.** 표 32에서의 화합물들은 적절한 아민 출발 물질을 이용해서 실시예 369에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
370	4-(1-(2-클로로-3-(2-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 572.2
371	4-(1-(2-클로로-3-(2-(사이클로프로필아미노)에틸)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 584.2
372	1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)페네틸)-3-메틸아제티딘-3-올		LCMS 실측치 614.3

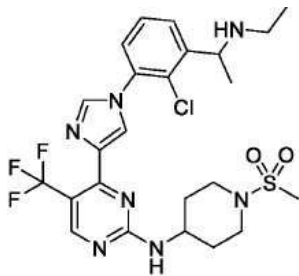
[1537]

373	4-(1-(3-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 584.3
374	<i>R</i> -1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)페넬)-3-메틸피롤리딘-3-올		LCMS 실측치 628.3

[1538]

[1539]

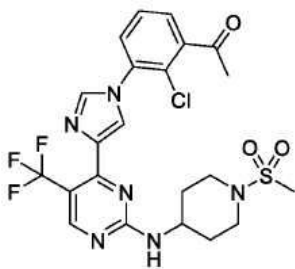
실시예 375. 4-(1-(2-클로로-3-(1-(에틸아미노)에틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1540]

[1541]

단계 1: 1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)에탄-1-온



[1542]

[1543]

이 화합물은, 중간체 35에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-다이옥사보롤란 대신에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 543.1; 실측치 543.0.

[1544]

단계 2: 4-(1-(2-클로로-3-(1-(에틸아미노)에틸)페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

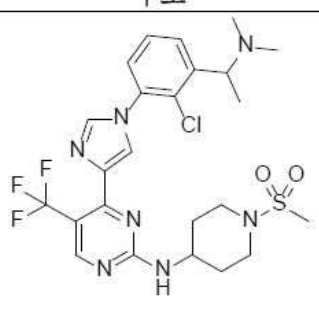
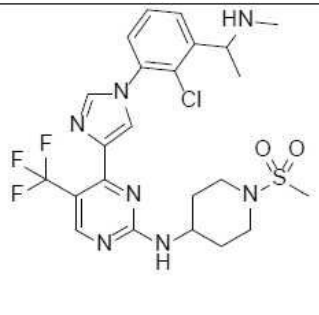
[1545]

이 화합물은, 실시예 175에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)벤즈알데하이드 및 다이메틸아민 대신에 1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미



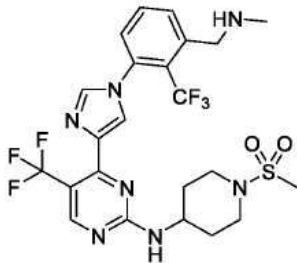
다졸-1-일)페닐)에탄-1-온 및 에탄아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{24}H_{30}ClF_3N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 572.2; 실측치 572.3.

[1546] 표 33. 표 33에서의 화합물들은 적절한 아민 출발 물질을 이용해서 실시예 375에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
376	4-(1-(2-클로로-3-(1-(다이메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 572.3
377	4-(1-(2-클로로-3-(1-(메틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 558.2

[1547]

[1548] 실시예 378. 4-(1-(3-((메틸아미노)메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1549]

[1550] 이 화합물은, 실시예 3에 기재된 절차에 따라서, 단계 1에 대해서 출발 물질로서 3-클로로-4-플루오로벤즈알데하이드 대신에 3-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{23}H_{26}F_6N_7O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 578.2; 실측치 578.4.

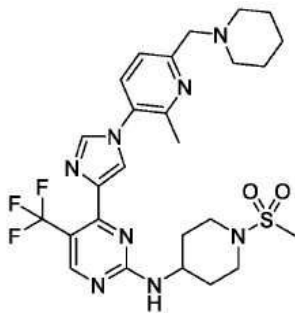
[1551] 표 34. 표 34에서의 화합물들은 적절한 아민 출발 물질을 이용해서 실시예 378에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
379	3-메틸-1-(3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-3-올		LCMS 실측치 634.4
380	4-(1-(3-(아제티딘-1-일메틸)-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-1 <i>H</i> -이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 604.4
381	( <i>R</i> )-3-메틸-1-(3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> -이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-올		LCMS 실측치 648.4

[1552]

[1553]

실시예 382. 4-(1-(2-메틸-6-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



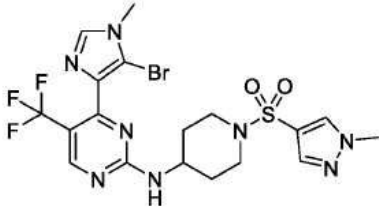
[1554]

[1555]

이 화합물은, 실시예 250에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 단계 1에 대해서 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈알데하이드 대신에 5-플루오로-6-메틸피콜린알데하이드를 그리고 단계 2에 대해서 다이메틸아민 대신에 피페리딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 579.3; 실측치 579.4.

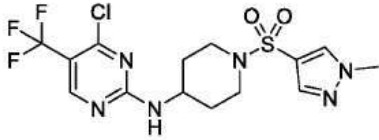
[1556]

실시예 383. 4-(5-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1557]

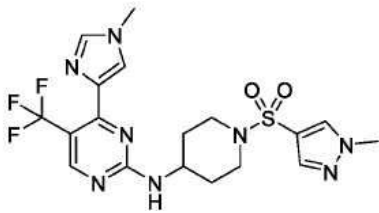
[1558] 단계 1: 4-클로로-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1559]

[1560] 이 화합물은, 중간체 4에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 1-메틸-1H-이미다졸-4-설폰닐 클로라이드 대신에 1-메틸-1H-피라졸-4-설폰닐 클로라이드를 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{14}H_{17}ClF_3N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 425.1; 실측치 425.2.

[1561] 단계 2: 4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1562]

[1563] 이 화합물은, 실시예 10에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-클로로-N-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-클로로-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용해서 제조하였다.. LCMS:  $C_{18}H_{22}F_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 471.2; 실측치 471.2.

[1564] 단계 3: 4-(5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1565] 이 화합물은, 실시예 13에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{18}H_{21}BrF_3N_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 549.1; 실측치 549.1.

[1566] 표 35. 표 35에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 1에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
384	2-클로로-3-(4-(2-(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 558.1

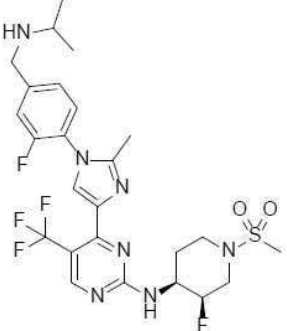

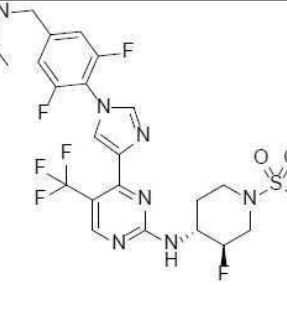
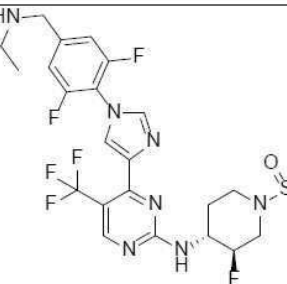
[1567]

[1568]

표 36. 표 36에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 175에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
385	4-(1-(2-플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)-6-메틸페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 570.2
386	4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 592.1
387	<i>N</i> -(((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-2-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 629.2

[1569]

<p>388</p>	<p><i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-2-메틸-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 588.1</p>
<p>389</p>	<p>4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 574.2</p>
<p>390</p>	<p>4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 578.2</p>
<p>391</p>	<p>4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-</p>		<p>LCMS 실측치 592.2</p>

[1570]

	(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민		
392	4-(1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 647.3
393	4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 576.2
394	4-(1-(2-클로로-6-플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 590.2
395	4-(1-(4-(아제티딘-1-일)메틸)-2-클로로-6-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸) 피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 588.1

[1571]

<p>396 4-(1-(2-클로로-4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-플루오로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 645.2</p>
<p>397 (<i>R</i>)-1-(3-클로로-4-(4-(2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 632.2</p>
<p>398 4-(1-(2-클로로-4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 645.3</p>
<p>399 4-(1-(4-(아제티딘-1-일)메틸)-2-클로로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 588.1</p>

[1572]

<p>400 4-(1-(2-클로로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 590.2</p>
<p>401 4-(1-(2-클로로-4-(에틸아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 576.1</p>
<p>402 (<i>R</i>)-1-(3-클로로-5-플루오로-4-(4-(2-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올</p>		<p>LCMS 실측치 650.1</p>
<p>403 4-(1-(2-클로로-4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-플루오로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 663.3</p>

[1573]



<p>404 4-(1-(4-(아제티딘-1-일메틸)-2-클로로-6-플루오로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 606.2</p>
<p>405 4-(1-(2-클로로-6-플루오로-4-((아이소프로필아미노)메틸)페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 608.2</p>
<p>406 4-(1-(2-클로로-4-((에틸아미노)메틸)-6-플루오로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 594.1</p>

[1574]

<p>407 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-4-(1-(2-플루오로-4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 600.2</p>
<p>408 4-(1-(4-((사이클로프로필아미노)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1<i>H</i>이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실측치 586.1</p>
<p>409 4-(3,5-다이플루오로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1<i>H</i>이미다졸-1-일)벤질)-1-메틸피페라진-2-온</p>		<p>LCMS 실측치 629.3</p>

[1575]

410	(S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올		LCMS 실측치 632.4
411	(R)-1-(3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올		LCMS 실측치 632.4
412	(S)-1-(3-클로로-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸피롤리딘-3-올		LCMS 실측치 632.4

[1576]

[1577]

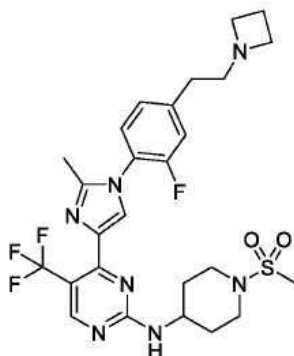
표 37. 표 37에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 101에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
413	4-(1-(4-(4-(다이에틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 653.3
414	4-(1-(2-플루오로-4-(4-메틸-4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-2-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 665.3
415	4-(1-(2-플루오로-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-2-메틸-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 680.3

[1578]

[1579]

실시예 416. 4-(1-(4-(2-(아제티딘-1-일)에틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1580]

[1581]

이 화합물은, 실시예 157에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-(2-클로로-4-아이오도페닐)-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 및 다이메틸아민 대신에 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 41) 및 아제티딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 582.2; 실측치 582.2.

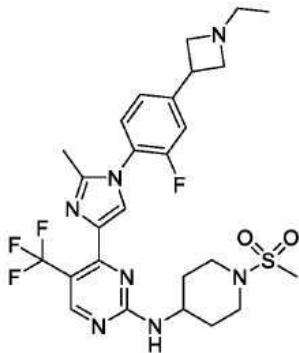
[1582] 실시예 417. 4-(1-(2-플루오로-4-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1583]

[1584] DCM(0.2ml) 중 4-(1-(4-(아제티딘-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(실시예 160, 19.2mg, 0.035 mmol), 폼알데하이드(5.2mg, 0.17 mmol) 및 아세트산(2.0μl, 0.035 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(11mg, 0.052 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 더욱 교반하였다. 이 반응물을 농축시켰다. 잔사를 이어서, MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1:1 회전이성질체) δ 10.28 - 9.72 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.01- 7.81(m, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.02- 2.87 (m, 5H), 2.86 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.59 (s, 2H). LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 568.2; 실측치 568.2.

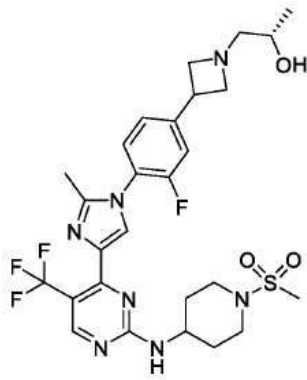
[1585] 실시예 418. 4-(1-(4-(1-에틸아제티딘-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1586]

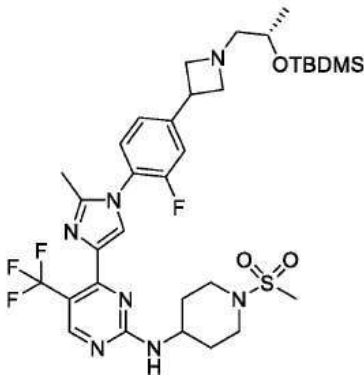
[1587] 이 화합물은, 실시예 157에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 폼알데하이드 대신에 아세트알데하이드를 사용하여 제조하였다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 582.2; 실측치 582.2.

[1588] 실시예 419. (S)-1-(3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*-이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)프로판-2-올



[1589]

[1590] 단계 1: (S)-4-(1-(4-(1-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)아제티딘-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1591]

[1592] 이 화합물은, 실시예 417에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 폼알데하이드 대신에 (S)-2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)프로판알을 사용해서 제조하였다. 완료 후, 반응물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH 0-10% 구배)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 726.3; 실측치 726.3.

[1593] 단계 2: (S)-1-(3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)프로판-2-올

[1594] THF(0.14ml) 중 (S)-4-(1-(4-(1-(2-((*tert*-부틸다이메틸실릴)옥시)프로필)아제티딘-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(20mg, 0.027 mmol)을 TBAF(0.05 ml, THF 중 1.0M)로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 더욱 교반하였다. 이 반응물을 농축시켰다. 잔사를 이어서, MeOH로 희석시키고, 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 612.2; 실측치 612.2.

[1595] 표 38. 표 38에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 419에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
420	2-(3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)에탄-1-올		LCMS [M+H]: 실측치 598.2
421	( <i>R</i> )-1-(3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)프로판-2-올		LCMS [M+H]: 실측치 612.2

[1596]

422	1-((3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)메틸)사이클로프로판-1-올		LCMS [M+H]: 실측치 624.2
-----	---	--	--------------------------------

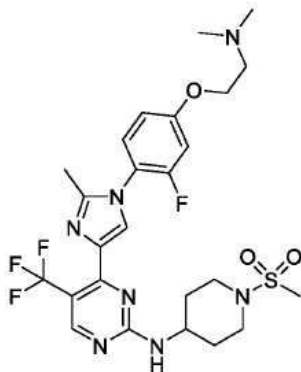
[1597]

[1598]

실시예

423.

4-(1-(4-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1599]

[1600]

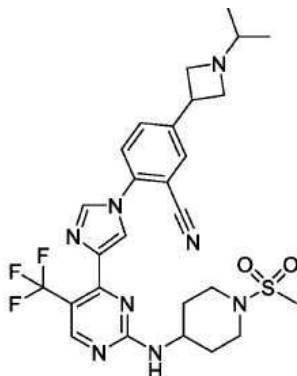
1,4-다이옥산(0.12ml) 중 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 41, 20mg, 0.032 mmol) 및 2-(다이메틸아미노)에탄-1-올(5.7mg, 0.064 mmol)의 혼합물에 [(2-다이-*tert*-부틸포스포노-3,6-다이메톡시-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-바이페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(1.4mg, 1.6 μmol) 및 나트륨 *tert*-부톡

사이드(7.7mg, 0.080 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고, 이어서 밀봉된 바이알에서 70°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 잔사를 MeOH로 희석시키고, 여과시켜 Pd 잔사를 제거하고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴 /0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 586.2; 실측치 586.2.

[1601] 표 39. 표 39에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 423에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
424	4-(1-(2-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-일)메톡시)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 612.2
425	(S)-4-(1-(2-플루오로-4-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 612.2
426	(R)-4-(1-(2-플루오로-4-((1-메틸피롤리딘-2-일)메톡시)페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 612.2

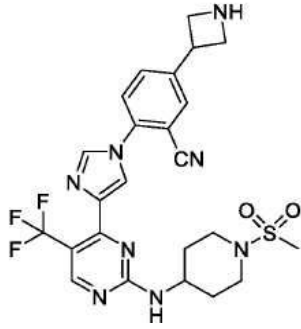
[1602] 실시예 427. 5-(1-아이소프로필아제티딘-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1604]



[1605] 단계 1: 5-(아제티딘-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1606]

[1607] THF(1ml) 중 아연 분말(17.20mg, 0.263 mmol)의 혼합물에 1,2-디브로모에탄(1.511 $\mu$ l, 0.018 mmol) 및 TMSCl(2.225 $\mu$ l, 0.018 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 N<sub>2</sub>를 살포하고, 이어서 60°C에서 밀봉된 바이알에서 교반하였다. 15분 후에, 이 혼합물에 N,N-다이메틸아세트아마이드(1ml) 중 tert-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카복실레이트(49.6mg, 0.175 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 60°C에서 추가로 15분 동안 계속 교반하였다. 이 반응물을 실온까지 냉각 후, 이 혼합물에 5-브로모-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴(실시예 125, 단계 1, 100mg, 0.175 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포노) 페로센]다이클로로팔라듐(II)(1:1)(7.2mg, 8.8  $\mu$ mol) 및 CuI(1.7mg, 8.8  $\mu$ mol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 퍼지시키고, 80°C에서 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 이어서, 잔사를 DCM(0.20ml)에 용해시키고, 트라이플루오로아세트산(0.40ml)으로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, MeOH로 희석시키고, 이어서, 분취 HPLC에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 547.2; 실측치 547.2.

[1608] 단계 2: 5-(1-아이소프로필아제티딘-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴

[1609] DCM(0.180ml) 중 5-(아제티딘-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴(10mg, 0.018 mmol), 프로판-2-온(10.18mg, 0.175 mmol) 및 아세트산(2.74 $\mu$ l, 0.048 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(10.2mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 더욱 교반하였다. 이 반응물을 농축시켰다. 이어서, 잔사를 MeOH로 희석시키고, 여과시키고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 589.2; 실측치 589.2.

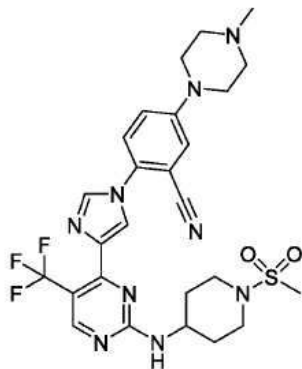
[1610] 표 40. 표 40에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 427에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
428	5-(1-메틸아세트아미노)-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 561.2
429	5-(1-에틸아세트아미노)-3-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 575.2

[1611]

[1612]

실시예 430. 5-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1613]

[1614]

1,4-다이옥산(0.1ml) 중 5-브로모-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴(실시예 125, 단계 1, 15mg, 0.026 mmol) 및 1-메틸피페라진(7.90mg, 0.079 mmol)의 혼합물에 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0):BINAP:나트륨 *tert*-부톡사이드(0.05:0.15:2 몰비)(13mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고, 이어서 밀봉된 바이알에서 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 잔사를 MeOH로 희석시키고, 여과시켜 Pd 잔사를 제거하고, 여과액을 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 590.2; 실측치 590.2.

[1615]

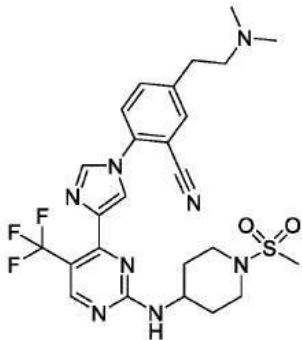
표 41. 표 41에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 430에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
431	5-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)아미노)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 578.2
432	5-((2-(다이메틸아미노)에틸)아미노)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 578.2

[1616]

[1617]

실시예 433. 5-(2-(다이메틸아미노)에틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴



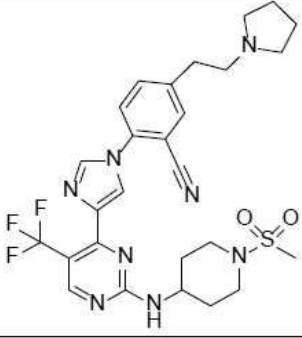
[1618]

[1619]

이 화합물은, 실시예 157에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-(2-클로로-4-아이오도페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 5-브로모-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴 (실시예 125, 단계 1)을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 563.2; 실측치 563.2.

[1620]

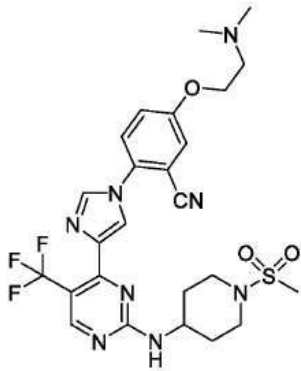
표 42. 표 42에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 433에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
434	2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)-5-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 589.2

[1621]

[1622]

실시예 435. 5-(2-(다이메틸아미노)에톡시)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*이미다졸-1-일)벤조나이트릴



[1623]

[1624]

이 화합물은, 실시예 423에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1*H*이미다졸-4-일)-*N*-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민 대신에 5-브로모-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1*H*이미다졸-1-일)벤조나이트릴(실시예 125, 단계 1)을 사용해서 제조하였다.. LCMS: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 579.2; 실측치 579.2.

[1625]

표 43. 표 43에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 435에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
436	5-에톡시-2-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 536.2
437	2-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 605.2

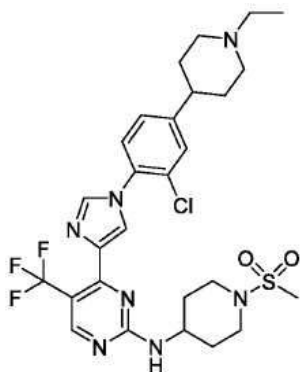
[1626]

[1627]

실시예

438.

4-(1-(2-클로로-4-(1-에틸피페리딘-4-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1628]

[1629]

이 화합물은, 실시예 427에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 5-브로모-2-(4-(2-((1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴(실시예 125, 단계 1) 대신에 4-(1-(2-클로로-4-아이오도페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설폰닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 42), tert-부틸 3-아이오도아세트티딘-1-카복실레이트 대신에 tert-부틸 4-아이오도피페리딘-1-카복실레이트, 그리고 아세트론 대신에 아세트알데하이드를 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 612.2; 실측치 612.2.

[1630]

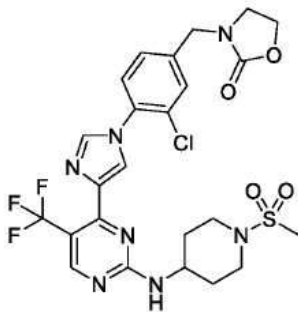
표 44. 표 44에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 438에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
439	4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 598.2
440	4-(1-(2-클로로-4-(1-메틸아제티딘-3-일)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 570.2

[1631]

[1632]

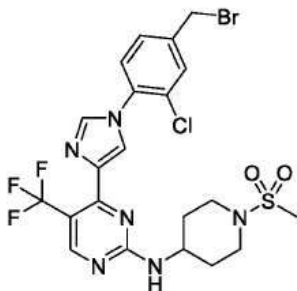
실시예 441. 3-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)옥사졸리딘-2-온



[1633]

[1634]

단계 1: 4-(1-(4-(브로모메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1635]

[1636]

DCM(2ml) 중 (3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)메탄올(실시예 231, 226mg, 0.425 mmol)의 용액에 사브로민화탄소(155mg, 0.468 mmol) 및 트라이페닐포스핀(123mg, 0.468 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DCM/EtOAc 0-100% 구배)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 593.0; 실측치 593.0.

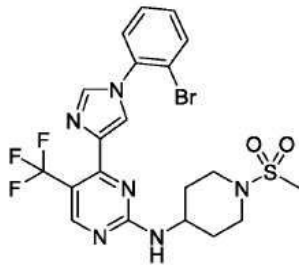
[1637]

단계 2: 3-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-

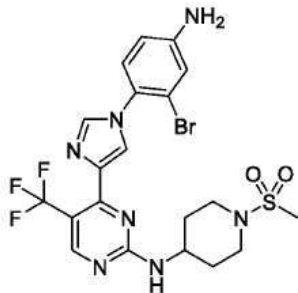
1H-이미다졸-1-일)벤질)옥사졸리딘-2-온

[1638] THF(0.253ml) 중 옥사졸리딘-2-온(6.60mg, 0.076 mmol)의 용액에 수소화나트륨(2.425mg, 0.101 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후 4-(1-(4-(브로모메틸)-2-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(15mg, 0.025 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 더욱 교반하였다. 완료 후, 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 잔사를 MeOH로 희석시키고, 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 600.1; 실측치 600.1.

[1639] 실시예 442. 4-(1-(2-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1640] .  
 [1641] 단계 1: 4-(1-(4-아미노-2-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

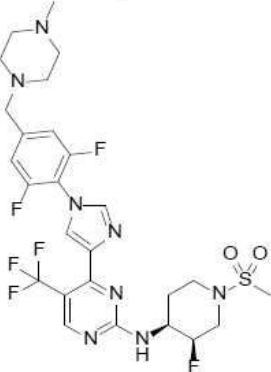



[1642] .  
 [1643] 이 화합물은, 중간체 41에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 38) 대신에 4-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(중간체 2), 그리고 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠 대신에 1-플루오로-2-브로모-4-나이트로벤젠을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 560.1; 실측치 560.1.

[1644] 단계 2: 4-(1-(2-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

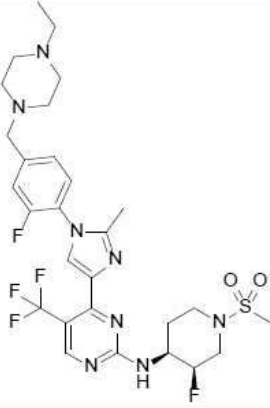
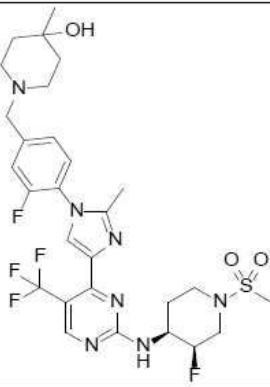
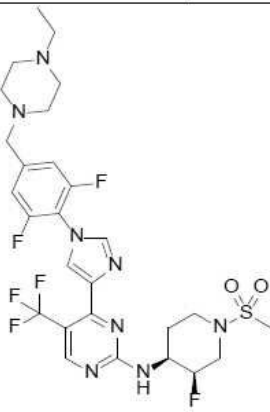
[1645] 4-(1-(4-아미노-2-브로모페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(359mg, 0.64 mmol)에 HCl(2.0M 수용액, 4.0ml) 및 아질산나트륨(221mg, 3.20 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 5분 동안 교반 후, 차아인산나트륨 일수화물(200mg, 1.921 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응물을 중탄산나트륨 용액 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액으로 반응 중지시키고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 이어서, 잔사의 작은 분획을 MeOH로 희석시키고, 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 545.1; 실측치 545.1.

[1646] 표 45. 표 45에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 175에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.


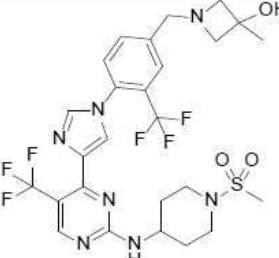

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
443	4-(1-(2,6-다이플루오로-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 633.2
444	4-(1-(4-((에틸아미노)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 578.1

[1647]



<p>445</p>	<p>4-(1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실험치 643.3</p>
<p>446</p>	<p>1-(3-플루오로-4-(4-(2-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-2-메틸-1<i>H</i>-이미다졸-1-일)벤질)-4-메틸피페리딘-4-올</p>		<p>LCMS 실험치 644.2</p>
<p>447</p>	<p>4-(1-(4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-2,6-다이플루오로페닐)-1<i>H</i>-이미다졸-4-일)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민</p>		<p>LCMS 실험치 647.3</p>

[1648]

448	4-(1-(4-(((2,2-다이플루오로에틸)아미노)메틸)-2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 628.1
449	3-메틸-1-(4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-3-(트리플루오로메틸)벤질)아제티딘-3-올		LCMS 실험치 634.2
450	4-(1-(4-(((2,2-다이플루오로에틸)아미노)메틸)-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실험치 574.3

[1649]

[1650]

표 46. 표 46에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 441에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
451	1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-4-메틸피페라진-2-온		LCMS [M+H]: 실측치 627.2
452	1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-2-온		LCMS [M+H]: 실측치 584.2
453	1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)-3-메틸이미다졸리딘-2-온		LCMS [M+H]: 실측치 613.2

[1651]

454	1-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)피롤리딘-2-온		LCMS [M+H]: 실측치 598.2
-----	--	--	--------------------------------

[1652]

[1653]

표 47. 표 47에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 101에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
455	1-(1-(3-플루오로-4-(2-에틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)피페리딘-3-올		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 667.3
456	1-(3-플루오로-4-(2-에틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)-3-메틸아제티딘-3-올		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 584.2

[1654]

[1655]

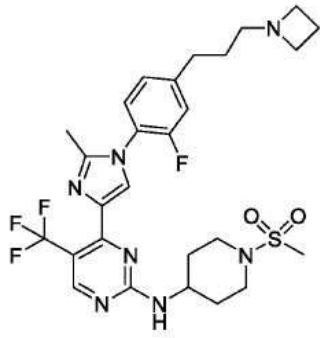
표 48. 표 48에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 433에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
457	5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 618.3
458	2-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)-5-(2-(피페리딘-1-일)에틸)벤조나이트릴		LCMS [M+H] <sup>+</sup> : 실측치 603.2

[1656]

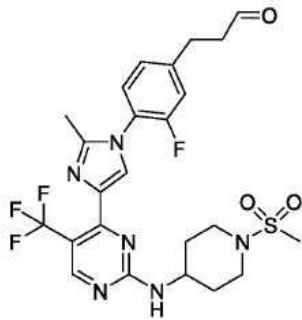
[1657]

실시예 459.  
4-(1-(4-(3-(아제티딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1658]

[1659] 단계 1: 3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)프로판알



[1660]

[1661] DMF(0.42mℓ) 중  
 4-(1-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(106mg, 0.170 mmol) 및 프로프-2-엔-1-올(14.8mg, 0.255 mmol)의 혼합물에 벤질트라이에틸암모늄 클로라이드(38.7mg, 0.170 mmol), 중탄산나트륨(35.7mg, 0.424 mmol) 및 아세트산팔라듐(II)(1.9mg, 8.5 μmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 N<sub>2</sub>로 탈기시키고, 이어서 밀봉된 바이알에서 55°C에서 하룻밤 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피(DCM/EtOAc, 0-100%에 이어서 DCM/MeOH, 0-10%로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 555.2; 실측치 555.2.

[1662] 단계 2: 4-(1-(4-(3-(아제티딘-1-일)프로필)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1663] 이 화합물은, 실시예 157, 단계 3에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 2-(3-클로로-4-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)아세트알데하이드(실시예 157, 단계 2) 대신에 3-(3-플루오로-4-(2-메틸-4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)페닐)프로판알을 사용하고, 그리고 다이메틸아민 대신에 아제티딘을 사용해서 제조하였다. LCMS: C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 596.2; 실측치 596.2.

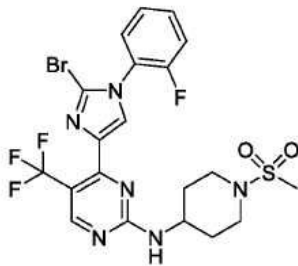
[1664] 표 49. 표 49에서의 화합물은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 423에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
460	4-(1-(4-(3-(에틸(메틸)아미노)프로필)-2-플루오로페닐)-2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS [M+H]: 실측치 598.3

[1665]

[1666]

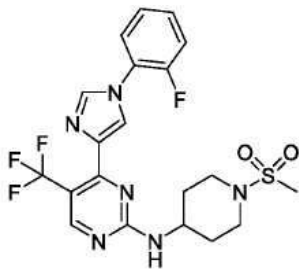
실시예 461. 4-(2-브로모-1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1667]

[1668]

단계 1: 4-(1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민



[1669]

[1670]

이 화합물은, 실시예 442에 기재된 절차에 따라서, 출발 물질로서 1-플루오로-2-브로모-4-나이트로벤젠 대신에 1,2-다이플루오로-4-나이트로벤젠을 사용해서 제조하였다. LCMS:  $C_{20}H_{21}F_4N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 485.1; 실측치 485.1.

[1671]

단계 2: 4-(2-브로모-1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민

[1672]

-78°C에서 3 ml THF 중 다이아이소프로필아민(0.17ml, 1.2 mmol)의 용액에 헥산 중 n-BuLi(0.69ml, 1.6M, 1.1 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 -78°C에서 1분 교반하였다. LDA 용액에 THF(3ml) 중 4-(1-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민(219mg, 0.452 mmol)을 -78°C에서 첨가하고, 이 혼합물을 -78°C에서 30분 이상 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 THF(4ml) 중 사브로민화탄소(600mg, 1.808 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온까지 서서히 가온시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어서, 잔사의 작은 분획을 MeOH로 희석시키고, 분취 HPLC(Sunfire C18 칼럼, 60 ml/분의 유량에서 아세트나이트릴/0.1% TFA 함유수로 용리)에 의해 정제시켰다. LCMS:  $C_{20}H_{20}BrF_4N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>에 대한 계산치: m/z = 563.0; 실측치 563.0.

[1673]

표 50. 표 50에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 77에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
462	4-(1-(2-클로로-3-(((메틸-d3)아미노)메틸)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 547.2
463	1-(2-클로로-3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤질)아제티딘-3-카보나이트릴		LCMS 실측치 595.2

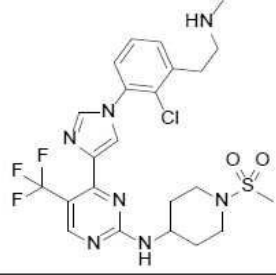
[1674]

[1675]

표 51. 표 51에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 369에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
464	4-(1-(2-클로로-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 627.2
465	4-(1-(2-클로로-3-(2-(아이소프로필아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 586.2
466	4-(1-(2-클로로-3-(2-(에틸아미노)에틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-N-(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 572.2


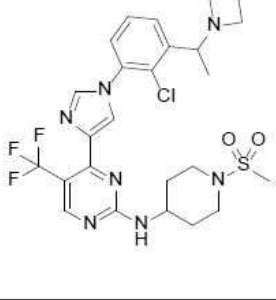
[1676]

467	4-(1-(2-클로로-3-(2-(메틸아미노)에틸)페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 558.2
-----	---	---	-------------------

[1677]

[1678]

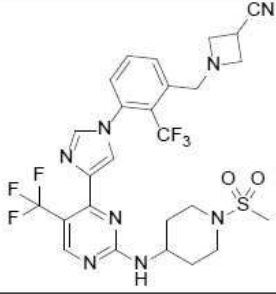

표 52. 표 52에서의 화합물들은 적절한 아민 출발 물질을 이용해서 실시예 375에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
468	4-(1-(2-클로로-3-(1-(아이소프로필아미노)에틸)페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 586.2
469	4-(1-(3-(1-(아제티딘-1-일)에틸)-2-클로로페닐)-1 <i>H</i> 이미다졸-4-일)- <i>N</i> -(1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민		LCMS 실측치 584.2

[1679]

[1680]

표 53. 표 53에서의 화합물들은 적절한 아민 출발 물질을 이용해서 실시예 378에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
470	1-(3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤질)아제티딘-3-카보나이트릴		LCMS 실측치 629.2
471	(S)-1-(3-(4-(2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1 <i>H</i> 이미다졸-1-일)-2-(트라이플루오로메틸)벤질)피롤리딘-3-카보나이트릴		LCMS 실측치 643.2

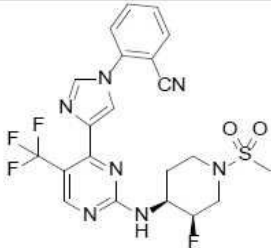
[1681]

[1682]

표 54. 표 54에서의 화합물들은 적절한 출발 물질을 이용해서 실시예 1에 제시된 합성 프로토콜에 따라서 제조



하였다.

Ex.	명칭	구조	분석 데이터
472	2-(4-(2-(((3R,4S)-3-플루오로-1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일)벤조나이트릴		LCMS 실측치 510.1

[1683]

[1684]

**실시예 A. CDK2/사이클린 E1 HTRF 효소 활성 검정**

[1685]

CDK2/사이클린 E1 효소 활성 검정은 바칼로바이러스 발현 시스템(Carna 제품 번호 04-165)에서 FLAG-사이클린 E1과 함께 N-말단 GST-태그화된 단백질로서 공동 발현된 전장 인간 CDK2를 이용한다. 검정은 8 $\mu$ l의 최종 반응 용적으로 백색 384-웰 폴리스타이렌 플레이트에서 수행하였다. CDK2/사이클린 E1(0.25nM)을 검정 완충액(50mM HEPES pH 7.5, 1mM EGTA, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM DTT, 0.05mg/ml BSA 및 0.01% Tween 20 함유) 중에서 ATP(50  $\mu$ M 또는 1mM) 및 50nM ULight<sup>TM</sup>-표지된 eIF4E-결합 단백질 1(THR37/46) 펩타이드(PerkinElmer)의 존재 하에 실온에서 60분 동안 실시예의 화합물(DMSO로 연속 희석된 40nL)과 인큐베이션하였다. EDTA 및 유로퓸-표지된 항-포스포-4E-BP1 항체(PerkinElmer)를 각각 15nM 및 1.5nM의 최종 농도를 위하여 첨가함으로써 반응을 중지시켰다. HTRF 신호는 PHERAstar FS 플레이트 리더(BMG Labtech) 상에서 실온에서 1시간 후에 판독하였다. 데이터는 각 화합물에 대해서 IC<sub>50</sub>을 결정하기 위하여 3 또는 4 파라미터 용량 반응 곡선을 이용해서 IDBS XLfit 및 GraphPad Prism 5.0 소프트웨어로 분석하였다. 실시예 A의 검정에서 1mM ATP에서의 실시예의 화합물에 대해서 측정된 바와 같은 IC<sub>50</sub> 데이터는 표 55에 제시되어 있다.

[1686]

**표 55**

실시예	IC <sub>50</sub> (nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	++
16	+
17	+
18	+
19	++
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+

[1687]

26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+

[1688]

70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+

[1689]

114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+

[1690]

158	+
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168	+
169	+
170	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+

[1691]

202	+
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
245	+

[1692]

246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+
289	+

[1693]

290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	+
298	+
299	+
300	+
301	+
302	+
303	+
304	+
305	+
306	+
307	+
308	+
309	+
310	+
311	+
312	+
313	+
314	+
315	+
316	+
317	+
318	+
319	+
320	+
321	+
322	+
323	+
324	+
325	+
326	+
327	+
328	+
329	+
330	+
331	+
332	+
333	+

[1694]



334	+
335	+
336	+
337	+
338	+
339	+
340	+
341	+
342	+
343	+
344	+
345	+
346	+
347	+
348	+
349	+
350	+
351	+
352	+
353	+
354	+
355	+
356	+
357	+
358	+
359	+
360	+
361	+
362	+
363	+
364	+
365	+
366	+
367	+
368	+
369	+
370	+
371	+
372	+
373	+
374	+
375	+
376	+
377	+

[1695]

378	+
379	+
380	+
381	+
382	+
383	+
384	+
385	+
386	+
387	+
388	+
389	+
390	+
391	+
392	+
393	+
394	+
395	+
396	+
397	+
398	+
399	+
400	+
401	+
402	+
403	+
404	+
405	+
406	+
407	+
408	+
409	+
410	+
411	+
412	+
413	+
414	+
415	+
416	+
417	+
418	+
419	+
420	+
421	+

[1696]

422	+
423	+
424	+
425	+
426	+
427	+
428	+
429	+
430	+
431	+
432	+
433	+
434	+
435	+
436	+
437	+
438	+
439	+
440	+
441	+
442	+
443	+
444	+
445	+
446	+
447	+
448	+
449	+
450	+
451	+
452	+
453	+
454	+
455	+
456	+
457	+
458	+
459	+
460	+
461	+
462	+
463	+
464	+
465	+

[1697]

466	+
467	+
468	+
469	+
470	+
471	+
472	+

+는 ≤ 50 nM 을 지칭한다  
 ++는 >50nM 내지 200 nM 을 지칭한다  
 +++는 >200nM 내지 500 nM 을 지칭한다  
 ++++는 >500nM 내지 1000 nM 을 지칭한다

[1698]

[1699] 실시예 B1. 난소 및 자궁내막암 세포주에서 사이클린 E1의 특성규명

[1700]

사이클린 E1("CCNE1") 유전자는 다양한 난소 및 자궁내막암 세포주에서 평가되었다(도 1a 및 도 1b). CCNE1은 COV318, OVCAR3 OVARY, Fu-OV1 및 KLE 세포에서 증폭되었고, 이들 각각은 복제수에 의해 CCNE1 기능 획득을 나타내었다(복제수("CN") > 2)(도 1a). 이와 대조적으로, CCNE1은 COV504, OV56 또는 Igrov1 세포에서 증폭되지 않았는데, 이들 각각은 유전자의 복제 중성(2) 또는 기능 상실을 나타내었다(CN≤2). CN은 Broad Institute

Cancer Cell Line Encyclopedia("CCLE") 데이터베이스(Barretina, et al., *Nature*, 2012, 483(7391):603-7, 이것은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨)로부터 얻었다.

- [1701] 웨스턴 블롯 분석은 CCNE1 단백질 수준을 평가하기 위하여 COV318, OVCAR3\_OVARY, Fu-OV1, KLE, COV504, OV56 및 Igrov1 세포로부터 단백질 샘플에 대해 수행되었다. CCNE1 단백질 수준은 유전자의 복제 증성 또는 기능 상실을 가진 세포주(CN≤2; 즉, COV504, OV56 및 Igrov1 세포)에 비해서 복제수만큼 CCNE1 기능 획득을 가진 세포주(CN > 2; 즉, COV318, OVCAR3\_OVARY, Fu-OV1 및 KLE 세포)에서 더 높았다.
- [1702] **실시예 B2. siRNA에 의한 CDK2-억제인은 CCNE1-비증폭 인간 암세포주가 아니라 CCNE1-증폭된 인간 암세포주에서의 증식을 저해한다**
- [1703] CCNE1-증폭된 세포주 대 CCNE1-비증폭 세포주에서의 CDK2-억제인의 효과가 평가되었다. CCNE1-증폭된 세포주 (Fu-OV1 및 KLE) 또는 CCNE1-비증폭 세포주(COV504 및 Igrov1)를 대조군("ctrl") 또는 CDK2-특이적 소간섭 RNA("siRNAs")("CDK2 siRNA-1" 및 "CDK2 siRNA-2")로 처리하였다(도 2a 도 2b 및 도 3a 및 도 3b). siRNA로 형질주입 72시간 후에, 세포를 수거하고 형광 활성화 세포 분류("FACS")에 의한 세포 주기 분석을 수행하였다(도 2a 및 도 3a). CDK2의 억제는 웨스턴 블롯에 의해 확인되었다(도 2b 및 도 3b). CDK2-억제인은 CCNE1-비증폭 세포주에서가 아니라 CCNE1-증폭된 세포주에서 증식을 저해하였다(도 2a 및 도 3a).
- [1704] 유사한 실험은 추가의 CCNE1-증폭된 세포주(COV318, OVCAR3, Fu-OV1 및 KLE) 및 CCNE1-비증폭 세포주(COV504, OV56 및 Igrov1)에서 수행하였다(도 4). CDK2-특이적 siRNA로 처리 후 3일에 S 단계에서의 세포의 백분율은 대조군 siRNA에 의한 처리에 비해서 CCNE1-증폭된 세포주에서 유의하게 감소되었다(도 4). 도 2a 및 도 3a의 결과와 일관되게, CDK2-특이적 siRNA에 의한 처리 후 3일에 S 단계에서의 세포의 백분율은 대조군 siRNA에 의한 처리에 비해서 CCNE1-비증폭 세포주에서 유의한 차이가 없었다(도 4).
- [1705] **실시예 B3. CDK4/6 억제 시 CCNE1 증폭된 그리고 CCNE-비증폭 세포주에서의 증식**
- [1706] CCNE1-증폭된 세포주 대 CCNE1-비증폭 세포주에서의 CDK4/6-억제 효과가 평가되었다. CCNE1-증폭된 세포 (OVCAR3) 또는 CCNE1-비증폭 세포(COV504)를 다이메틸 설폭사이드("DMSO") 대조군 또는 증가하는 농도의 CDK4/6 억제제 팔보시클립으로 처리하였다(도 5). DMSO 또는 팔보시클립에 의한 처리 16시간 후에, 세포를 수거하고 FACS에 의한 세포 주기 분석을 수행하였다(도 5). CDK4/6-억제는 CCNE1-증폭된 세포에서가 아니라 CCNE1-비증폭 세포에서 증식의 용량-의존적 저해를 초래하였다(도 5).
- [1707] 유사한 실험은 CCNE1-증폭된 세포주(COV318 및 OVCAR3) 및 CCNE1-비증폭 세포주(COV504, OV56 및 Igrov1)의 더 큰 세트에서 수행되었다(도 6). 팔보시클립에 의한 처리 16시간 후에 S 단계에서의 세포의 백분율은 DMSO에 의한 처리와 비교해서 용량-의존적 방식으로 CCNE1-비증폭 세포주에서 감소되었다(도 6). 도 5의 결과와 일관되게, 팔보시클립에 의한 처리 16시간 후에 S 단계에서의 세포의 백분율은 DMSO에 의한 처리와 비교해서 CCNE1-증폭된 세포주에서 유의한 차이가 없었다(도 6).
- [1708] **실시예 B4. CDK2-억제인은 CCNE1-비증폭 세포주에서가 아니라 CCNE1-증폭된 세포주에서 S780에서의 Rb 인산화를 차단한다**
- [1709] CCNE1-증폭된 세포주 대 CCNE1-비증폭 세포주에서 서열번호 3의 Ser-780("S780")에서의 Rb 인산화에 대한 CDK2-억제인의 효과가 평가되었다. CCNE1-증폭된 세포주(COV318, Fu-OV1 및 KLE) 또는 CCNE1-비증폭 세포주 (COV504, OV56 및 Igrov1)를 ctrl 또는 CDK2-특이적 siRNA로 처리하였다(도 7a 및 도 7b). siRNA에 의한 형질주입 72시간 후에, 세포를 수거하고 총 단백질을 웨스턴 블롯에 의해 분석하였다. CDK2의 억제는 웨스턴 블롯에 의해 확인되었다. CDK2-억제인은 CCNE1-증폭된 세포주에서 S780에서의 Rb 인산화를 차단하였지만(도 7a), CCNE1-비증폭 세포주에서는 차단하지 않았다(도 7b).
- [1710] **실시예 B5. 팔보시클립은 CCNE1-증폭된 세포주에서가 아니라 CCNE1 비증폭 세포주에서 S780에서의 Rb 인산화를 차단한다**
- [1711] CCNE1-증폭된 세포주 대 CCNE1-비증폭 세포주에서 S780에서의 Rb 인산화에 대한 CDK4/6-억제의 효과가 평가되었다. CCNE1-증폭된 세포주(OVCAR3 및 COV318) 또는 CCNE1-비증폭 세포주(COV504 및 OV56)를 DMSO 또는 각종 용량의 팔보시클립으로 처리하였다(도 8a 및 도 8b). 처리 후 1시간 또는 15시간에, 세포를 수거하고 총 단백질을 추출하고 웨스턴 블롯에 의해 분석하였다(도 8). 팔보시클립 처리는 CCNE1-비증폭 세포주에서 S780에서의 Rb 인산화를 차단하였지만(도 8b), CCNE1-증폭된 세포주에서는 차단하지 않았다(도 8a).

[1712] **실시예 B6. dTAG에 의한 CDK2 분해는 S780에서의 Rb 인산화를 감소시킨다**

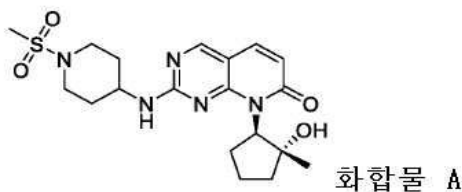
[1713] CDK2 녹다운이 CCNE1-증폭된 세포에서 S780에서의 Rb 인산화를 감소시키는 것(실시예 B4 참조)을 더욱 확인하기 위하여, dTAG 시스템은 CDK2를 분해시키는데 사용되었고, S780-인산화된 Rb의 수준이 평가되었다(Erb et al., *Nature*, 2017, 543(7644):270-274, 이것은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨). 간략하게는, Cas9 작제물의 렌티바이러스 형질도입에 의해 Cas9를 발현시키도록 OVCAR3 세포를 조작하였다. 이어서, CDK2-FKBP12F36V-HA 발현 작제물의 렌티바이러스 형질도입에 의해 CDK2-FKBP12F36V-HA 융합 단백질을 발현시키도록 OVCAR3-Cas9 세포를 조작하였다. 다음에, 불활성화된 내인성 CDK2를 갖도록 세포주를 조작하기 위하여, OVCAR3(Cas9, CDK2-FKBP12F36V-HA) 세포에 CDK2 sgRNA("CDK2-gRNA")를 형질도입하고; 비표적화 sgRNA("Ctl-gRNA"; Collecta)로 형질도입된 OVCAR3(Cas9, CDK2-FKBP12F36V-HA) 세포는 대조군 세포주로서 제공되었다.

[1714] CDK2-FKBP12F36V-HA 단백질을 dTAG에 의해 분해시키기 위하여(도 9a), 세포를 DMSO로 또는 적정 농도의 dTAG로 14시간 동안 처리하였다. 세포를 수거하고 웨스턴 블롯을 위하여 처리하였다(도 9b). CDK2-FKBP12(F36V)의 용량-반응 분해는 대조군- 및 CDK2-gRNA 처리된 세포 둘 다에서 dTAG에 의한 처리 후 웨스턴 블롯에 의해 검출되었다(도 9b). 분해는 HA-태크에 대해서 웨스턴 블롯에 의해 더욱 확인되었다. 외인성 CDK2 단백질은 CDK2-gRNA가 아니라 gRNA로 처리된 OVCAR3 세포에서 검출되었다(도 9b). CDK2-FKBP12(F36V) 분해는 CDK2 녹아웃 OVCAR3 세포에서 S780에서의 Rb 인산화를 저해하였지만, 내인성 CDK2 발현을 갖는 OVCAR3 세포에서는 저해하지 않았다.

[1715] **실시예 B7. CDK2 저해제의 식별을 위한 p-Rb S780 HTRF 세포 검정**

[1716] 시험관내 CDK2/CCNE1 효소 활성 검정은 균일 시간-분해 에너지 전달("HTRF")을 이용해서 펩타이드 기질의 인산화를 측정하는데 사용되었다. 먼저, CDK2 저해에 대한 8-((1R,2R)-2-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)-2-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(화합물 A; 미국 특허 출원 공개 제 2018/0044344호, 51페이지, 단락 [0987], 이것은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용됨)의 특이성은 키나제 활성 검정을 통해서 확인되었다(도 10a). 이를 위해서, LANCE® Ultra 키나제 검정은 기질로서의 ULight™-표지된 EIF4E-결합 단백질 1(Thr37/46) 펩타이드(PerkinElmer, TRF0128-M) 및 유로퓸-표지된 항-포스포-EIF4E 결합 단백질1(Thr37/46) 항체(PerkinElmer, TRF0216-M)로 사용되었다. 유로퓸 도너의 형광(620nm)에 대한 표지된 기질로 전달된 형광(665nm)의 비는 인산화의 정도를 나타낸다. 화합물 A에 대한 IC<sub>50</sub>은 1.1nM인 것으로 결정되었다(도 10a). 이와 대조적으로, CDK4/6 저해제 팔보시클립에 대한 IC<sub>50</sub>은 10,000nM였다(도 10a).

[1717] 다음에, CDK2 pRb(S780) HTRF 세포 검정을 수행하여, 화합물 A 또는 팔보시클립으로 처리시 CCNE1 증폭된 COV318 세포에서 세린 780에 대해 인산화된 Rb의 정량적 검출을 가능하게 하였다(도 10b). 팔보시클립이 아닌 화합물 A에 의한 처리는, CCNE1 증폭된 세포에서 세린 780에 대한 Rb 인산화를 저해하였다(도 10b). 이 검정에서 화합물 A에 대한 IC<sub>50</sub>은 37nM였던 반면, 팔보시클립에 대한 IC<sub>50</sub>은 3,000nM 초과였다(도 10b).



[1718] **실시예 B8. CCLE 데이터 세트의 생물정보 분석은 CCNE1 증폭된 세포에서의 CDK2 저해에 대한 감수성이 기능성 p16에 의존하는 것을 나타낸다**

[1720] CCNE1-증폭된 세포에서 CDK2-저해에 대한 감수성을 예측하기 위한 바이오마커를 식별하는 시도에서, CCLE로부터의 460 세포주를 분석하였다(Barretina, 상기 참조). 우선, 세포주를 CCNE1 복제수 및 발현 그리고 shRNA 녹다운 데이터에 기초한 CDK2 감수성 점수에 기초하여 여과시켰다. 총 41개 세포주가 3 초과 CCNE1 복제수 및 CCNE1 발현 점수(CCLE: > 3)를 갖는 것으로 식별되었다. 이들 41개 세포주 중, 18개(44%)가 CDK2 저해에 감수성이었던 반면(CDK2 감수성 점수 ≤ -3), 23개(56%)는 CDK2 저해에 불감성이었다(CDK2 감수성 점수 > -3).

[1721] 다음에, p16 상태는 CDK2-감수성 및 CDK2-불감성 세포주에서 평가되었다(도 11). CDK2-저해에 대해서 감수성이 18개 세포주 중, 100%는 정상 p16 유전자를 발현하였다(도 11). 이와 대조적으로, 23개의 CDK2-불감성 세포주 중 단지 4개는 정상 p16 유전자를 발현하였다(도 11). 23 CDK2-불감성 세포주의 대다수는 기능장애 p16 유전자 발현을 나타내었고; p16 유전자는 23개 세포주 중 10개에서 결실되었고; p16 유전자는 23개 세포주 중 5개에서

침묵되었고, p16 유전자는 23개 세포주 중 4개에서 돌연변이되었다(도 11).

[1722] CCNE1 증폭된 세포주에서의 CDK2 감수성 및 CDKN2A/p16 상태의 요약은 하기 표 56에서 제공된다.

[1723] **표 56.** CDK2 감수성 점수  $\leq 3$ 을 가진 세포주는 CDK2 감수성 세포주로서 계수되었고;  $\geq 3$ 은 CDK2 불감성 세포주로서 계수되었다. 실험에서 검증된 세포주는 볼드체이다. NCI-N87\_STOMACH는 웨스턴 블롯에서 CDKN2A/P16 단백질 발현을 나타내지 않았다. CCNE1 및 CDKN2A/P16 복제수는 CCLE 데이터세트에 기초하여 계산되었다. 발현 점수  $< 0$ 은 유전자 침묵으로서 계수되었다.

세포주	CDK2 감수성 점수	CCNE1 복제수	CDKN2A 복제수	CDKN2A/p16 mRNA 발현 점수	CDKN2a/p16 기능 장애
HCC1569_BREAST	-9.6	16	2	5.11	
OVISE_OVARY	-9.4	3	2	4.17	
MKN1_STOMACH	-8.9	5	1	4.28	
EFE184_ENDOMETRIUM	-8.7	3	2	3.97	
KURAMOCHI_OVARY	-8.2	3	2	3.60	
MKN7_STOMACH	-7.7	21	1	4.37	
MDAMB157_BREAST	-7.6	6	2	5.01	
HCC70_BREAST	-7.6	4	4	4.88	
NIHOVCAR3_OVARY	-7.4	10	2	4.15	
FUOV1_OVARY	-7	10	3	5.19	
KLE_ENDOMETRIUM	-7	7	2	6.24	
COV318_OVARY	-7	14	2	5.09	
CAOV4_OVARY	-6.7	3	2	3.59	
MFE280_ENDOMETRIUM	-6.3	4	2	4.97	
NCIH661_LUNG	-6.2	5	2	3.73	
OVCAR4_OVARY	-4.3	4	1	4.77	
SINUS_OVARY	-3.8	5	3	5.35	
OVCAR8_OVARY	-3.7	3	2	5.21	
RMUGS_OVARY	-2.8	4	1	-0.08	침묵
NCCSTCK140_STOMACH	-2.7	3	0	-4.70	결실
NCIH2286_LUNG	-1.6	3	1	3.63	돌연변이
HOP62_LUNG	-1.4	4	0	-1.21	결실
LN340_CENTRAL_NERVOUS_SYSTEM	-1.0	3	0	-5.47	결실

NCIH1339_LUNG	-0.8	3	2	2.42	미지
NCIN87_STOMACH	0.1	3	2	4.67	심대 초반
U2OS_BONE	0.4	3	1	-5.72	없음
SF172_CENTRAL_NERVOUS_SYSTEM	0.5	3	0	-2.35	침묵
CAL120_BREAST	0.6	4	1	4.86	결실
RMGI_OVARY	0.9	3	0	-3.33	결실
OV90_OVARY	0.9	3	1	3.95	돌연변이
SNU601_STOMACH	1.1	4	2	-3.79	침묵
EW8_BONE	1.5	5	1	3.11	
JHESOAD1_OESOPHAGUS	1.7	5	0	-5.52	결실
HCC1806_BREAST	1.9	8	0	-4.61	결실
NCIH2170_LUNG	2.0	3	0	-3.73	결실
HCC1428_BREAST	2.3	3	2	2.28	
A549_LUNG	2.5	4	0	-6.13	결실
LXF289_LUNG	2.6	4	3	4.10	돌연변이
AGS_STOMACH	3.0	3	2	-5.56	침묵
NCIH647_LUNG	3.0	4	0	-5.07	결실
HLF_LIVER	3.9	3	2	3.40	

[1725] 실시예 B9. 기능 장애 p16을 가진 CCNE1 증폭된 세포는 CDK2 저해에 반응하지 않는다

[1727] CCNE1-증폭된 세포에서의 CDK2-감수성에서의 p16의 역할을 더욱 평가하기 위하여, CCNE1-증폭에 의한 3개의 위 세포주에서의 p16 단백질 발현은 웨스턴 블롯에 의해 평가되었다. AGS 및 NCI-N87 세포는 p16이 없거나 또는 극적으로 저감된 수준을 나타내었다(도 12a). 이와 대조적으로, p16 단백질은 MKN1 세포 단백질 추출물에서 검출

되었다(도 12a).

[1728] 다음에, 이들 세포에서의 CDK2-억제제의 영향이 평가되었다. Mkn1, Ags 및 NCI-N87 세포를 대조군 또는 CDK2-특이적 siRNA로 처리하였다. siRNA 형질주입 3일 후에, 세포의 세포 주기 단계 분포는 FACS에 의해 평가되었다. Mkn1 세포(CCNE1-증폭된, p16 단백질 검출된)에서 S 단계에서의 세포의 백분율은 대조군에 비해서 CDK2 siRNA-처리된 세포에서 유의하게 감소되었다(도 12b). 이와 대조적으로, S 단계에서의 세포의 백분율은 대조군에 비해서 CDK2 siRNA의 처리 후 Ags 및 NCI-N87 세포(CCNE1-증폭된, 기능장애 p16 단백질 수준)에서 유의하게 감소되지 않았다(도 12b).

[1729] **실시예 B10. siRNA에 의한 p16 억제는 CCNE1 증폭된 세포에서 CDK2 저해 유도 세포 주기 억제를 무효화한다**

[1730] CCNE1-증폭된 세포의 CDK2-억제제에서의 p16의 역할을 확인하기 위하여, COV318 세포를 대조군 또는 p16-특이적 siRNA로 처리하였다. 형질주입 72시간 후에, 세포를 DMSO(대조군) 또는 100nM의 화합물 A로 처리하였다. DMSO 또는 CDK2-억제제에 의한 처리 16시간 후에, 세포를 수거하고 FACS에 의한 세포 주기 분석을 수행하였다. 위에서 기재된 결과와 일관되게, S 단계 세포의 백분율은 DMSO 대조군이 아니라 CDK2-억제제(화합물 A)로 처리된 대조군 siRNA-처리된 세포에서 상당히 감소하였다(도 13). 이와 대조적으로, S 단계 세포의 백분율은 DMSO 대조군에 비해서 p16 억제한 세포에서 CDK2-억제제(화합물 A)에 의한 처리 후 유의하게 감소되지 않았다(도 13).

[1731] **실시예 B1 내지 B10에서 사용된 물질 및 방법**

[1732] **세포 배양 및 형질주입**

[1733] 인간 사이클린 E1(CCNE1) 증폭된 난소 세포주인 OVCAR3, COV318, Fu-OV1, 자궁내막 세포주인 KLE, 위 세포주인 MKN1, AGS, NCI-N87 및 CCNE1 비증폭 난소 세포주인 COV504, OV56, Igrov1을 RPMI 1640 배지에서 배양하였다. 완전 성장 배지를 37°C 가습 인큐베이터 및 공기 중 5% CO<sub>2</sub>의 분위기에서 10% FBS, 0.1mM 비필수 아미노산, 2mM L-글루타민, 100 단위/ml 페니실린 G 및 100 µg/ml 스트렙토마이신으로 보충하였다. Fu-OV1은 Leibniz-Institute DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures로부터 구입하였고; MKN1은 Japanese Cancer Research Resources Bank로부터 구입하였고; 나머지 세포주는 American Type Culture Collection으로부터 구입하였다. 형질주입의 경우, 세포를 24시간 동안 6-웰에 파종하고, Lipofectamine 2000 시약(Thermo Fisher, 11668027)에 의해 일시적으로 형질감염시켰다. ON-TARGETplus Human CKD2 siRNAs(GE Healthcare Dharmacon, J-003236-11-0002 및 J-003236-12-0002) 및 ON-TARGETplus Human CDKN2A/p16 siRNAs(GE Healthcare Dharmacon, J-011007-08-0002)는 내인성 CDK2 및 CDKN2A/p16을 억제시키는데 사용하였다. ON-TARGETplus Non-targeting Pool(GE Healthcare Dharmacon, D-001810-10-20)은 음성 대조군으로서 사용하였다.

[1734] **웨스턴 블롯 분석**

[1735] 전체 세포 추출물은 Halt Protease 및 Phosphatase Inhibitor Cocktail(Thermo Scientific, 78440)과 함께 RIPA 완충액(Thermo Scientific, 89900)을 사용하여 제조하였다. 단백질 농도는 BCA Protein Assay Kit(Thermo Scientific, 23225)로 정량하고, 프리캐스트 구배 겔(Bio-Rad, Hercules, No. 456-1094)을 사용하여 SDS-PAGE에 대해서 40µg의 단백질 용해물을 로딩하였다. 샘플을 5X Laemmli 완충액(300mM Tris-HCl pH 6.8, 10% SDS (w/v), 5% 2-머캅토에탄올, 25% 글리세롤(v/v), 0.1% 브로모페놀 블루(w/v))으로 희석시키고 5분 동안 끓였다. 35µg의 단백질을 8-15% SDS-PAGE에 의해 분리시키고, 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF) 멤브레인 상으로 옮겼다. PVDF 멤브레인 상의 비특이적 결합 부위는 TBST(20mM Tris-HCl, pH 7.6, 137mM NaCl, 1% Tween-20) 중 5% 무지방 우유로 차단하였다. 멤브레인을 항-CDKN2A/p16(Cell Signaling Technology, 92803S), 항-Cas9(Cell Signaling Technology, 97982S), 항-HA(Cell Signaling Technology, 3724S), 항-Rb(Cell Signaling Technology, 9309S), 항-포스포-Rb(Ser780)(Cell Signaling Technology, 8180S), 항-CDK2(Cell Signaling Technology, 2546S), 항-CCNE1(Cell Signaling Technology, 20808S) 및 항-GAPDH(Cell Signaling Technology, 8884S)에 대한 항체로 4°C에서 하룻밤 혼성화시키고 나서, 서양고추냉이 과산화효소(HRP)-접합된 2차 항체로 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 멤브레인은 Immobilon Western 화학발광 HRP 기질(Millipore, WBKLS0500)을 사용해서 발달시켰다. 이미지는 Luminescence/Fluorescence Imaging System Odyssey CLX Imager(LI-COR)에 의해 캡처하였다.

[1736] **세포 주기 분석**

[1737] 세포를 6-웰 조직 배양 플레이트에 파종하고, 24시간 후에 적정 농도의 팔보시클립 또는 화합물 A로 처리하였다. 하룻밤 처리 후, 제조사의 지시에 따라 Click-iT AlexaFluor® 647 아자이드 키트(Life Technology, C10424)에

의해 EdU-DNA의 검출 전 3시간 동안 10 μM EdU에 세포를 노출시켰다. 벌크 DNA를 DAPI로 염색하였다. 화합물-처리된 그리고 DMSO 처리된 대조군 세포는 CytoFlex(Beckman Coulter)로 획득하였고 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. siRNA 녹다운을 이용한 세포의 세포 주기 분석의 경우, siRNA 형질주입 72시간 후에, Click-iT Alexa Fluor® 647 아자이드 키트의 노출 전 3시간 동안 10 μM EdU에 세포를 노출하였다.

[1738] 플라스미드

[1739] LentiCas9 플라스미드 pRCCH-CMV-Cas9-2A(Collecta, SVC9-PS)는 Cas9 발현에 대해서 사용되었다. CDK2의 AAGCAGAGATCTCTCGGA(서열번호 8)를 표적화하도록 설계된 sgRNA-CDK2 렌티바이러스 작제물을 sgRNA 발현 벡터 pRSg-U6에 클로닝하고 Collecta(93661)로부터 구입하였다. CDK2-FKBP12F36V-HA 발현의 경우, C-말단에서 FKBP12F36V-2xHA 태그 및 CDK2를 인코딩하는 1306 염기쌍 DNA 단편을 합성하고, EcoRI 및 BamHI 분해 pCDH-EF1 α-MCS-T2A-Puro 렌티벡터(Systembio, CD527A-1)에 클로닝하였다.

[1740] 1306 bp DNA 단편의 서열:

CCTCGAATTCAGCTGCATGGAGAACTTCCAAAAGGTGGAAAAGATCGG  
 AGAGGGCACGTACGGAGTTGTGTACAAAGCCAGAAACAAGTTGACGG  
 GAGAGGTGGTGGCGCTTAAGAAAATCCGCCTGGACACTGAGACTGAG  
 GGTGTGCCAGTACTGCCATCCGAGAGATCTCTCTGCTTAAGGAGCTT  
 AACCATCCTAATATTGTCAAGCTGCTGGATGTCATTACACAGAAAATA  
 AACTCTACCTGGTTTTTGAATTTCTGCACCAAGATCTCAAGAAATTCAT  
 GGATGCCTCTGCTCTCACTGGCATTCTCTTCCCCTCATCAAGAGCTA  
 TCTGTTCCAGCTGCTCCAGGGCCTAGCTTTCTGCCATTCTCATCGGGT  
 CCTCCACCGAGACCTTAAACCTCAGAATCTGCTTATTAACACAGAGGG  
 GGCCATCAAGCTAGCAGACTTTGGACTAGCCAGAGCTTTTGGAGTACC  
 TGTTTCGTACTTACACCCATGAAGTGGTGACCCTGTGGTACCGAGCTCC  
 TGAAATCCTCCTGGGCTGCAAATATTATCCACAGCTGTGGACATCTG  
 GAGCCTGGGCTGCATCTTTGCTGAGATGGTGACTCGCCGGGCCCTATT  
 CCCTGGAGATTCTGAGATTGACCAGCTCTTTCGGATCTTTCGGACTCT  
 GGGGACCCAGATGAGGTGGTGTGGCCAGGAGTTACTTCTATGCCTG  
 ATTACAAGCCAAGTTTCCCAAGTGGGCCCGGCAAGATTTTAGTAAAG  
 TTGTACCTCCCCTGGATGAAGATGGACGGAGCTTGTATCGCAAATGC  
 TGCACTACGACCCTAACAAGCGGATTTGGCCAAGGCAGCCCTGGCT  
 CACCTTTCTTCCAGGATGTGACCAAGCCAGTACCCCATCTTCGACTC  
 GGAGTGCAGGTGGAAACCATCTCCCAGGAGACGGGCGCACCTTCCCCAAGC  
 GCGGCCAGACCTGCGTGGTGCCTACACCGGGATGCTTGAAGATGGAAAGAAA  
 GTTGATTCTCCCGGGACAGAAACAAGCCCTTAAAGTTATGCTAGGCAAGCAG  
 GAGGTGATCCGAGGCTGGGAAGAAGGGGTGCCAGATGAGTGTGGGTCAGA  
 GAGCCAAACTGACTATATCTCCAGATTATGCCTATGGTGCCACTGGGCACCCAG  
 GCATCATCCACCACATGCCACTCTCGTCTTCGATGTGGAGCTTCTAAAAGTGG  
 AAGGATACCTTACGACGTTCTGATTACGCTTACCCTTACGACGTTCTGATTA  
 CGCTGGATCCTAATTCGAAAGC (서열번호 4)

[1741]

[1742] GAATTC(서열번호 5; EcoRI), GGATCC(서열번호 6; BamHI) 및 TTCGAA(서열번호 7; BstBI) 제한 효소 부위는 밑줄 그어져 있다. CDK2를 암호화하는 서열은 볼드체이고, FKBP12F36V-HA의 서열은 이탤릭체이다. CDK2 서열 내에 밑줄 그어진 3개의 핵산은 CRISPR 녹아웃 효과를 회피하기 위하여 PAM 부위를 무효화한 변형을 나타내었다. 이들 변화는 암호화된 아미노산을 변화시키지 않았다.

[1743] 렌티바이러스 생산

[1744] 렌티바이러스의 생산은 Lipofectamine 2000을 사용하여 주어진 렌티바이러스 발현 플라스미드 및 Lentiviral Packaging Mix(Sigma, SHP001)의 공동-형질주입에 의해 293T 세포에서 수행하였다. 형질주입 후 48 및 72시간



에 바이러스 상청액을 수집하고, 0.22 $\mu$ m 멤브레인을 통해서 여과시켰다. 모든 세포주는 8  $\mu$ g/ml 폴리브렌(Santa Cruz, sc-134220)으로 실온에서 1시간 동안 2000 회전/분(rpm)으로 회전접중에 의해 형질도입하였다.

[1745] *CDK2-dTAG 세포*

[1746] OVCAR3 세포를 우선 Cas9 작제물의 렌티바이러스 형질도입에 의해 Cas9를 발현하도록 조작하였다. 세포를 선택하고, 100  $\mu$ g/ml 하이그로마이신(Life Technologies, 10687010)에서 유지하고, 면역블롯에 의해 Cas9를 발현하는 것으로 검증되었다. 이어서, CDK2-FKBP12F36V-HA 발현 작제물의 렌티바이러스 형질도입 및 2  $\mu$ g/ml 퓨로마이신 이염산염(Life Technologies, A1113803)을 사용한 선택에 의해 CDK2-FKBP12F36V-HA 융합 단백질을 발현하도록 OVCAR3-Cas9 세포를 조작하였다. 항-CDK2 및 항-HA 항체를 이용한 면역블롯에 의해 CDK2-FKBP12F36V-HA의 발현을 검증하였다. 다음에, 내인성 CDK2가 불활성화되도록 세포주를 조작하기 위하여, OVCAR3(Cas9, CDK2-FKBP12F36V-HA) 세포를 CDK2 sgRNA로 형질도입하고 50  $\mu$ g/ml Zeocin(Life Technologies, R25001)에 의해 선택하였다. 확장된 클론에서 내인성 CDK2의 불활성화된 발현을 면역블로팅에 의해 시험하였다. 비-표적화 sgRNA(Cellecta)로 형질도입된 OVCAR3(Cas9, CDK2-FKBP12F36V-HA) 세포는 대조군 세포주로서 제공되었다.

[1747] CDK2-FKBP12F36V-HA 단백질을 dTAG로 분해시키기 위하여, 200,000개의 세포를 24-웰 플레이트에서 세 벌로 1ml 배지에 파종하고, 다이메틸 설펡사이드(DMSO)로 또는 적정 농도의 dTAG로 14시간 동안 처리하였다. 세포를 수거하고 웨스턴 블롯을 위하여 처리하였다.

[1748] *CDK2/CCNE1 효소 검정*

[1749] 시험관내 CDK2/CCNE1 효소 활성 검정은 균질한 시간-분해 에너지 전달(HTRF)을 사용해서 펩타이드 기질의 인산화를 측정한다. LANCE $\text{\textcircled{R}}$  Ultra 키나제 검정은 기질로서의 ULight<sup>TM</sup>-표지된 EIF4E-결합 단백질 1(Thr37/46) 펩타이드(PerkinElmer, TRF0128-M) 및 유로퓸-표지된 항-포스포-EIF4E 결합 단백질1(Thr37/46) 항체(PerkinElmer, TRF0216-M)를 사용하였다. 유로퓸 도너의 형광(620nm)에 대한 표지된 기질로 전달된 형광(665nm)의 비는 인산화 정도를 나타낸다. 처리된 웰에 대한 비는 DMSO 단독(100% 활성) 및 효소 무함유(0% 활성) 대조군으로 정규화된다. 정규화된 데이터는 각 화합물에 대한 IC<sub>50</sub>을 결정하기 위하여 4 파라미터 용량 반응 곡선을 사용하여 분석된다.

[1750] *CDK2 pRb(S780) HTRF 세포 검정*

[1751] CDK2 pRb(S780) HTRF 세포 검정은 CCNE1 증폭된 COV318 세포에서 세린 780에 대해 인산화된 Rb의 정량적 검출을 가능하게 한다. 이 검정은 2개의 항체를 포함하였다: 유로퓸 크립테이트 표지된 항-포스포-Rb S780 항체(도너) 및 d2 표지된 항-Rb 항체(억셉터). 간단히 말해서, COV318 세포를 9-점, 3-배 연속 희석된 화합물로 웰당 25,000의 밀도로 96-웰 플레이트의 웰에 파종하고, 5% CO<sub>2</sub>로 37도에서 배양하였다. 화합물의 최종 농도는 3 $\mu$ M에서 시작한다. 다음날 세포를 0.7 $\mu$ l 차단 완충액(Cisbio) 및 1.4 $\mu$ l 프로테아제 저해제 각테일 세트 III, EDTA-무함유(Calbiochem, 539134)를 보충한 70 $\mu$ l 1X 포스포-총 단백질 용해 완충액 #2(Cisbio)에서 용해시켰다. 16 $\mu$ l의 세포 용해물을 4 $\mu$ l의 형광단-결합 항체와 0.188nM 크립테이트-표지된 항-포스포-Rb S780 항체 및 0.14nM d2 표지된 항-Rb 항체의 최종 농도로 혼합하였다. 실온에서 2시간 인큐베이션 후에, HTRF 신호는 여기 파장으로 340nm, 유로퓸 도너 형광을 위하여 620nm 필터, 및 억셉터 형광 검출을 위하여 665-nm 필터를 사용하여 PHERAstar 마이크로플레이트 리더(BMG Labtech) 상에서 측정하였다. HTRF 신호는 HTRF 비(665nm 및 620nm에서 측정된 형광 비) $\times$ 10000로서 계산하였다.

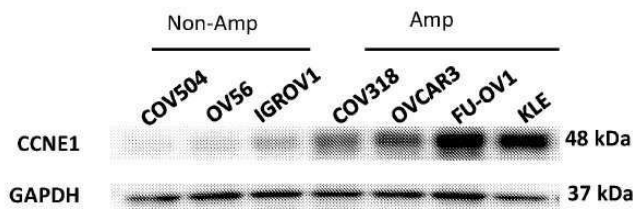
[1752] 본 명세서에 기재된 것들에 부가해서, 본 발명의 각종 변형이 상기 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다. 본 출원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공보를 비롯하여 각각의 문헌은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

도면

도면1

세포주	기원	CCNE1 증폭	CCNE1 CN
COV318	난소	+	14
OVCAR3_OVARY	난소	+	10
Fu-OV1	난소	+	10
KLE	자궁	+	7
COV504	난소	-	1
OV56	난소	-	2
Igrov1	난소	-	2

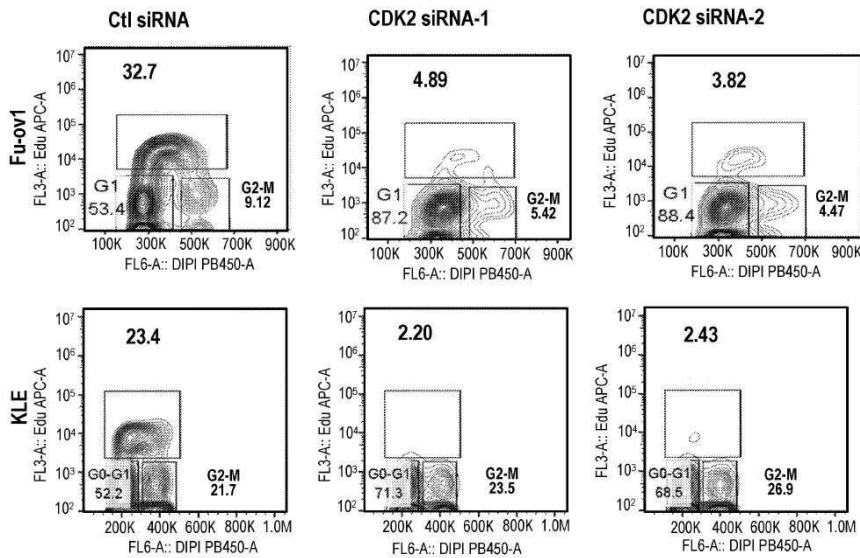
a



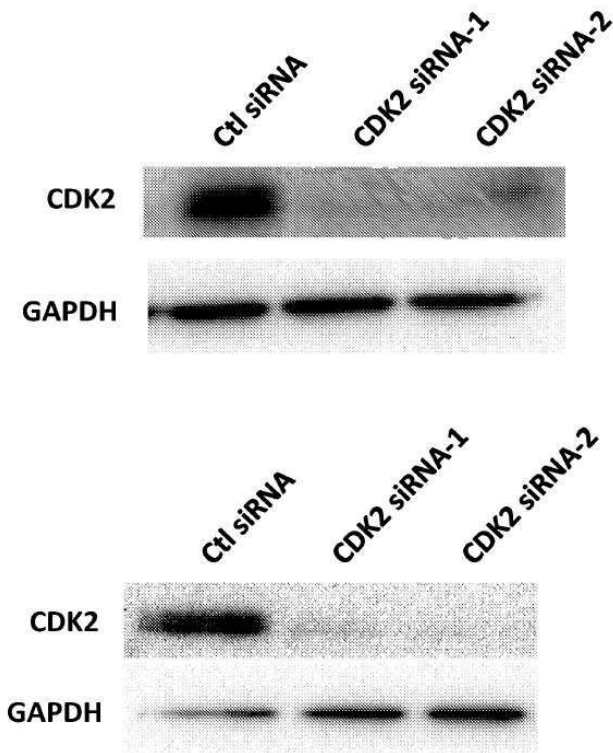
b

도면2a

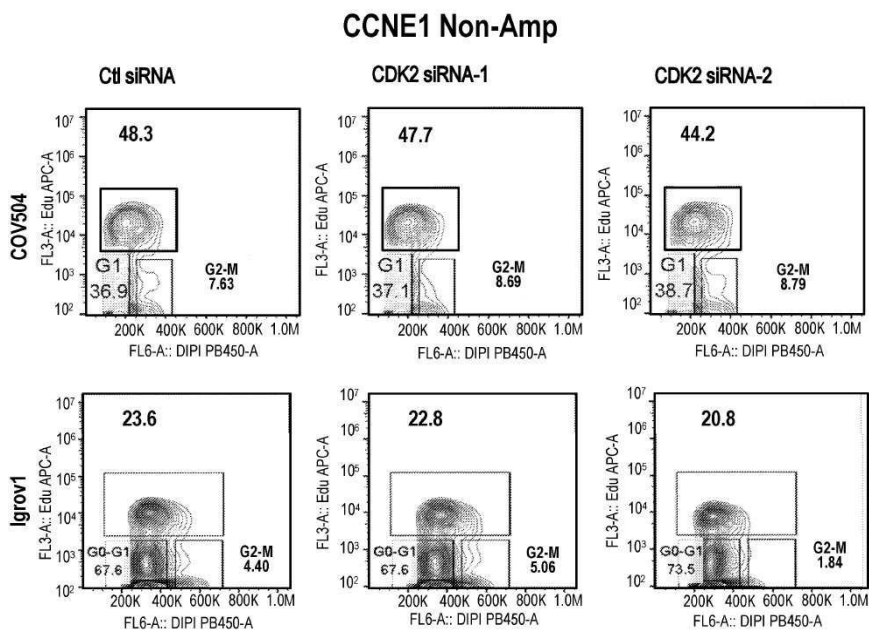
CCNE1 Amp



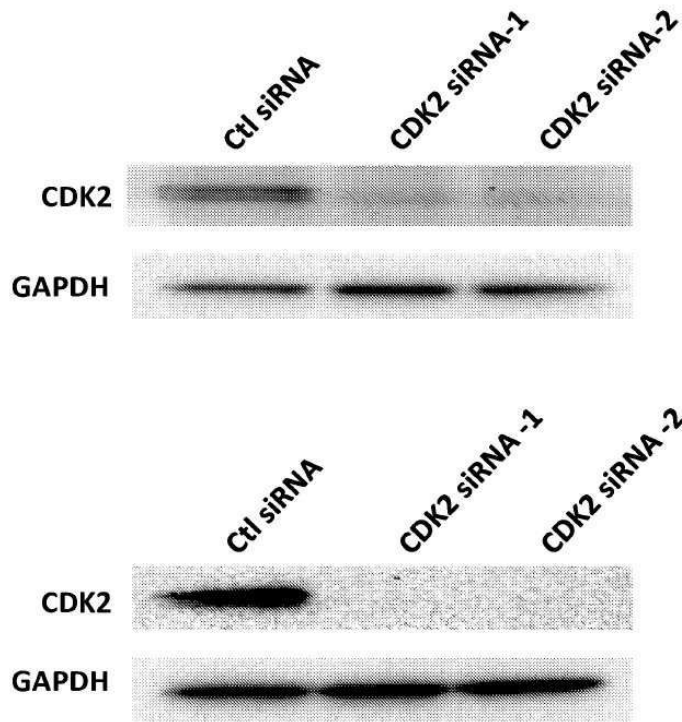
도면2b



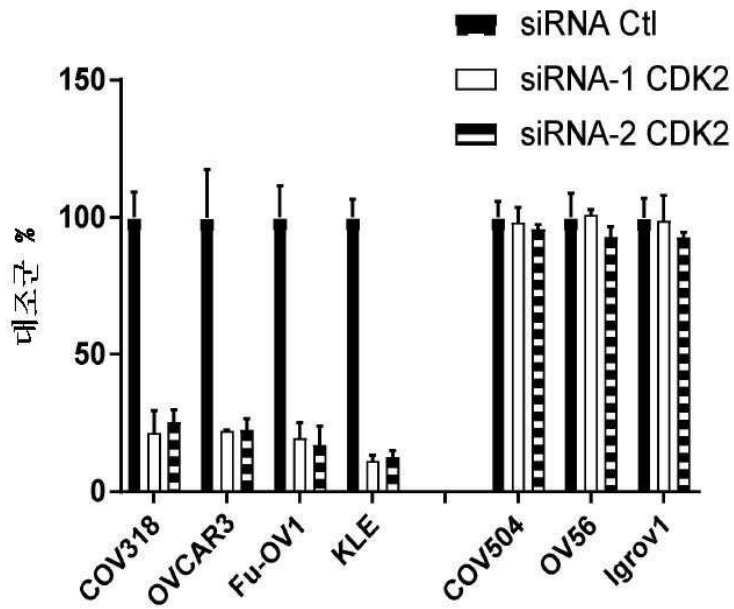
도면3a



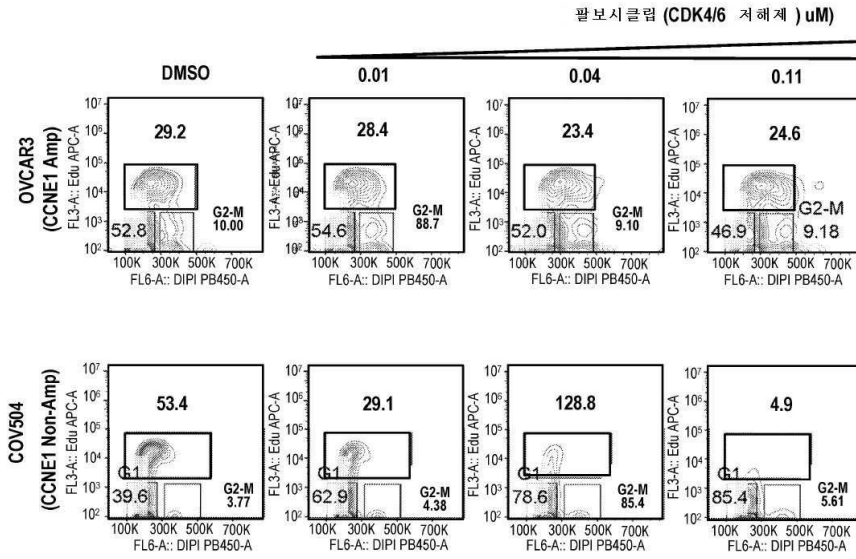
도면3b



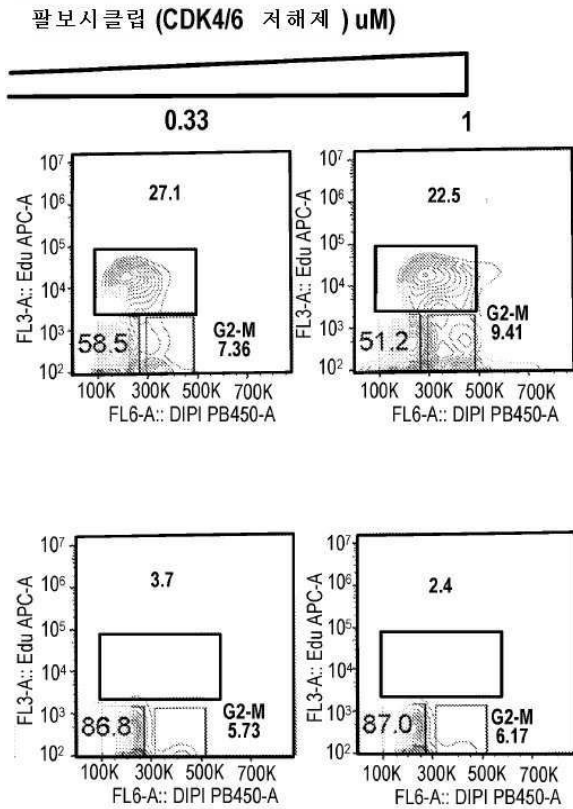
도면4



도면5a

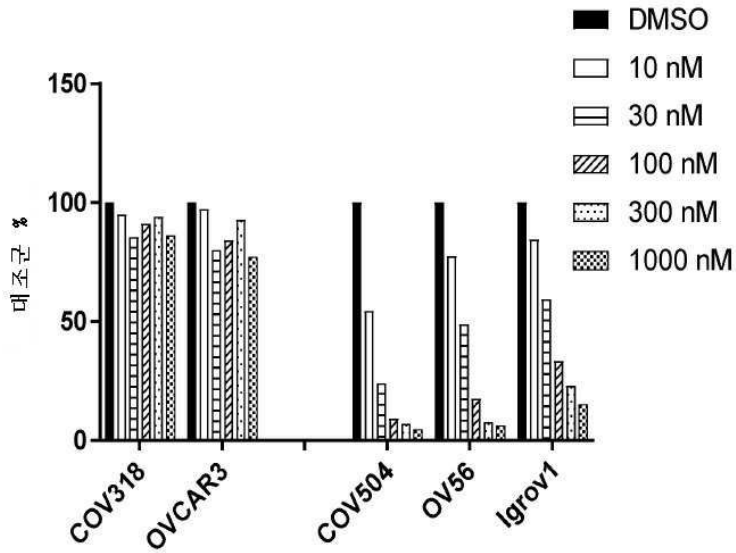


도면5b

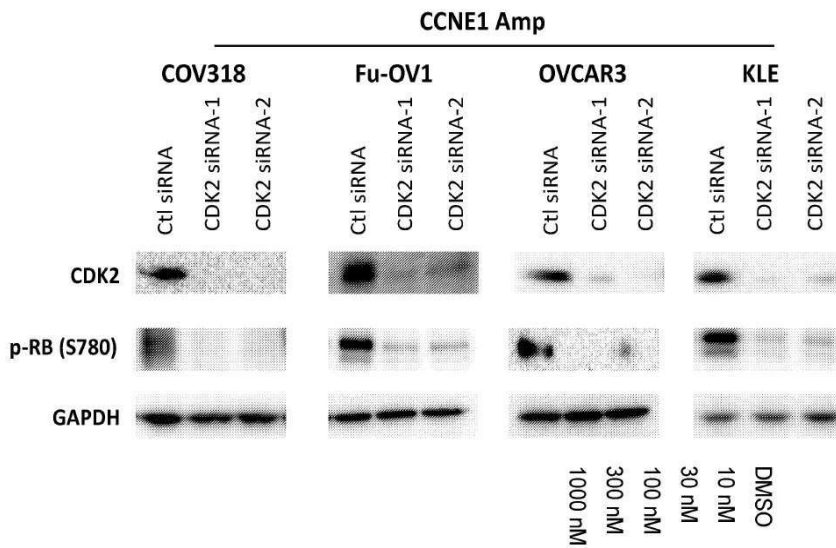


도면6

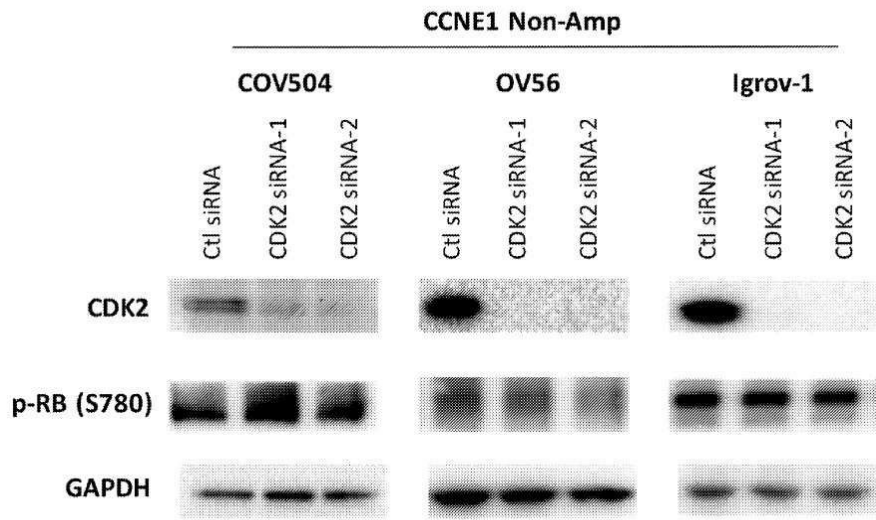
대조군과 비교한 S 단계의 빈도



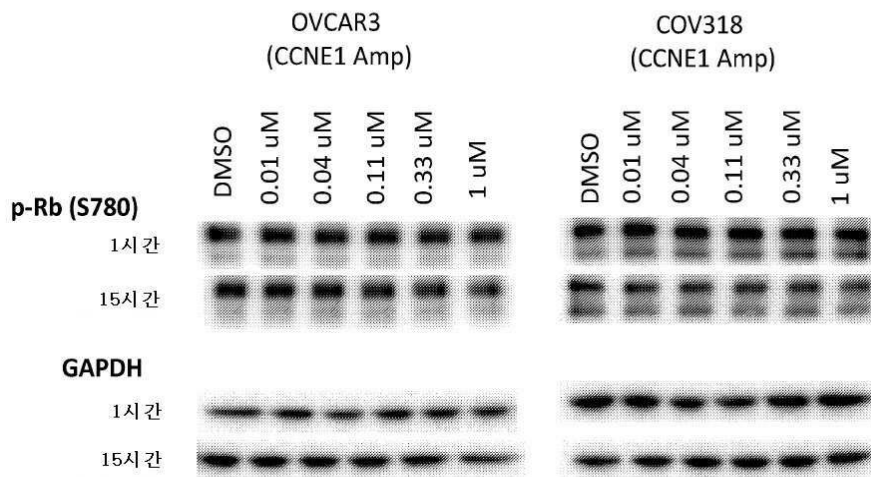
도면7a



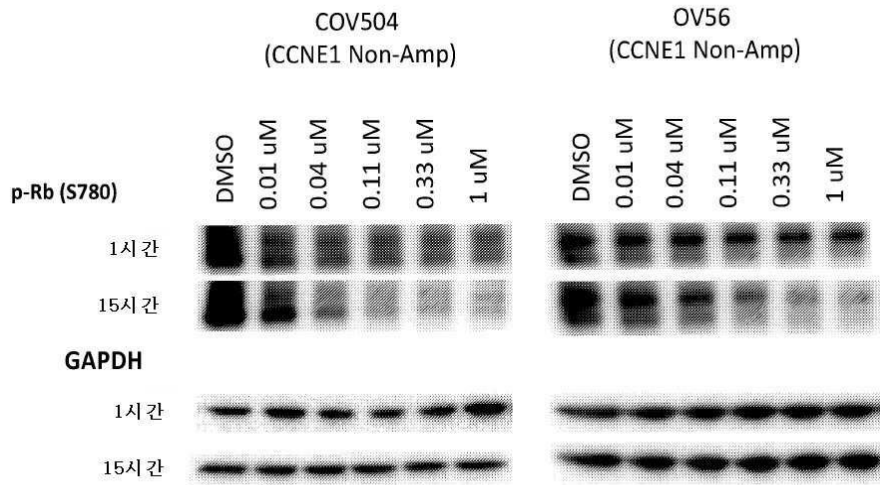
도면7b



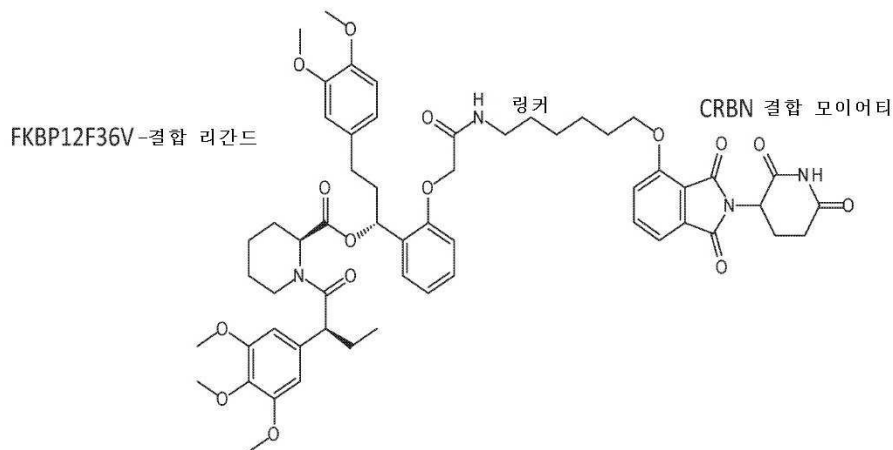
도면8a



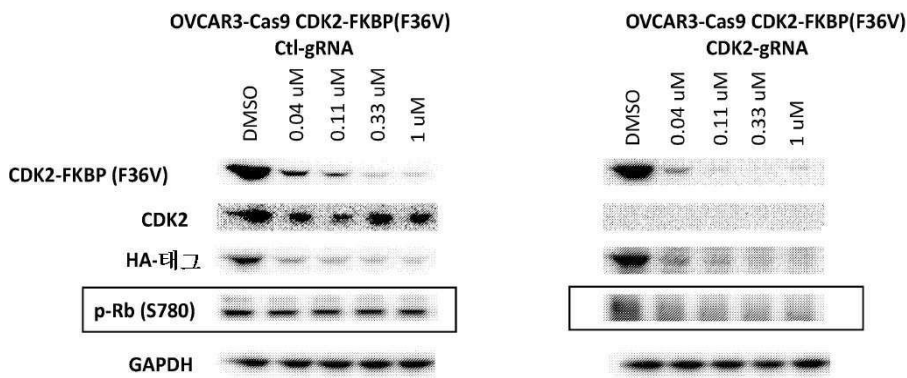
도면8b



도면9a



도면9b

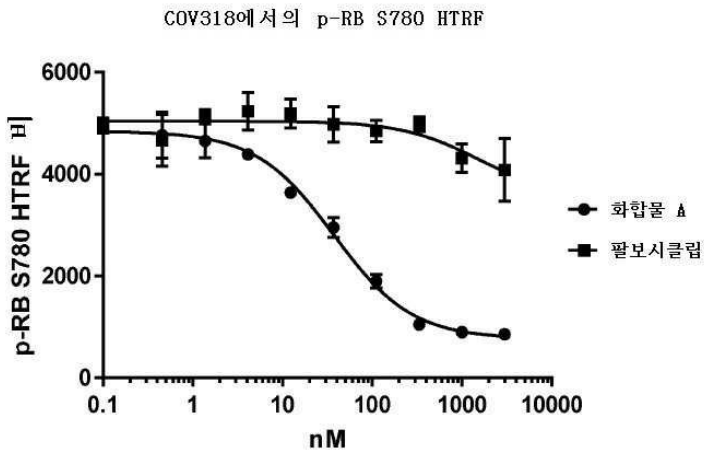




도면10

CDK2/CCNE1	
효소 검정	CDK2_IC50 (nM)
화합물 A	1.1
팔보시클립	10000

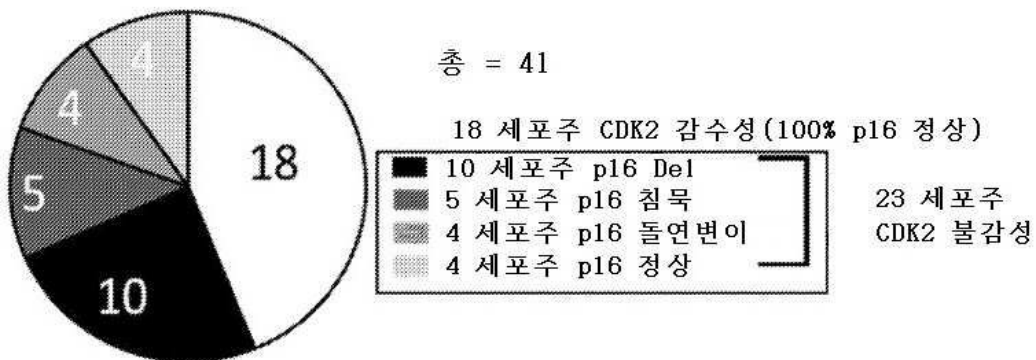
a



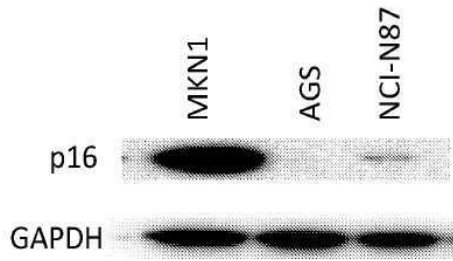
P-RB S780 HTRF	
세포 검정	CDK2_IC50 (nM)
화합물 A	37
팔보시클립	>3000

b

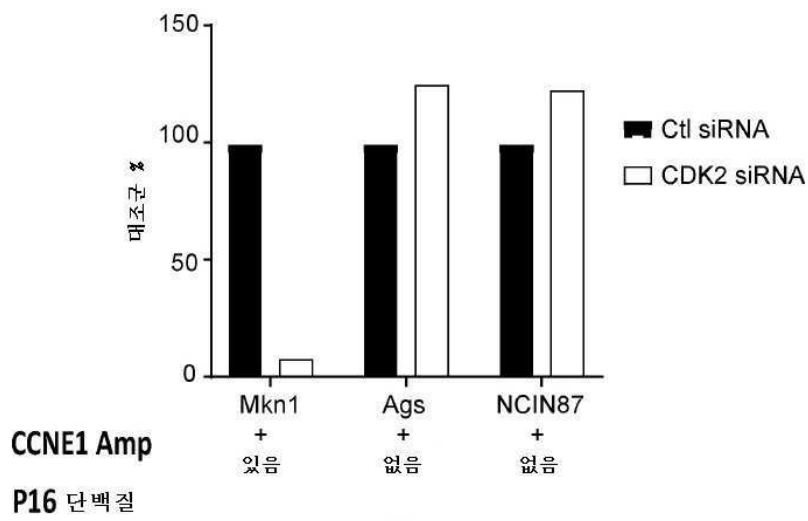
도면11



도면12

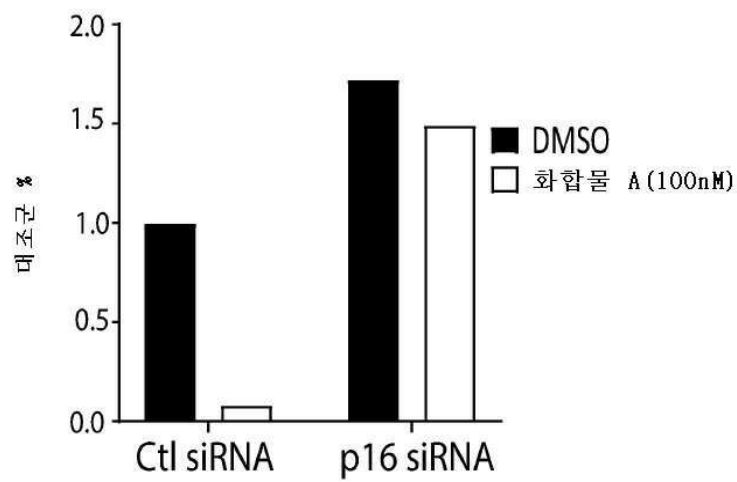


**a**



**b**

도면13



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> INCYTE CORPORATION

<120> IMIDAZOLYL PYRIMIDINYLAMINE COMPOUNDS AS CDK2 INHIBITORS

<130> 20443-0628W01

<140> PCT/US2020/046078

<141> 2020-08-13

<150> US 62/886,735

<151> 2019-08-14

<160> 8

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 156

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Glu Pro Ala Ala Gly Ser Ser Met Glu Pro Ser Ala Asp Trp Leu

1                    5                    10                    15

Ala Thr Ala Ala Ala Arg Gly Arg Val Glu Glu Val Arg Ala Leu Leu

20                    25                    30

Glu Ala Gly Ala Leu Pro Asn Ala Pro Asn Ser Tyr Gly Arg Arg Pro

35                    40                    45

Ile Gln Val Met Met Met Gly Ser Ala Arg Val Ala Glu Leu Leu Leu

50                    55                    60

Leu His Gly Ala Glu Pro Asn Cys Ala Asp Pro Ala Thr Leu Thr Arg

65                    70                    75                    80

Pro Val His Asp Ala Ala Arg Glu Gly Phe Leu Asp Thr Leu Val Val

85                    90                    95

Leu His Arg Ala Gly Ala Arg Leu Asp Val Arg Asp Ala Trp Gly Arg

100                    105                    110

Leu Pro Val Asp Leu Ala Glu Glu Leu Gly His Arg Asp Val Ala Arg

115                    120                    125

Tyr Leu Arg Ala Ala Ala Gly Gly Thr Arg Gly Ser Asn His Ala Arg

130                    135                    140

Ile Asp Ala Ala Glu Gly Pro Ser Asp Ile Pro Asp

145                      150                      155

<210> 2

<211> 410

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Pro Arg Glu Arg Arg Glu Arg Asp Ala Lys Glu Arg Asp Thr Met

1                      5                      10                      15

Lys Glu Asp Gly Gly Ala Glu Phe Ser Ala Arg Ser Arg Lys Arg Lys

20                      25                      30

Ala Asn Val Thr Val Phe Leu Gln Asp Pro Asp Glu Glu Met Ala Lys

35                      40                      45

Ile Asp Arg Thr Ala Arg Asp Gln Cys Gly Ser Gln Pro Trp Asp Asn

50                      55                      60

Asn Ala Val Cys Ala Asp Pro Cys Ser Leu Ile Pro Thr Pro Asp Lys

65                      70                      75                      80

Glu Asp Asp Asp Arg Val Tyr Pro Asn Ser Thr Cys Lys Pro Arg Ile

85                      90                      95

Ile Ala Pro Ser Arg Gly Ser Pro Leu Pro Val Leu Ser Trp Ala Asn

100                      105                      110

Arg Glu Glu Val Trp Lys Ile Met Leu Asn Lys Glu Lys Thr Tyr Leu

115                      120                      125

Arg Asp Gln His Phe Leu Glu Gln His Pro Leu Leu Gln Pro Lys Met

130                      135                      140

Arg Ala Ile Leu Leu Asp Trp Leu Met Glu Val Cys Glu Val Tyr Lys

145                      150                      155                      160

Leu His Arg Glu Thr Phe Tyr Leu Ala Gln Asp Phe Phe Asp Arg Tyr

165                      170                      175

Met Ala Thr Gln Glu Asn Val Val Lys Thr Leu Leu Gln Leu Ile Gly

180                      185                      190

Ile Ser Ser Leu Phe Ile Ala Ala Lys Leu Glu Glu Ile Tyr Pro Pro  
 195 200 205

Lys Leu His Gln Phe Ala Tyr Val Thr Asp Gly Ala Cys Ser Gly Asp  
 210 215 220

Glu Ile Leu Thr Met Glu Leu Met Ile Met Lys Ala Leu Lys Trp Arg  
 225 230 235 240

Leu Ser Pro Leu Thr Ile Val Ser Trp Leu Asn Val Tyr Met Gln Val  
 245 250 255

Ala Tyr Leu Asn Asp Leu His Glu Val Leu Leu Pro Gln Tyr Pro Gln  
 260 265 270

Gln Ile Phe Ile Gln Ile Ala Glu Leu Leu Asp Leu Cys Val Leu Asp  
 275 280 285

Val Asp Cys Leu Glu Phe Pro Tyr Gly Ile Leu Ala Ala Ser Ala Leu  
 290 295 300

Tyr His Phe Ser Ser Ser Glu Leu Met Gln Lys Val Ser Gly Tyr Gln  
 305 310 315 320

Trp Cys Asp Ile Glu Asn Cys Val Lys Trp Met Val Pro Phe Ala Met  
 325 330 335

Val Ile Arg Glu Thr Gly Ser Ser Lys Leu Lys His Phe Arg Gly Val  
 340 345 350

Ala Asp Glu Asp Ala His Asn Ile Gln Thr His Arg Asp Ser Leu Asp  
 355 360 365

Leu Leu Asp Lys Ala Arg Ala Lys Lys Ala Met Leu Ser Glu Gln Asn  
 370 375 380

Arg Ala Ser Pro Leu Pro Ser Gly Leu Leu Thr Pro Pro Gln Ser Gly  
 385 390 395 400

Lys Lys Gln Ser Ser Gly Pro Glu Met Ala  
 405 410

<210> 3

<211> 928

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Pro Pro Lys Thr Pro Arg Lys Thr Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala  
 1 5 10 15

Ala Ala Glu Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Glu Glu Asp  
 20 25 30

Pro Glu Gln Asp Ser Gly Pro Glu Asp Leu Pro Leu Val Arg Leu Glu  
 35 40 45

Phe Glu Glu Thr Glu Glu Pro Asp Phe Thr Ala Leu Cys Gln Lys Leu  
 50 55 60

Lys Ile Pro Asp His Val Arg Glu Arg Ala Trp Leu Thr Trp Glu Lys  
 65 70 75 80

Val Ser Ser Val Asp Gly Val Leu Gly Gly Tyr Ile Gln Lys Lys Lys  
 85 90 95

Glu Leu Trp Gly Ile Cys Ile Phe Ile Ala Ala Val Asp Leu Asp Glu  
 100 105 110

Met Ser Phe Thr Phe Thr Glu Leu Gln Lys Asn Ile Glu Ile Ser Val  
 115 120 125

His Lys Phe Phe Asn Leu Leu Lys Glu Ile Asp Thr Ser Thr Lys Val  
 130 135 140

Asp Asn Ala Met Ser Arg Leu Leu Lys Lys Tyr Asp Val Leu Phe Ala  
 145 150 155 160

Leu Phe Ser Lys Leu Glu Arg Thr Cys Glu Leu Ile Tyr Leu Thr Gln  
 165 170 175

Pro Ser Ser Ser Ile Ser Thr Glu Ile Asn Ser Ala Leu Val Leu Lys  
 180 185 190

Val Ser Trp Ile Thr Phe Leu Leu Ala Lys Gly Glu Val Leu Gln Met  
 195 200 205

Glu Asp Asp Leu Val Ile Ser Phe Gln Leu Met Leu Cys Val Leu Asp  
 210 215 220

Tyr Phe Ile Lys Leu Ser Pro Pro Met Leu Leu Lys Glu Pro Tyr Lys  
 225 230 235 240

Thr Ala Val Ile Pro Ile Asn Gly Ser Pro Arg Thr Pro Arg Arg Gly  
 245 250 255  
 Gln Asn Arg Ser Ala Arg Ile Ala Lys Gln Leu Glu Asn Asp Thr Arg  
 260 265 270  
  
 Ile Ile Glu Val Leu Cys Lys Glu His Glu Cys Asn Ile Asp Glu Val  
 275 280 285  
 Lys Asn Val Tyr Phe Lys Asn Phe Ile Pro Phe Met Asn Ser Leu Gly  
 290 295 300  
 Leu Val Thr Ser Asn Gly Leu Pro Glu Val Glu Asn Leu Ser Lys Arg  
 305 310 315 320  
 Tyr Glu Glu Ile Tyr Leu Lys Asn Lys Asp Leu Asp Ala Arg Leu Phe  
 325 330 335  
  
 Leu Asp His Asp Lys Thr Leu Gln Thr Asp Ser Ile Asp Ser Phe Glu  
 340 345 350  
 Thr Gln Arg Thr Pro Arg Lys Ser Asn Leu Asp Glu Glu Val Asn Val  
 355 360 365  
 Ile Pro Pro His Thr Pro Val Arg Thr Val Met Asn Thr Ile Gln Gln  
 370 375 380  
 Leu Met Met Ile Leu Asn Ser Ala Ser Asp Gln Pro Ser Glu Asn Leu  
 385 390 395 400  
  
 Ile Ser Tyr Phe Asn Asn Cys Thr Val Asn Pro Lys Glu Ser Ile Leu  
 405 410 415  
 Lys Arg Val Lys Asp Ile Gly Tyr Ile Phe Lys Glu Lys Phe Ala Lys  
 420 425 430  
 Ala Val Gly Gln Gly Cys Val Glu Ile Gly Ser Gln Arg Tyr Lys Leu  
 435 440 445  
 Gly Val Arg Leu Tyr Tyr Arg Val Met Glu Ser Met Leu Lys Ser Glu  
 450 455 460  
  
 Glu Glu Arg Leu Ser Ile Gln Asn Phe Ser Lys Leu Leu Asn Asp Asn  
 465 470 475 480  
 Ile Phe His Met Ser Leu Leu Ala Cys Ala Leu Glu Val Val Met Ala

485                                  490                                  495  
 Thr Tyr Ser Arg Ser Thr Ser Gln Asn Leu Asp Ser Gly Thr Asp Leu  
 500                                  505                                  510  
 Ser Phe Pro Trp Ile Leu Asn Val Leu Asn Leu Lys Ala Phe Asp Phe  
 515                                  520                                  525  
  
 Tyr Lys Val Ile Glu Ser Phe Ile Lys Ala Glu Gly Asn Leu Thr Arg  
 530                                  535                                  540  
 Glu Met Ile Lys His Leu Glu Arg Cys Glu His Arg Ile Met Glu Ser  
 545                                  550                                  555                                  560  
 Leu Ala Trp Leu Ser Asp Ser Pro Leu Phe Asp Leu Ile Lys Gln Ser  
 565                                  570                                  575  
 Lys Asp Arg Glu Gly Pro Thr Asp His Leu Glu Ser Ala Cys Pro Leu  
 580                                  585                                  590  
  
 Asn Leu Pro Leu Gln Asn Asn His Thr Ala Ala Asp Met Tyr Leu Ser  
 595                                  600                                  605  
 Pro Val Arg Ser Pro Lys Lys Lys Gly Ser Thr Thr Arg Val Asn Ser  
 610                                  615                                  620  
 Thr Ala Asn Ala Glu Thr Gln Ala Thr Ser Ala Phe Gln Thr Gln Lys  
 625                                  630                                  635                                  640  
 Pro Leu Lys Ser Thr Ser Leu Ser Leu Phe Tyr Lys Lys Val Tyr Arg  
 645                                  650                                  655  
  
 Leu Ala Tyr Leu Arg Leu Asn Thr Leu Cys Glu Arg Leu Leu Ser Glu  
 660                                  665                                  670  
 His Pro Glu Leu Glu His Ile Ile Trp Thr Leu Phe Gln His Thr Leu  
 675                                  680                                  685  
 Gln Asn Glu Tyr Glu Leu Met Arg Asp Arg His Leu Asp Gln Ile Met  
 690                                  695                                  700  
 Met Cys Ser Met Tyr Gly Ile Cys Lys Val Lys Asn Ile Asp Leu Lys  
 705                                  710                                  715                                  720  
  
 Phe Lys Ile Ile Val Thr Ala Tyr Lys Asp Leu Pro His Ala Val Gln  
 725                                  730                                  735



Glu Thr Phe Lys Arg Val Leu Ile Lys Glu Glu Glu Tyr Asp Ser Ile  
 740 745 750  
 Ile Val Phe Tyr Asn Ser Val Phe Met Gln Arg Leu Lys Thr Asn Ile  
 755 760 765  
 Leu Gln Tyr Ala Ser Thr Arg Pro Pro Thr Leu Ser Pro Ile Pro His  
 770 775 780

Ile Pro Arg Ser Pro Tyr Lys Phe Pro Ser Ser Pro Leu Arg Ile Pro  
 785 790 795 800

Gly Gly Asn Ile Tyr Ile Ser Pro Leu Lys Ser Pro Tyr Lys Ile Ser  
 805 810 815

Glu Gly Leu Pro Thr Pro Thr Lys Met Thr Pro Arg Ser Arg Ile Leu  
 820 825 830

Val Ser Ile Gly Glu Ser Phe Gly Thr Ser Glu Lys Phe Gln Lys Ile  
 835 840 845

Asn Gln Met Val Cys Asn Ser Asp Arg Val Leu Lys Arg Ser Ala Glu  
 850 855 860

Gly Ser Asn Pro Pro Lys Pro Leu Lys Lys Leu Arg Phe Asp Ile Glu  
 865 870 875 880

Gly Ser Asp Glu Ala Asp Gly Ser Lys His Leu Pro Gly Glu Ser Lys  
 885 890 895

Phe Gln Gln Lys Leu Ala Glu Met Thr Ser Thr Arg Thr Arg Met Gln  
 900 905 910

Lys Gln Lys Met Asn Asp Ser Met Asp Thr Ser Asn Lys Glu Glu Lys  
 915 920 925

<210> 4

<211> 1306

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 4

cctcgaattc agctgcatgg agaacttcca aaaggtggaa aagatcggag agggcacgta 60  
 cggagtgtg tacaaagcca gaaacaagt gacgggagag gtgggtggcgc ttaagaaat 120  
 ccgcctggac actgagactg aggggtgtgcc cagtaactgcc atccgagaga tctctctgct 180

taaggagctt aaccatccta atattgtcaa gctgctggat gtcattcaca cagaaaataa 240  
 actctacctg gtttttgaat ttctgcacca agatctcaag aaattcatgg atgcctctgc 300  
 tctcaactggc attcctcttc ccctcateaa gagctatctg ttccagctgc tccagggcct 360  
 agctttctgc cattctcadc gggctcctcca ccgagacctt aaacctcaga atctgcttat 420  
 taacacagag ggggccatca agctagcaga ctttgacta gccagagctt ttggagtacc 480  
 tgttcgtact tacacccatg aagtgggtgac cctgtggtag cgagctcctg aaatcctcct 540  
 gggctgcaaa tattattcca cagctgtgga catctggagc ctgggctgca tctttgctga 600

gatggtgact cgccgggccc tattecctgg agattctgag attgaccagc tctttcggat 660  
 ctttcggact ctggggacc cagatgaggt ggtgtggcca ggagtactt ctatgcctga 720  
 ttacaagcca agtttccca agtgggccc gcaagat ttt agtaaagttg tacctccct 780  
 ggatgaagat ggacggagct tgttatcgca aatgctgcac tacgacceta acaagcggat 840  
 ttcggccaag gcagccctgg ctcaccctt cttccaggat gtgaccaagc cagtaccca 900  
 tcttcgactc ggagtgcagg tggaaacat ctccccagga gacgggcgca ctttcccaa 960  
 gcgcggccag acctgcgtgg tgcaactaac cgggatgctt gaagatggaa agaaagtga 1020

ttcctcccgg gacagaaaca agcccttta gtttatgcta ggcaagcagg aggtgatccg 1080  
 aggctgggaa gaaggggttg cccagatgag tgtgggtcag agagccaaac tgactatadc 1140  
 tccagattat gcctatggtg ccaactgggca cccaggcatc atcccaccac atgccactct 1200  
 cgtcttcgat gtggagcttc taaaactgga aggataacct tacgacgttc ctgattacgc 1260  
 ttacccttac gacgttctg attacgctgg atcctaattc gaaagc 1306

<210> 5

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 5

gaattc

6

<210> 6  
 <211> 6  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
 <400> 6  
 ggatcc 6  
 <210> 7  
 <211> 6  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide"  
  
 <400> 7  
 ttcgaa 6  
 <210> 8  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8  
 aagcagat ctctcgga 18