



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0077916
(43) 공개일자 2014년06월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7009795
- (22) 출원일자(국제) 2012년09월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년04월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/054775
- (87) 국제공개번호 WO 2013/038362
국제공개일자 2013년03월21일
- (30) 우선권주장
 PCT/CN2011/079695 2011년09월15일 중국(CN)
 PCT/CN2012/079055 2012년07월23일 중국(CN)

- (71) 출원인
노파르티스 아계
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
챈, 차오
중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양 하
이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌딩
차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
서치 씨오., 엘티디.
뎅, 하이빙
중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양 하
이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌딩
차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
서치 씨오., 엘티디.
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
위혜숙, 양영준

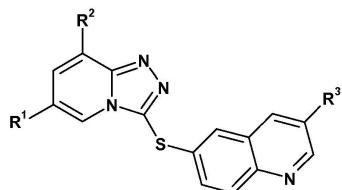
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 티로신 키나제로서의 6-치환된 3-(퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페라딘

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 염; 인간 또는 동물 신체, 특히 c-Met 티로신 키나제 매개 질환 또는 상태와 관련이 있는 인간 또는 동물 신체의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물; 이러한 질환의 치료를 위한 의약을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도; 임의로 조합 파트너의 존재 하에 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, 치환기는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

구오, 하이빙

중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

혜, 괭

중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

지양, 레이

중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

리양, 팡

중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

미, 유안

중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

완, 후이신

중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

쉬, 야오-창

중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

유, 홍평

중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

장, 지 유에 (제프)

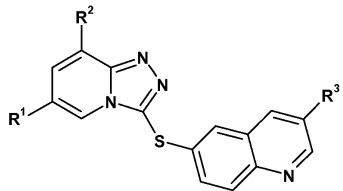
중국 201203 뉴 에어리어 상하이 푸동 장지양
하이-테크 파크 하레이 로드 레인 898 엔오. 8 빌
딩 차이나 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
리서치 씨오., 엘티디.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은

(i) (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 피라졸릴 (상기 (C₁-C₄)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환됨), 및

(ii) -CR⁹=N-O-R¹⁰ (여기서,

R⁹는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

R¹⁰은 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 상기 (C₁-C₄)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환됨)

으로부터 선택되고;

R²는 수소 및 할로로부터 선택되고;

R³은 -(C₀-C₂)알킬-헵테로시클릴¹이고,

여기서 헵테로시클릴¹은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치 또는 위치들에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 추가의 1 또는 2개의 고리 헵테로원자를 임의로 포함하고, 여기서 고리 S-원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, 고리 O-원자의 총 개수는 1을 초과하지 않는 것인 4, 5, 6, 7 또는 8원 포화 또는 부분 불포화 N-헵테로시클릭 고리이고,

여기서 N-헵테로시클릭 고리는

(i) -OH, 할로, -CONH₂, -CONH(C₁-C₄)알킬, -CON((C₁-C₄)알킬)₂, -COO(C₁-C₄)알킬, -NH₂, -NH-COO(C₁-C₄)알킬, -NH(C₁-C₃)알킬, -N((C₁-C₃)알킬)₂, -O(C₁-C₄)알킬, 헵테로시클릴², -(C₃-C₈)시클로알킬, 페닐 및 (C₁-C₄)알킬 (상기 (C₁-C₄)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 (여기서, 헵테로시클릴²는, N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헵테로원자를 포함하고, 여기서 고리 O 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, OH 및 (C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 기임); 또는

(ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헵테로원자를 임의로 포함하는 시클릭 4, 5, 6 또는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리계로 조합되고, 여기서 고리 S 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, 상기 시클릭 고리계는 -OH 또는 (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 것인 2개의 기에 의해

임의로 치환되고;

여기서 치환된 N-헥테로시클릭 고리는 1 또는 2개의 추가의 (C_1-C_4)알킬 기에 의해 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^3 이

(i) 임의로 치환된 $-(C_1-C_2)$ 알킬-헥테로시클릴¹ (단, R^1 은 임의로 치환된 피라졸임), 및

(ii) 임의로 치환된 헥테로시클릴¹

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 (C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환된 피라졸릴이고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 $-CR^9=N-O-R^{10}$ 이고, 여기서

R^9 가 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

R^{10} 이 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환되고;

R^3 이 임의로 치환된 헥테로시클릴¹인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, R^1 이 $-CR^9=N-O-R^{10}$ 이고, 여기서

R^9 가 (C_1-C_2)알킬이고;

R^{10} 이 수소 또는 (C_1-C_2)알킬이고, 상기 (C_1-C_2)알킬이 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, R^3 이 -메틸-헥테로시클릴¹이고, 여기서 헥테로시클릴¹이, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 고리 헥테로원자를 임의로 포함하고, 여기서 임의의 추가의 고리 N-원자가 (C_1-C_4)알킬 기로 치환된 것인 5 또는 6원 포화 N-헥테로시클릭 고리인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 헥테로시클릴¹이고, 여기서 헥테로시클릴¹이, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 헥테로원자를 임의로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원 포화 N-헥테로시클릭 고리이고, 여기서 N-헥테로시클릭 고리가

(i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 할로, -NH₂, -NH-COO(C_1-C_4)알킬, -NH(C_1-C_3)알킬, -N((C_1-C_3)알킬)₂, -O(C_1-C_4)알킬, 헥테로시클릴² 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해 (여기서, 헥테로시클릴²는 N-원자를 통해 부착되어 있는 5 또는 6-원 포화 N-헥테로시클릭² 고리임);

(ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, $-COO(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_5-C_6)$ 시클로알킬, 페닐 및 (C_1-C_4) 알킬 (상기 (C_1-C_4) 알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는

(iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 0-원자를 포함하는 시클릭 4, 5 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제7항에 있어서, R^3 이 혜테로시클릴¹이고, 여기서 혜테로시클릴¹이, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 혜테로원자를 임의로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원 포화 N-혜테로시클릭 고리이고, 여기서 N-혜테로시클릭 고리가

(i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, $-OH$, 할로, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3)$ 알킬, $-N((C_1-C_3)$ 알킬)₂, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, 혜테로시클릴² 및 (C_1-C_4) 알킬로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해 (여기서, 혜테로시클릴²는 N-원자를 통해 부착되어 있는 5 또는 6원 포화 N-혜테로시클릭² 고리임);

(ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, $-(C_5-C_6)$ 시클로알킬, 페닐 및 (C_1-C_2) 알킬 (상기 (C_1-C_2) 알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는

(iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 0-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 또는 제8항에 있어서,

R^1 이 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-일-에타논 옥심 및 1-일 에타논 0-(2-히드록시에틸)-옥심으로부터 선택되고,

R^2 가 수소 또는 플루오로이고,

R^3 이 혜테로시클릴¹이고, 여기서 혜테로시클릴¹이

a) N-원자를 통해 부착되어 있고,

(i) 1 또는 2개의 고리 C-원자 또는 원자들에서, $-OH$, 플루오로, $-NH_2$, $-N(\text{메틸})_2$, 메톡시, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 및 메틸로부터 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해; 또는

(ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 0-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

치환된 4, 5 또는 6원 포화 N-혜테로시클릭 고리;

b) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 고리 0-원자를 포함하는 6원 포화 N-혜테로시클릭 고리 (여기서, N-혜테로시클릭 고리는 1 또는 2개의 메틸 기에 의해 임의로 치환됨); 및

c) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 추가의 고리 N-원자를 포함하는 6 또는 7원 포화 N-혜테로시클릭 고리 (여기서, N-혜테로시클릭 고리는

(i) 추가의 고리 N-원자에서, 시클로헥실, 페닐 및 (C_1-C_2) 알킬 (상기 (C_1-C_2) 알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 치환기에 의해; 또는

(ii) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서 1 또는 2개의 메틸 기에 의해

임의로 치환됨)

로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 또는 제9항에 있어서,

R^1 이 1-메틸-1H-페라졸-4-일, 1-일-에타논 옥심 및 1-일 에타논 0-(2-히드록시에틸)-옥심으로부터 선택되고,

R^2 가 수소 또는 플루오로이고,

R^3 이 헤테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹이 피페라진-1-일, 모르풀린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 3-N,N-디메틸아미노페롤리딘-1-일, 3-아미노-피페리딘-1-일, 3-아미노-페롤리딘-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서,

R^1 이 1-메틸-1H-페라졸-4-일로부터 선택되고,

R^2 가 수소 또는 플루오로이고,

R^3 이 헤�테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹이 피페라진-1-일, 모르풀린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 수소 및 플루오로, 바람직하게는 수소로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서,

2번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페롤리딘-3-아민

3번

(S)-N,N-디메틸-1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페롤리딘-3-아민

6번

6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴놀린

10번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페페리딘-3-아민

12번 6-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-옥사-6-아자스페로[3.3]헵탄

13번 (S)-1-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸페롤리딘-3-아민

14번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-(페롤리딘-1-일)페페리딘-1-일)퀴놀린

17번

3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린

19번 3-(1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린

21번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-아민

24번 6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-3-(4-메틸-파페라진-1-일)-퀴놀린

27번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(파페라진-1-일)퀴놀린

28번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)파페라진-1-일)퀴놀린

29번 2-(4-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-일)에탄올

30번 3-(1,4'-비파페리딘-1'-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린

31번 3-(1,4'-비파페리딘-1'-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린

32번 3-(4-시클로헥실파페라진-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린

33번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-(파롤리딘-1-일)파페리딘-1-일)퀴놀린

34번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-페닐파페라진-1-일)퀴놀린

35번 2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린

35A번 (S)-2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린

35B번 (R)-2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린

36번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-메틸모르풀린

37번 2,6-디메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린

38번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸모르풀린

40번 3-((3S,5R)-3,5-디메틸파페라진-1-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린

42번 3-((3S,5R)-3,5-디메틸파페라진-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린

43번 3-(4-메톡시파페리딘-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린

44번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-메톡시파페

리딘-1-일)퀴놀린

46번 (S)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(2-메틸파페라진-1-일)퀴놀린

47번 2-(6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)-8-옥사-2-아자스페로[4.5]데칸

48번 2-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-8-옥사-2-아자스페로[4.5]데칸

49번 1-((6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-올

50번 1-((8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-올

57번 4-(6-(6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린

58번 4-(6-(8-플루오로-6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린

59번 3-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-모르폴린

60번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-3-메틸모르폴린

61번 3-(4,4-디플루오로-파페리딘-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린

67번 3-(4,4-디플루오로-파페리딘-1-일)-6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린

69번 4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린

70번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린

72번 2-(4-(3-(3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올

74번 3-(4-메틸-파페라진-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린

75번 4-((6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)메틸)-모르폴린

76번 (E)-1-(3-((3-(4-히드록시파페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심

77번 (E)-1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 옥심

78번 (E)-1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심

81번

(S,E)-1-(3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심

82번

(S,E)-1-(3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 옥심

85번 (S,E)-1-{3-[3-(3-디메틸아미노-파롤리딘-1-일)-퀴놀린-6-일티오]-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a] 피리딘-6-일}-에타논 0-(2-히드록시-에틸)-옥심, 및

86번 (S,E)-1-(3-(3-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

8번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민, 및

15번 (1-메틸-피페리딘-4-일)-{6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-아민

으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 c-Met 티로신 키나제 매개 장애 또는 질환의 치료에 사용하기 위한, 바람직하게는 증식성 질환 또는 염증성 상태의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

하나 이상의 c-Met 티로신 키나제 매개 장애 또는 질환의 치료를 위한, 바람직하게는 증식성 질환 또는 염증성 상태의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 18

c-Met 관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 c-Met 관련 장애 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 19

치료 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

치료 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 추가의 치료 활성제를 포함하는 조합물.

청구항 21

(i) 치료 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, (ii) 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 및 (iii) 하나 이상의 추가의 치료 활성제를 포함하는 제약 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 화학식 I의 비시클릭 화합물 및 그의 염, 인간 또는 동물 신체, 특히 증식성 질환과 관련이 있는 인간 또는 동물 신체를 치료하기 위한 이러한 화합물의 용도, 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조합물, 및 이러한 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

본원에서 c-Met로 지칭되는 간세포 성장 인자 수용체는, 다양한 악성종양에서 과다발현되고/거나 유전적으로 변경되는 것으로 나타난 바 있는 수용체 티로신 키나제이고, 구체적으로는 유전자 증폭 및 다수의 c-Met 돌연변이가 다양한 고형 종양에서 발견되며, 예를 들어 WO 2007/126799를 참조한다. 추가로, 수용체 티로신 키나제 c-Met는 이동, 침습 및 형태발생 (배아발생 및 조직 재생을 동반함)의 과정에 관여한다. c-Met는 또한 전이의 과정에도 관여한다. 여러 증거가 c-Met가 종양 발병기전에서 소정의 역할을 한다는 것을 나타낸 바 있다. c-Met에서의 기능 획득 배선 돌연변이는 유전성 유두상 신세포 암종 (PRCC)의 발병과 연관된다. c-Met에서의 증폭 또는 돌연변이는 또한 산발성 형태의 PRCC, 두경부 편평 세포 암종, 위 암종, 췌장 암종 및 폐암에서도 보고된 바 있다. 이러한 변경은 선택된 예에서 c-Met에 대한 종양의 의존성 및/또는 다른 표적화 요법에 대한 내성을 부여하는 것으로 나타난 바 있다. c-Met 및 그의 고유 리간드 HGF/SF의 상승된 수준은 다수의 임상적으로 관련된 종양에서 높은 빈도로 관찰된다. 증가된 발현과 질환 진행, 전이 및 환자 사망률 사이의 상관관계가 여러 암, 예컨대 방광암, 유방암, 편평 세포 암종 및 위 암종 뿐만 아니라 평활근육종 및 교모세포종에서 보고된 바 있다.

[0003]

c-Met 억제제는 선행 기술에 기재된 바 있다. 예를 들어, WO 2008/008539, WO 2009/091374, WO 2010/019899 및 WO 2010/007316은 c-Met 관련 질환의 치료에 유용한 특정의 트리아졸로피리딘 유도체를 개시한다. WO 2008/051808, WO 2010/019899, WO 2010/007316, WO 2009/056692, WO 2010/089506, WO 2010/089507, WO 2010/089508 및 WO 2010/089509는 -S- 링커를 통해 연결된 다양한 종류의 9-10원 헤테로아릴 모이어티를 갖는 다양한 융합된 헤테로시클릭 화합물을 개시하며, 상기 화합물은 c-Met 매개 질환의 치료용으로 제안된다. 추가로, 국제 특허 출원 WO 2011/018454 및 WO 2011/020861은 c-Met 매개 장애의 치료에 유용한, 잠재적으로 치환되는 퀴놀린 모이어티에 연결된 옥심 또는 히드라존 모이어티를 갖는 특정의 치환된 트리아졸로피리다진 유도체를 개시한다.

발명의 내용

[0004]

본 발명의 목적은 c-Met를 조정, 특히 억제하는 추가의 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명에 이르러, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물이 c-Met의 억제제이며, 다수의 치료 용도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 c-Met 활성에 의존적인 질환, 특히 고형 종양 또는 그로부터 유래된 전이의 치료에 사용하기에 적합하다. c-Met의 억제를 통해, 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어 감염으로 인한 염증성 상태의 치료를 위한 항염증제로서 유용성을 갖는다.

[0005]

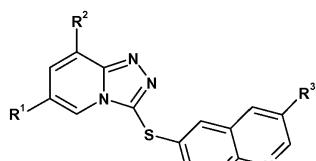
바람직하게는, 본 발명의 화합물은 대사적으로 안정하고, 비독성이며, 부작용을 거의 나타내지 않는다. 또한, 본 발명의 바람직한 화합물은 안정하고 비흡습성이며 용이하게 제제화되는 물리적 형태로 존재한다. 본 발명의 한 측면은 선행 기술의 화합물 또는 다른 유사한 화합물의 활성과 적어도 유사하거나 보다 월등한 활성을 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 측면은 우수한 키나제 선택성을 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 특히, 바람직한 화합물은 c-Met 수용체에 대한 높은 친화도를 갖고 기능적 길항 활성을 보여주어야 하는 한편, 다른 키나제 수용체 또는 부작용과 연관된 것으로 알려진 표적에 대해서는 친화도를 거의 갖지 않아야 한다. 본 발명의 한 측면에서, 바람직한 화합물은 인간 PDE3에 대해 관련 유도체보다 비교적 낮은 길항 활성을 나타낸다. 추가로, 본 발명의 화합물은, 특히 알데히드 옥시다제 효소적 활성에 의한 분해와 관련하여 대사적으로 안정하다. 본 발명의 바람직한 화합물은 유리한 약동학적 특성, 예컨대 우수한 생체내 노출 및/또는 용해도, 특히 우수한 대사 안정성을 보유하고/거나, 불리한 약리학적 특성을 갖는 대사물을 형성하지 않는다. 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 본원에 기재된 검정 중 하나 초과에서 유리한 특성을 갖는다.

[0006]

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0007]

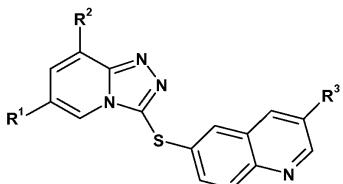
<화학식 I>



[0008]

- [0009] 상기 식에서,
- [0010] R^1 은
- [0011] (i) (C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환된 피라졸릴 (상기 (C_1-C_4)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환됨), 및
- [0012] (ii) $-CR^9=N-O-R^{10}$ (여기서,
- [0013] R^9 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;
- [0014] R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환됨)
- [0015] 으로부터 선택되고;
- [0016] R^2 는 수소 및 할로로부터 선택되고;
- [0017] R^3 은
- [0018] (i) 임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴¹, 및
- [0019] (ii) $-NHR^4$ (여기서,
- [0020] R^4 는 수소, 임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴³ 및 (C_1-C_4)알킬로부터 선택되고, 상기 (C_1-C_4)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)
- [0021]로부터 선택된다.
- [0022] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0023] <화학식 I>
-
- [0024]
- [0025] 상기 식에서,
- [0026] R^1 은
- [0027] (i) (C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환된 피라졸릴 (상기 (C_1-C_4)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환됨), 및
- [0028] (ii) $-CR^9=N-O-R^{10}$ (여기서,
- [0029] R^9 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;
- [0030] R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환됨)
- [0031] 으로부터 선택되고;
- [0032] R^2 는 수소 및 할로로부터 선택되고;
- [0033] R^3 은 임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴¹이고, 여기서 헵테로시클릴¹은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.
- [0034] 본 발명은 특히 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0035] <화학식 I>



[0036]

[0037] 상기 식에서,

[0038] R¹은

[0039] (i) (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 피라졸릴 (상기 (C₁-C₄)알킬은 1개의 OH기에 의해 임의로 치환됨), 및

[0040] (ii) -CR⁹=N-O-R¹⁰ (여기서,

[0041] R⁹는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

[0042] R¹⁰은 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 상기 (C₁-C₄)알킬은 1개의 OH기에 의해 임의로 치환됨)

[0043] 으로부터 선택되고;

[0044] R²는 수소 및 할로로부터 선택되고;

[0045] R³은 -(C₀-C₂)알킬-헵테로시클릴¹이고,

[0046] 여기서 헵테로시클릴¹은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치 또는 위치들에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 추가의 1 또는 2개의 고리 헵테로원자를 임의로 포함하고, 여기서 고리 S-원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, 고리 O-원자의 총 개수는 1을 초과하지 않는 것인 4, 5, 6, 7 또는 8원 포화 또는 부분 불포화 N-헵테로시클릭 고리이고,

[0047] 여기서 N-헵테로시클릭 고리는

[0048] (i) -OH, 할로, -CONH₂, -CONH(C₁-C₄)알킬, -CON((C₁-C₄)알킬)₂, -COO(C₁-C₄)알킬, -NH₂, -NH-COO(C₁-C₄)알킬, -NH(C₁-C₃)알킬, -N((C₁-C₃)알킬)₂, -O(C₁-C₄)알킬, 헵테로시클릴², -(C₃-C₈)시클로알킬, 폐닐 및 (C₁-C₄)알킬 (상기 (C₁-C₄)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 (여기서, 헵테로시클릴²는, N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헵테로원자를 포함하고, 여기서 고리 O 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, OH 및 (C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 기임); 또는

[0049] (ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헵테로원자를 임의로 포함하는 시클릭 4, 5, 6 또는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리계로 조합되고, 여기서 고리 S 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, 상기 시클릭 고리계는 -OH 또는 (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 것인 2개의 기에 의해

[0050] 임의로 치환되고;

[0051] 여기서 치환된 N-헵테로시클릭 고리는 1 또는 2개의 추가의 (C₁-C₄)알킬 기에 의해 임의로 치환된다.

[0052] 한 실시양태에서, R³은

[0053] (i) 임의로 치환된 -(C₁-C₂)알킬-헵테로시클릴¹ (단, R¹은 임의로 치환된 피라졸임), 및

- [0054] (ii) 임의로 치환된 헤테로시클릴¹ (여기서, 헤�테로시클릴¹은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 가짐)
- [0055]로부터 선택된다.
- [0056] "임의로 치환된 -(C₁-C₂)알킬-헤테로시클릴¹ (단, R¹은 임의로 치환된 피라졸임)"의 의미는 "임의로 치환된 -(C₁-C₂)알킬-헤테로시클릴¹ (여기서, R¹은 임의로 치환된 피라졸임)"과 동등하다.
- [0057] 한 실시양태에서, 본 발명은
- [0058] R¹이
- [0059] (i) (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 피라졸릴 (상기 (C₁-C₄)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환됨), 및
- [0060] (ii) -CR⁹=N-O-R¹⁰ (여기서,
- [0061] R⁹는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;
- [0062] R¹⁰은 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 상기 (C₁-C₄)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환됨)
- [0063] 으로부터 선택되고;
- [0064] R²가 수소 및 할로로부터 선택되고;
- [0065] R³이
- [0066] (i) 임의로 치환된 -(C₁-C₂)알킬-헤테로시클릴¹ (단, R¹은 임의로 치환된 피라졸임), 및
- [0067] (ii) 임의로 치환된 헤테로시클릴¹
- [0068]로부터 선택되고,
- [0069] 여기서 헤�테로시클릴¹이 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는 것인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0070] 한 실시양태에서, 본 발명은
- [0071] R¹이 (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 피라졸릴이고, 상기 (C₁-C₄)알킬이 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환되고;
- [0072] R²가 수소 및 할로로부터 선택되고;
- [0073] R³이 임의로 치환된 -(C₀-C₂)알킬-헤테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹이 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0074] 대안적 실시양태에서, 본 발명은
- [0075] R¹이 -CR⁹=N-O-R¹⁰이고, 여기서
- [0076] R⁹가 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고;
- [0077] R¹⁰이 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 상기 (C₁-C₄)알킬이 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환되고;
- [0078] R²가 수소 및 할로로부터 선택되고;
- [0079] R³이 임의로 치환된 -헤테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹이 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

- [0080] 본 발명의 한 실시양태는
- [0081] R^1 이 1-메틸-1H-페라졸-4-일, 1-일-에타논 옥심 및 1-일 에타논 0-(2-히드록시에틸)-옥심으로부터 선택되고, 바람직하게는 R^1 이 1-메틸-1H-페라졸-4-일이고,
- [0082] R^2 가 수소 또는 플루오로이고,
- [0083] R^3 이 임의로 치환된 헤테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹이 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0084] 대안적 실시양태에서, 본 발명은
- [0085] R^1 이 (C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환된 페라졸릴이고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 1개의 OH기에 의해 임의로 치환되고;
- [0086] R^2 가 수소 및 할로로부터 선택되고;
- [0087] R^3 이 $-NHR^4$ 이고, 여기서 R^4 가 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.
- [0088] 대안적 실시양태에서, 본 발명은
- [0089] R^1 이
- [0090] (i) (C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환된 페라졸릴 (상기 (C_1-C_4)알킬은 1개의 OH기에 의해 임의로 치환됨), 및
- [0091] (ii) $-CR^9=N-O-R^{10}$ (여기서,
- [0092] R^9 는 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;
- [0093] R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬은 1개의 OH기에 의해 임의로 치환됨)
- [0094] 으로부터 선택되고;
- [0095] R^2 가 수소 및 할로로부터 선택되고;
- [0096] R^3 이 $-NHR^4$ 이고, 여기서 R^4 가 임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헤테로시클릴³이고; 여기서 헤�테로시클릴³이 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0097] 정의
- [0098] 달리 명시되지 않는 한, 하기 일반적 정의가 본 명세서에서 적용될 것이다.
- [0099] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 발명의 화합물"은 화학식 I 및 그의 하위화학식의 화합물, 그의 전구약물, 상기 화합물 및/또는 전구약물의 염, 상기 화합물, 염 및/또는 전구약물의 수화물 또는 용매화물, 뿐만 아니라 모든 입체이성질체 (부분입체이성질체 및 거울상이성질체 포함), 호변이성질체 및 동위원소 표지된 화합물 (중수소 치환 포함), 뿐만 아니라 본질적으로 형성된 모이어티 (예를 들어, 다형체, 용매화물 및/또는 수화물)를 지칭한다.
- [0100] 본원에 사용된 용어 "비롯한", "함유하는" 및 "포함하는"은 본원에서 이들의 개방적, 비제한적 의미로 사용된다.
- [0101] 복수형 (예를 들어, 화합물들, 염들)이 사용되는 경우에, 이는 단수형 (예를 들어, 단일 화합물, 단일 염)을 포함한다. "화합물"은 (예를 들어, 제약 제제에서) 하나 초과의 화학식 I의 화합물 (또는 그의 염)이 존재하는

것을 배제하지 않는다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히, 특허청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0103] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 의도일 뿐이며, 달리 청구된 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0104] 본원에 사용된 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 할로는 플루오로 또는 클로로이다. 바람직하게는, 할로는 플루오로이다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "헵테로원자"는 질소 (N), 산소 (O) 또는 황 (S) 원자, 특히 질소 또는 산소를 지칭한다.

[0106] 1개 초파의 탄소 원자를 갖는 임의의 비-시클릭 탄소 함유 기 또는 모이어티는 직쇄 또는 분지형일 수 있다.

[0107] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, (C_1-C_4)알킬은 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, 및 n-, 이소-, sec- 또는 tert-부틸을 포함한다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 고리 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 6 (6 포함)개의 고리 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 예시적인 모노시클릭 탄화수소 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0109] 본원에서 R^3 과 관련하여 "임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴¹"은 치환아 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴¹의 헵테로시클릴¹에 존재하는 것을 의미한다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같이, "헵테로시클릴¹" 단독으로 뿐만 아니라 " $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴¹" 또는 " (C_1-C_2) 알킬-헵테로시클릴¹" 또는 "-메틸-헵테로시클릴¹"의 일부로 사용된 용어 "헵테로시클릴¹"은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치 또는 위치들에 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 추가의 1 또는 2개의 고리 헵테로원자를 임의로 포함하고, 여기서 고리 S-원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, 고리 O-원자의 총 개수는 1을 초과하지 않는 것인 4, 5, 6, 7 또는 8원 포화 또는 부분 불포화 N-헵테로시클릭 고리를 지칭한다. 헵테로시클릴¹의 구체적 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 2,3-디히드로-1H-피롤릴, 2,5-디히드로-1H-피롤릴, 이미다졸리디닐, 4,5-디히드로-1H-이미다졸릴, 2,5-디히드로-1H-이미다졸릴, 2,3-디히드로-1H-이미다졸릴, 1,2-디히드로피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 퀴누클리디닐, 옥사졸리디닐, 2,3-디히드로옥사졸릴, 티아졸리디닐, 2,3-디히드로티아졸릴, 헥사히드로피리미디닐, 1,2,5,6-테트라히드로피리미디닐, 1,4,5,6-테트라히드로피리미디닐, 1,2,3,4-테트라히드로피라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피라지닐, [1,3,5]트라이아지나닐, [1,3]옥사지나닐, 3,4-디히드로-2H-[1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2H-[1,3]옥사지닐, 3,6-디히드로-2H-[1,3]옥사지닐, [1,3]티아지나닐, 3,6-디히드로-2H-[1,3]티아지닐, 3,4-디히드로-2H-[1,3]티아지닐, 3,4-디히드로-2H-[1,4]티아지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 옥사제파닐 및 티아제파닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0111] 한 실시양태에서, 용어 "헵테로시클릴¹"은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 헵테로원자를 임의로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원 포화 N-헵테로시클릭 고리를 지칭한다. 이러한 헵테로시클릴¹의 구체적 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 2,3-디히드로-1H-피롤릴, 2,5-디히드로-1H-피롤릴, 이미다졸리디닐, 4,5-디히드로-1H-이미다졸릴, 2,5-디히드로-1H-이미다졸릴, 2,3-디히드로-1H-이미다졸릴, 1,2-디히드로피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 모르풀리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 퀴누클리디닐, 옥사졸리디닐, 2,3-디히드로옥사졸릴, 2,3-헥사히드로피리미디닐, 1,2,5,6-테트라히드로피리미디닐, 1,4,5,6-테트라히드로피리미디닐, 1,2,3,4-테트라히드로피라지닐, 1,2,3,6-테트라히드로피라지닐, [1,3]옥사지나닐, 3,4-디히드로-2H-[1,4]옥사지닐, 3,4-디히드로-2H-[1,3]옥사지닐, 3,6-디히드로-2H-[1,3]옥사지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 옥사제파닐 및 티아제파닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 헵테로시클릴¹의 바람직한 예는 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일, 모르풀린

-4-일, 아제티딘-1-일 및 1,4-디아제판-1-일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0112] 또 다른 실시양태에서, 용어 "헤테로시클릴¹"은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 5 또는 6원 포화 N-헤테로시클릭 고리를 지칭한다. 이러한 헤테로시클릴¹의 바람직한 예는 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 모르폴린-4-일, 바람직하게는 피페라진-1-일 및 모르폴린-4-일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0113] 본 발명의 문맥 내에서, 본 발명의 헤테로시클릴¹ 기 (상기 정의된 바와 같은 N-헤테로시클릭 고리임)는 (i) -OH, 할로, -CONH₂, -CONH(C₁-C₄)알킬, -CON((C₁-C₄)알킬)₂, -COO(C₁-C₄)알킬, -NH₂, -NH-COO(C₁-C₄)알킬, -NH(C₁-C₃)알킬, -N((C₁-C₃)알킬)₂, -O(C₁-C₄)알킬, 헤테로시클릴², -(C₃-C₈)시클로알킬, 폐닐 및 (C₁-C₄)알킬 (상기 (C₁-C₄)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해; 또는 (ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 시클릭 4, 5, 6 또는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리계로 조합되고, 여기서 고리 S 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, 상기 시클릭 고리계는 -OH 또는 (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 것인 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 추가로, 헤테로시클릴¹은 1 또는 2개의 추가의 (C₁-C₄)알킬 기로 치환될 수 있다.

[0114] 한 실시양태에서, 헤테로시클릴¹기는 (i) -OH, 할로, -COO(C₁-C₄)알킬, -NH₂, -NH-COO(C₁-C₄)알킬, -NH(C₁-C₃)알킬, -N((C₁-C₃)알킬)₂, -O(C₁-C₄)알킬, 헤테로시클릴², -(C₃-C₈)시클로알킬, 폐닐 및 (C₁-C₄)알킬 (상기 (C₁-C₄)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해; 또는 (ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 시클릭 4, 5 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0115] 본 발명의 한 실시양태에서, 추가의 고리 N-원자를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴¹기는 이러한 추가의 고리 N-원자에서 시클로헥실, 폐닐 및 (C₁-C₄)알킬, 바람직하게는 (C₁-C₂)알킬 기 (OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 치환기로 치환된다.

[0116] 추가 실시양태에서, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴¹기는

[0117] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 할로, -NH₂, -NH-COO(C₁-C₄)알킬, -NH(C₁-C₃)알킬, -N((C₁-C₃)알킬)₂, -O(C₁-C₄)알킬, 헤테로시클릴² 및 (C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해;

[0118] (ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, -COO(C₁-C₄)알킬, -(C₅-C₆)시클로알킬, 폐닐 및 (C₁-C₄)알킬 (상기 (C₁-C₄)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환됨)로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는

[0119] (iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4, 5 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

[0120] 임의로 치환될 수 있다.

[0121] 또 다른 실시양태에서, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴¹기는

[0122] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 할로, -NH₂, -NH(C₁-C₃)알킬, -N((C₁-C₃)알킬)₂, -O(C₁-C₄)알킬, 헤테로시클릴² 및 (C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해;

[0123] (ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, -(C₅-C₆)시클로알킬, 폐닐 및 (C₁-C₂)알킬 (상기 (C₁-C₂)알킬은

OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환됨)로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는

- [0124] (iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해
- [0125] 임의로 치환될 수 있다.
- [0126] 추가 실시양태에서, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴¹ 기는
- [0127] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 할로, -NH₂, -N(메틸)₂, -O-메틸, 헤�테로시클릴² 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해;
- [0128] (ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, 시클로헥실, 폐닐 및 메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는
- [0129] (iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해
- [0130] 임의로 치환될 수 있다.
- [0131] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 정의된 바와 같은 헤�테로시클릴¹ 기는
- [0132] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 할로, -NH₂, -N(메틸)₂, -O-메틸, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해;
- [0133] (ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, 시클로헥실 및 메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는
- [0134] (iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해
- [0135] 임의로 치환될 수 있다.
- [0136] 본 발명의 한 실시양태에서, 용어 "임의로 치환된 헤�테로시클릴¹"은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일, 1,4-디아제판-1-일, 3-아미노피롤리딘-1-일, 3-N,N-디메틸아미노피롤리딘-1-일, 3-아미노피페리딘-1-일, 4-아미노피페리딘-1-일, 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일, 1,4'-비피페리딘-1-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로-피페리딘-1-일, 2,2,2-트리플루오로에틸피페라진-1-일, 4-시클로헥신피페라진-1-일, 4-페닐피페라진-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 2-메틸피페라진-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일, 2-메틸모르폴린-4-일, 2,6-디메틸모르폴린-4-일, 3-메틸모르폴린-4-일, 4-메틸-1,4-디아제판-1-일, 4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일 및 8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일로부터 선택된 기를 지칭한다. 바람직하게는, 임의로 치환된 "헤테로시클릴¹"은 피페라진-1-일, 모르풀린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 3-N,N-디메틸아미노피롤리딘-1-일, 3-아미노-피페리딘-1-일, 3-아미노-피롤리딘-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로부터 선택된 기를 지칭한다.
- [0137] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 용어 "헤테로시클릴¹"은
- [0138] a) N-원자를 통해 부착되어 있고,
- [0139] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 플루오로, -N(메틸)₂, 메톡시, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 및 메틸로부터 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해; 또는
- [0140] (ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해
- [0141] 치환된 4, 5 또는 6원 포화 N-헤테로시클릭 고리;
- [0142] b) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 추가의 고리 O-원자를 포함하는 6원 포화 N-헤테로시클릭 고리 (여기서, N-헤테로시클릭 고리는 1 또는 2개의 메틸 기에 의해 임의로 치환됨);

또는

- [0143] c) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 추가의 고리 N-원자를 포함하는 6 또는 7원 포화 N-헤테로시클릭 고리 (여기서, N-헤테로시클릭 고리는
- [0144] (i) 추가의 고리 N-원자에서, 시클로헥실, 페닐 및 (C_1-C_2)알킬 (상기 (C_1-C_2)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 치환기로; 또는
- [0145] (ii) 추가의 고리 N-원자에 인접한 1 또는 2개의 고리 C-원자에서 1 또는 2개의 메틸 기에 의해
- [0146] 임의로 치환됨)
- [0147] 를 지칭한다.
- [0148] 본 발명의 추가의 바람직한 실시양태에서, 용어 "헤테로시클릴¹"은
- [0149] a) N-원자를 통해 부착되어 있고,
- [0150] (i) 1개의 고리 C-원자에서 -OH, 디플루오로, -N(메틸)₂, 메톡시, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일에 의해; 또는
- [0151] (ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해
- [0152] 치환된 4, 5 또는 6원 포화 N-헤테로시클릭 고리;
- [0153] b) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 추가의 고리 O-원자를 포함하는 6 원 포화 N-헤테로시클릭 고리 (여기서, N-헤테로시클릭 고리는 1 또는 2개의 메틸 기에 의해 임의로 치환됨); 또는
- [0154] c) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 추가의 고리 N-원자를 포함하는 6 또는 7원 포화 N-헤테로시클릭 고리 (여기서, N-헤테로시클릭 고리는
- [0155] (i) 추가의 고리 N-원자에서 메틸 기로; 또는
- [0156] (ii) 추가의 고리 N-원자에 인접한 1 또는 2개의 고리 C-원자에서 1 또는 2개의 메틸 기에 의해
- [0157] 임의로 치환됨)
- [0158] 를 지칭한다.
- [0159] 바람직하게는, 용어 "헤테로시클릴¹"은 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 3-N,N-디메틸아미노피롤리딘-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일; 특히 피페라진-1-일, 모르풀린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로부터 선택된 기를 지칭한다.
- [0160] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴²"는, N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 고리 헤테로원자를 포함하고, 여기서 고리 O 원자의 총 개수는 1을 초과하지 않고, OH 및 (C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 5 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 기를 지칭한다.
- [0161] 한 실시양태에서, "헤테로시클릴²"는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5 또는 6-원 포화 모노시클릭 기를 지칭한다.
- [0162] 또 다른 바람직한 실시양태에서, "헤테로시클릴²"는 N-원자를 통해 부착되어 있는 5 또는 6-원 포화 N-헤테로시클릭 고리를 지칭한다.
- [0163] 헤테로시클릴²의 구체적 예는 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오플라닐, 3,6-디하이드로-2H-피리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로피리디닐, 1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 모르풀리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 3,4-디하이드로-2H-피라닐, 5,6-디하이드로-2H-피라닐, 2H-피라닐, 테트라하이드로피라닐 및 디하이드로-1H-피롤릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릴²는 피페리디닐 및 피

롤리디닐, 특히 피페리딘-1-일 및 피롤리딘-1-일을 포함한다. 헤테로시클릴²는 -OH 또는 (C₁-C₃)알킬, 바람직하게는 메틸에 의해 임의로 치환된다. 바람직한 실시양태에서, 헤�테로시클릴²는 치환되지 않는다.

[0164] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴³"은 고리 C-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 C 원자에 인접하지 않은 위치에 N, O 및 S로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 포함하는 4, 5, 6, 7 또는 8-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리를 지칭한다. 이러한 헤�테로시클릴³의 구체적 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 2,3-디히드로-1H-피롤릴, 2,5-디히드로-1H-피롤릴, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로티오페닐, 피페리디닐, 1,2-디히드로피리디닐, 3,6-디히드로-2H-피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로피리디닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리디닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로피라닐, 3,4-디히드로-2H-피라닐, 5,6-디히드로-2H-피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 옥세파닐 및 아제파닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0165] 한 실시양태에서, 용어 "헤테로시클릴³"은 고리 C-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 C 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 선택된 1개의 고리 헤�테로원자를 포함하는 4, 5, 6 또는 7-원 포화 헤�테로시클릭 고리를 지칭한다. 이러한 헤�테로시클릴¹의 구체적 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸릴, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파닐 및 아제파닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 헤�테로시클릴³의 바람직한 예는 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸릴, 피페리디닐 및 테트라히드로피라닐; 특히 옥세탄-3-일, 피롤리딘-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피페리딘-4-일 및 테트라히드로피란-4-일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0166] 본 발명의 문맥 내에서, 본 발명의 헤�테로시클릴³ 기 (상기 정의된 바와 같은 고리 C-원자를 통해 부착되어 있는 헤�테로시클릭 고리임)는 -OH, 할로, -COO(C₁-C₄)알킬, -O(C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있고, 상기 (C₁-C₄)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 추가로, 헤�테로시클릴³은 1 또는 2개의 추가의 (C₁-C₄)알킬 기에 의해 치환될 수 있다.

[0167] 본 발명의 한 실시양태에서, 고리 N-원자를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 헤�테로시클릴³기는

[0168] (i) 이러한 고리 N-원자에서, -COO(C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알킬, 바람직하게는 (C₁-C₂)알킬 기 (OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 치환기로, 또는

[0169] (ii) 고리 N-원자 옆의 고리 C-원자 중 1개 또는 둘 다에서 4개 이하의 (C₁-C₂)알킬 기에 의해

[0170] 치환된다.

[0171] 본 발명의 한 실시양태에서, 용어 "임의로 치환된 헤�테로시클릴³"은 옥세탄-3-일, 피롤리딘-3-일, 1-메틸-피롤리딘-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 피페리딘-4-일, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일, 1-메틸-피페리딘-4-일 및 테트라히드로피란-4-일로부터 선택된 기를 지칭한다. 바람직하게는, "임의로 치환된 헤�테로시클릴³"은 옥세탄-3-일, 1-메틸-피롤리딘-3-일, 테트라히드로-푸란-3-일, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일, 1-메틸-피페리딘-4-일 및 테트라히드로피란-4-일로부터 선택된 기를 지칭한다.

[0172] 실시양태

[0173] 한 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 피라졸릴이고, 상기 (C₁-C₄)알킬이 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다. 특히, R¹은 메틸 또는 2-히드록시-에틸에 의해 임의로 치환된 1H-피라졸-4-일이다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, R¹은 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-4-일 및 1-(2-히드록시-에틸)-1H-피라졸-4-일로부터 선택된다. 특히, R¹은 1-메틸-1H-피라졸-4-일이다.

[0174] 대안적 실시양태에서, 본 발명은 R¹이 -CR⁹=N-O-R¹⁰이고, 여기서 R⁹가 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고; R¹⁰이 수소 또

는 (C_1-C_4)알킬이고, 상기 (C_1-C_4)알킬이 1개의 OH기에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다. 한 실시양태에서, R^1 은 $-CR^9=N-O-R^{10}$ 이고, 여기서 R^9 는 (C_1-C_2)알킬이고; R^{10} 은 수소 또는 (C_1-C_2)알킬이고, 상기 (C_1-C_2)알킬은 1개의 OH기에 의해 임의로 치환된다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, R^1 은 $-CR^9=N-O-R^{10}$ 이고, 여기서 R^9 는 메틸이고; R^{10} 은 수소 또는 2-히드록시-에틸이다. 특히, R^1 은 1-일-에타논 옥심 및 1-일 에타논 O-(2-히드록시-에틸)-옥심으로부터 선택된다. 바람직하게는, R^1 이 $-CR^9=N-O-R^{10}$ 인 경우에, R^3 은 본원에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로시클릴¹이다.

[0175] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 수소 및 플루오로로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다. 한 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 플루오로이다. 바람직하게는, R^2 는 수소이다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 $-(C_0-C_1)$ 알킬-헤테로시클릴¹인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 $-CH_2$ -헤테로시클릴¹이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, R^3 은 헤�테로시클릴¹이다. 헤�테로시클릴¹기는 본원에 정의된 바와 같은 의미를 가지며, 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0177] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, R^3 은 $-CH_2$ -헤테로시클릴¹ 또는 헤�테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 헤�테로원자를 임의로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원 포화 N-헤테로시클릭 고리이고, 여기서 N-헤테로시클릭 고리는

[0178] (i) -OH, 할로, $-COO(C_1-C_4)$ 알킬, $-NH_2$, $-NH-COO(C_1-C_4)$ 알킬, $-NH(C_1-C_3)$ 알킬, $-N((C_1-C_3)$ 알킬)₂, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, 헤테로시클릴², $-(C_3-C_8)$ 시클로알킬, 폐닐 및 (C_1-C_4)알킬 (상기 (C_1-C_4)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 (여기서, 헤�테로시클릴²는 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 고리 헤�테로원자를 포함하는 5 또는 6-원 포화 모노시클릭 기임); 또는

[0179] (ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 고리 헤�테로원자를 임의로 포함하는 시클릭 4, 5 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

[0180] 임의로 치환된다.

[0181] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^3 은 $-CH_2$ -헤테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 고리 헤�테로원자를 임의로 포함하고, 여기서 임의의 추가의 고리 N-원자는 (C_1-C_4)알킬 기로 치환된 것인 5 또는 6원 포화 N-헤테로시클릭 고리이다. 바람직하게는, R^3 은 4-메틸-피페라진-1-일메틸 또는 모르폴린-4-일메틸이다. R^3 이 이러한 $-CH_2$ -헤테로시클릴¹인 실시양태에서, R^1 은 바람직하게는 임의로 치환된 피라졸이다.

[0182] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, R^3 은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 헤�테로원자를 임의로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원 포화 N-헤테로시클릭 고리인 헤�테로시클릴¹이고, 여기서 N-헤테로시클릭 고리는

[0183] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 할로, $-NH_2$, $-NH-COO(C_1-C_4)$ 알킬, $-NH(C_1-C_3)$ 알킬, $-N((C_1-C_3)$ 알킬)₂, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, 헤�테로시클릴² 및 (C_1-C_4)알킬로부터;

[0184] 바람직하게는 -OH, 할로, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3)$ 알킬, $-N((C_1-C_3)$ 알킬)₂, $-O(C_1-C_4)$ 알킬, 헤�테로시클릴² 및 (C_1-C_4)알킬

로부터,

[0185] 보다 바람직하게는 -OH, 할로, -N(메틸)₂, -O-메틸, 헤테로시클릴² 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해 (여기서, 헤�테로시클릴²는 N-원자를 통해 부착되어 있는 5 또는 6-원 포화 N-헤테로시클릭 고리임);

[0186] (ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, -COO(C₁-C₄)알킬, -(C₅-C₆)시클로알킬, 폐닐 및 (C₁-C₄)알킬 (상기 (C₁-C₄)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터;

[0187] 바람직하게는 -(C₅-C₆)시클로알킬, 폐닐 및 (C₁-C₂)알킬 (상기 (C₁-C₂)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 1개의 치환기에 의해;

[0188] 보다 바람직하게는 시클로헥실, 폐닐 및 메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는

[0189] (iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4, 5 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해,

[0190] 바람직하게는 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

[0191] 임의로 치환된다.

[0192] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, R³은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 임의로 포함하는 4, 5, 6 또는 7원 포화 N-헤테로시클릭 고리인 헤테로시클릴¹이고, 여기서 N-헤테로시클릭 고리는

[0193] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 할로, -NH₂, -N(메틸)₂, -O-메틸, 헤�테로시클릴² 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해 (여기서, 헤�테로시클릴²는 N-원자를 통해 부착되어 있는 5 또는 6-원 포화 N-헤테로시클릭 고리임);

[0194] (ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, 시클로헥실, 폐닐 및 메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는

[0195] (iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

[0196] 임의로 치환된다.

[0197] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, R³은 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일 및 1,4-디아제판-1-일로부터 선택된 헤�테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹은

[0198] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서, -OH, 할로, -NH₂, -N(메틸)₂, -O-메틸, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해;

[0199] (ii) 임의로 존재하는 추가의 고리 N-원자에서, 시클로헥실 및 메틸로부터 선택된 1개의 치환기에 의해; 또는

[0200] (iii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

[0201] 임의로 치환된다.

[0202] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R³이 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 아제티딘-1-일, 및 1,4-디아제판-1-일, 3-아미노피롤리딘-1-일, 3-N,N-디메틸아미노피롤리딘-1-일, 3-아미노피페리딘-1-일, 4-아미노피페리딘-1-일, 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일, 1,4'-비피페리딘-1'-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로-피페리딘-1-일, 2,2,2-트리플루오로에틸피페라진-1-일, 4-시클로헥실피페라진-1-일, 4-페닐피페라진-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 2-메틸피페라진-1-일, 4-메틸-피페라진-

1-일, 2-메틸모르폴린-4-일, 2,6-디메틸모르폴린-4-일, 3-메틸모르폴린-4-일, 4-메틸-1,4-디아제판-1-일, 4-(2-히드록시에틸)-1,4-디아제판-1-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일 및 8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일로부터 선택된 헤테로시클릴¹인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다. 바람직하게는, R³은 4,4-디플루오로-피페리딘-1-일, 3-N,N-디메틸아미노페롤리딘-1-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 1,4'-비피페리딘-1'-일, 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸-2-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일, 4-메틸-1,4-디아제판-1-일, 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 2-메틸모르폴린-4-일 및 2,6-디메틸모르폴린-4-일로부터 선택된 헤테로시클릴¹이다.

[0203] 특히, R³은 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 3-N,N-디메틸아미노페롤리딘-1-일, 3-아미노-피페리딘-1-일, 3-아미노-피롤리딘-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로부터 선택된 헤테로시클릴¹이다. 그의 추가 실시양태에서, R³은 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로부터 선택된 헤테로시클릴¹이다.

[0204] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0205] R¹이 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-일-에타논 옥심 및 1-일 에타논 0-(2-히드록시에틸)-옥심, 바람직하게는 1-메틸-1H-피라졸-4-일로부터 선택되고,

[0206] R²가 수소 또는 플루오로이고,

[0207] R³이 헤테로시클릴¹이고, 여기서 헤테로시클릴¹이

[0208] a) N-원자를 통해 부착되어 있고,

[0209] (i) 1 또는 2개의 고리 C-원자 또는 원자들에서, -OH, 플루오로, -NH₂, -N(메틸)₂, 메톡시, 피페리딘-1-일, 피롤리딘-1-일 및 메틸로부터 선택된 총 1 또는 2개의 치환기에 의해; 또는

[0210] (ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합된 2개의 기에 의해

[0211] 치환된 4, 5 또는 6원 포화 N-헤테로시클릭 고리;

[0212] b) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 고리 O-원자를 포함하는 6원 포화 N-헤테로시클릭 고리 (여기서, N-헤테로시클릭 고리는 1 또는 2개의 메틸 기에 의해 임의로 치환됨); 및

[0213] c) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 추가의 고리 N-원자를 포함하는 6 또는 7원 포화 N-헤테로시클릭 고리 (여기서, N-헤테로시클릭 고리는

[0214] (i) 추가의 고리 N-원자에서 시클로헥실, 폐닐 및 (C₁-C₂)알킬 (상기 (C₁-C₂)알킬은 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 치환기에 의해; 또는

[0215] (ii) 1 또는 2개의 고리 C-원자에서 1 또는 2개의 메틸 기에 의해

[0216] 임의로 치환됨)

[0217]로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0218] 이러한 실시양태에서, R³은 바람직하게는 헤테로시클릴¹이고, 여기서 헤테로시클릴¹은

[0219] a) N-원자를 통해 부착되어 있고,

[0220] (i) 1개의 고리 C-원자에서 -OH, 디플루오로, -NH₂, -N(메틸)₂, 메톡시, 피페리딘-1-일 및 피롤리딘-1-일에 의해; 또는

[0221] (ii) 동일한 탄소 원자에 부착되어 있고, 1개의 고리 O-원자를 포함하는 시클릭 4 또는 6원 포화 고리계로 조합

된 2개의 기에 의해

[0222] 치환된 4, 5 또는 6원 포화 N-헥테로시클릭 고리;

[0223] b) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 고리 O-원자를 포함하는 6원 포화 N-헥테로시클릭 고리 (여기서, N-헥테로시클릭 고리는 1 또는 2개의 메틸기에 의해 임의로 치환됨); 및

[0224] c) N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 1개의 추가의 고리 N-원자를 포함하는 6 또는 7원 포화 N-헥테로시클릭 고리 (여기서, N-헥테로시클릭 고리는

[0225] (i) 추가의 고리 N-원자에서, 시클로헥실 및 메틸로부터 선택된 치환기에 의해; 또는

[0226] (ii) 추가의 고리 N-원자에 인접한 1 또는 2개의 고리 C-원자에서 1 또는 2개의 메틸기에 의해

[0227] 임의로 치환됨)

[0228]로부터 선택된다.

[0229] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

[0230] R¹이 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-일-에타논 옥심 및 1-일 에타논 0-(2-히드록시에틸)-옥심, 바람직하게는 1-메틸-1H-피라졸-4-일로부터 선택되고,

[0231] R²가 수소 또는 플루오로이고,

[0232] R³이 헤테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹이 피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 3-N,N-디메틸아미노피롤리딘-1-일, 3-아미노-피페리딘-1-일, 3-아미노-피롤리딘-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0233] 그의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0234] R¹이 1-메틸-1H-피라졸-4-일로부터 선택되고,

[0235] R²가 수소 또는 플루오로이고,

[0236] R³이 헤�테로시클릴¹이고, 여기서 헤�테로시클릴¹이 피페라진-1-일, 모르풀린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일 및 4-메틸-피페라진-1-일로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0237] 대안적 실시양태에서, 본 발명은

[0238] R¹이 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-일-에타논 옥심 및 1-일 에타논 0-(2-히드록시에틸)-옥심, 바람직하게는 1-메틸-1H-피라졸-4-일로부터 선택되고;

[0239] R²가 수소 또는 플루오로이고;

[0240] R³이 -NHR⁴이고, 여기서 R⁴가 -(C₀-C₁)알킬-헤테로시클릴³이고; 여기서 헤�테로시클릴³이, 고리 C-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 C 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 포함하는 4, 5 또는 6-원 포화 헤�테로시클릭 고리를 지칭하고, 여기서 고리 N-원자를 포함하는 헤�테로시클릴³기가

[0241] (i) 이러한 고리 N-원자에서, -COO(C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알킬, 바람직하게는 (C₁-C₂)알킬 기 (OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 치환기로, 또는

[0242] (ii) 고리 N-원자 옆의 고리 C-원자 중 1개 또는 둘 다에서 4개 이하의 (C₁-C₂)알킬 기에 의해

[0243] 치환된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0244] 그의 바람직한 실시양태에서, R³은 -NHR⁴이고, 여기서 R⁴는 -(C₀-C₁)알킬-헤테로시클릴³이고; 여기서 헤�테로시클

릴³은 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸릴, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파닐 및 아제파닐로부터 선택된다.

[0245] 그의 추가의 바람직한 실시양태에서, R³은 -NHR⁴이고, 여기서 R⁴는 옥세탄-3-일, 1-메틸-피롤리딘-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, (테트라히드로푸란-3-일)-메틸, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일, 1-메틸-피페리딘-4-일 및 테트라히드로피란-4-일로부터 선택된다.

[0246] 추가의 측면에서, 본 발명은

[0247] R¹이 -CR⁹=N-O-R¹⁰이고, 여기서

[0248] R⁹가 메틸이고;

[0249] R¹⁰이 수소 또는 2-히드록시-에틸이고;

[0250] R²가 수소 또는 플루오로이고,

[0251] R³이 본원에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 -헵테로시클릴¹인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0252] 그의 바람직한 실시양태에서, R³은, N-원자를 통해 부착되어 있고, 연결 N 원자에 인접하지 않은 위치에 N 및 O로부터 독립적으로 선택된 1개의 추가의 고리 헵테로원자를 임의로 포함하고, -OH, -N(메틸)₂, 메톡시 및 메틸로부터 선택된 치환기로 임의로 치환된 5 또는 6-원 포화 N-헵테로시클릭 고리인 헵테로시클릴¹이다. 바람직하게는, R³은 헵테로시클릴¹이고, 여기서 헵테로시클릴¹은 모르풀린-4-일, 4-메톡시피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, N,N-디메틸아미노-피롤리딘-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일 및 3,5-디메틸피페라진-1-일로부터 선택된다.

[0253] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 각 실시양태에 명시된 특징이 다른 명시된 특징과 조합되어 추가 실시양태를 제공할 수 있다는 것이 인지될 것이다.

[0254] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 하기 실시예 색션에 열거된 것들과 같은 하나 이상의 개별 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0255] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0256] 1번 tert-부틸 1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)피롤리딘-3-일카르바메이트

[0257] 2번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)피롤리딘-3-아민

[0258] 3번 (S)-N,N-디메틸-1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)피롤리딘-3-아민

[0259] 4번 (S)-tert-부틸 3-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0260] 5번 (S)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(피롤리딘-3-일)퀴놀린-3-아민

[0261] 6번

6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴놀린

[0262] 7번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민

- [0263] 8번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(1-메틸-파페리딘-4-일)-아민
- [0264] 9번 tert-부틸 1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-3-일카르바메이트
- [0265] 10번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-3-아민
- [0266] 11번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-N((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)퀴놀린-3-아민
- [0267] 12번 6-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄
- [0268] 13번 (S)-1-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸파페리딘-3-아민
- [0269] 14번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-(파롤리딘-1-일)파페리딘-1-일)퀴놀린
- [0270] 15번 (1-메틸-파페리딘-4-일)-{6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-아민
- [0271] 17번 3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0272] 18번 tert-부틸 4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트
- [0273] 19번 3-(1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0274] 20번 tert-부틸 1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-일카르바메이트
- [0275] 21번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-아민
- [0276] 22번 tert-부틸 4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)파페리딘-1-카르복실레이트
- [0277] 23번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-N-(파페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민
- [0278] 24번 6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-3-(4-메틸-파페라진-1-일)-퀴놀린
- [0279] 25번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라하이드로-파란-4-일)-아민
- [0280] 26번 tert-부틸 4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)파페라진-1-카르복실레이트
- [0281] 27번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(파페라진-1-일)퀴놀린
- [0282] 28번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)파페라진-1-일)퀴놀린
- [0283] 29번 2-(4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-일)에탄올
- [0284] 30번 3-(1,4'-비)파페리딘-1'-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴

놀린

- [0285] 31번 3-(1,4'-비)페리딘-1'-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0286] 32번 3-(4-시클로헥실페페라진-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0287] 33번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-(페롤리딘-1-일)페리딘-1-일)퀴놀린
- [0288] 34번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-페닐페페라진-1-일)퀴놀린
- [0289] 35번 2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0290] 35A번 (S)-2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0291] 35B번 (R)-2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0292] 36번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-메틸모르풀린
- [0293] 37번 2,6-디메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0294] 38번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸모르풀린
- [0295] 39번 (2S,6R)-tert-부틸 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸페페라진-1-카르복실레이트
- [0296] 40번 3-((3S,5R)-3,5-디메틸페페라진-1-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0297] 41번 (2S,6R)-tert-부틸 2,6-디메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페페라진-1-카르복실레이트
- [0298] 42번 3-((3S,5R)-3,5-디메틸페페라진-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0299] 43번 3-(4-메톡시페페리딘-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0300] 44번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-메톡시페페리딘-1-일)퀴놀린
- [0301] 45번 (S)-tert-부틸 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-3-메틸페페라진-1-카르복실레이트
- [0302] 46번 (S)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(2-메틸페페라진-1-일)퀴놀린
- [0303] 47번 2-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸
- [0304] 48번 2-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸
- [0305] 49번 1-(6-((6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)페페리딘-4-

올

- [0306] 50번 1-(6-((8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-올
- [0307] 51번 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일)-(테트라하드로-푸란-3-일)-아민
- [0308] 52번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라하드로-푸란-3-일)-아민
- [0309] 53번 2-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올
- [0310] 54번 2-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올
- [0311] 55번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 히드로클로라이드
- [0312] 56번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 히드로클로라이드
- [0313] 57번 4-(6-(6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0314] 58번 4-(6-(8-플루오로-6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0315] 59번 3-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-모르풀린
- [0316] 60번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-3-메틸모르풀린
- [0317] 61번 3-(4,4-디플루오로-파페리딘-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0318] 62번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-N-(2,2,6,6-테트라메틸 파페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민
- [0319] 64번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-N-(옥세탄-3-일)퀴놀린-3-아민
- [0320] 67번 3-(4,4-디플루오로-파페리딘-1-일)-6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0321] 68번 {6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라하드로-파란-4-일)-아민
- [0322] 69번 4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0323] 70번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0324] 71번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-N-(옥세탄-3-일)퀴놀린-3-아민
- [0325] 72번 2-(4-(3-(3-모르풀린-4-일-퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올
- [0326] 74번 3-(4-메틸-파페라진-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0327] 75번 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)메틸)-모르풀린

- [0328] 76번 (E)-1-(3-((3-(4-히드록시페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0329] 77번 (E)-1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심
- [0330] 78번 (E)-1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0331] 79번 (E)-1-(3-(3-(모르폴린-4-일-메틸)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심
- [0332] 80번 (E)-1-(3-((3-(모르폴린-4-일-메틸)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0333] 81번
(S,E)-1-(3-(3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0334] 82번
(S,E)-1-(3-(3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심
- [0335] 83번
(E)-1-(3-(3-(테트라히드로-2H-페란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0336] 84번
(E)-1-(3-(3-(테트라히드로-2H-페란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심
- [0337] 85번 (S,E)-1-{3-[3-(3-디메틸아미노-페롤리딘-1-일)-퀴놀린-6-일티오]-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일}-에타논 0-(2-히드록시-에틸)-옥심
- [0338] 86번 (S,E)-1-(3-(3-(4-메틸페페라진-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심.
- [0339] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0340] 1번 tert-부틸 1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페롤리딘-3-일카르바메이트
- [0341] 2번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페롤리딘-3-아민
- [0342] 3번 N,N-디메틸-1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페롤리딘-3-아민
- [0343] 4번 tert-부틸 3-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)페롤리딘-1-카르복실레이트
- [0344] 5번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-N-(페롤리딘-3-일)퀴놀린-3-아민
- [0345] 6번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-((4-메틸페페라진-1-일)메틸)퀴놀린
- [0346] 7번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-N-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민
- [0347] 8번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(1-메틸-페페리딘-4-일)-아민

- [0348] 9번 tert-부틸 1-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페페리딘-3-일카르바메이트
- [0349] 10번 1-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페페리딘-3-아민
- [0350] 11번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-N-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)퀴놀린-3-아민
- [0351] 12번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄
- [0352] 13번 1-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸페롤리딘-3-아민
- [0353] 14번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-(페롤리딘-1-일)페페리딘-1-일)퀴놀린
- [0354] 15번 (1-메틸-페페리딘-4-일)-{6-[6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-아민
- [0355] 17번 3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0356] 18번 tert-부틸 4-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트
- [0357] 19번 3-(1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0358] 20번 tert-부틸 1-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페페리딘-4-일카르바메이트
- [0359] 21번 1-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페페리딘-4-아민
- [0360] 22번 tert-부틸 4-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)페페리딘-1-카르복실레이트
- [0361] 23번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-N-(페페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민
- [0362] 24번 6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일술파닐]-3-(4-메틸-페페라진-1-일)-퀴놀린
- [0363] 25번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라하이드로-페란-4-일)-아민
- [0364] 26번 tert-부틸 4-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페페라진-1-카르복실레이트
- [0365] 27번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(페페라진-1-일)퀴놀린
- [0366] 28번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)페페라진-1-일)퀴놀린
- [0367] 29번 2-(4-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-일)에탄올
- [0368] 30번 3-(1,4'-비페페리딘-1'-일)-6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0369] 31번 3-(1,4'-비페페리딘-1'-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-

3-일티오)퀴놀린

- [0370] 32번 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0371] 33번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-3-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린
- [0372] 34번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-3-(4-페닐피페라진-1-일)퀴놀린
- [0373] 35번 2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0374] 36번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-메틸모르폴린
- [0375] 37번 2,6-디메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0376] 38번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸모르풀린
- [0377] 39번 tert-부틸 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트
- [0378] 40번 3-(3,5-디메틸피페라진-1-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0379] 41번 tert-부틸 2,6-디메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트
- [0380] 42번 3-(3,5-디메틸피페라진-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0381] 43번 3-(4-메톡시피페리딘-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0382] 44번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-3-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴놀린
- [0383] 45번 tert-부틸 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트
- [0384] 46번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-3-(2-메틸피페라진-1-일)퀴놀린
- [0385] 47번 2-(6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸
- [0386] 48번 2-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸
- [0387] 49번 1-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)피페리딘-4-올
- [0388] 50번 1-((8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)피페리딘-4-올
- [0389] 51번 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일)-(테트라하이드로-푸란-3-일)-아민
- [0390] 52번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-

(테트라히드로-푸란-3-일)-아민

- [0391] 53번 2-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올
- [0392] 54번 2-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올
- [0393] 55번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 히드로클로라이드
- [0394] 56번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 히드로클로라이드
- [0395] 57번 4-(6-(6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0396] 58번 4-(6-(8-플루오로-6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0397] 59번 3-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-모르폴린
- [0398] 60번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-3-메틸모르폴린
- [0399] 61번 3-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0400] 62번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(2,2,6,6-테트라메틸 피페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민
- [0401] 64번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(옥세탄-3-일)퀴놀린-3-아민
- [0402] 67번 3-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0403] 68번 {6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라히드로-푸란-4-일)-아민
- [0404] 69번 4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0405] 70번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0406] 71번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(옥세탄-3-일)퀴놀린-3-아민
- [0407] 72번 2-(4-(3-(3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올
- [0408] 74번 3-(4-메틸-피페라진-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0409] 75번 4-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)메틸)-모르폴린
- [0410] 76번 1-(3-((3-(4-히드록시피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0411] 77번 1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 옥심
- [0412] 78번 1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0413] 79번 1-(3-(3-(모르폴린-4-일-메틸)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 옥심

- [0414] 80번 1-(3-((3-(모르폴린-4-일-메틸)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0415] 81번 1-(3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0416] 82번 1-(3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심
- [0417] 83번 1-(3-(3-(테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0418] 84번 1-(3-(3-(테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심
- [0419] 85번 1-{3-[3-(3-디메틸아미노-페롤리딘-1-일)-퀴놀린-6-일티오]-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일}-에타논 0-(2-히드록시-에틸)-옥심
- [0420] 86번 1-(3-(3-(4-메틸페페라진-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0421] 으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0422] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0423] 2번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페롤리딘-3-아민
- [0424] 3번
(S)-N,N-디메틸-1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민
- [0425] 6번
6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-((4-메틸페페라진-1-일)메틸)퀴놀린
- [0426] 10번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)피페리딘-3-아민
- [0427] 12번 6-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄
- [0428] 13번 (S)-1-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸페롤리딘-3-아민
- [0429] 14번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-(페롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린
- [0430] 17번
3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0431] 19번 3-(1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0432] 21번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)피페리딘-4-아민
- [0433] 24번 6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일술파닐]-3-(4-메틸-페페라진-1-일)-퀴놀린
- [0434] 27번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(페페라진-1-일)퀴놀린
- [0435] 28번 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에

틸)피페라진-1-일)퀴놀린

- [0436] 29번 2-(4-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-일)에탄올
- [0437] 30번 3-(1,4'-비)피페리딘-1'-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0438] 31번 3-(1,4'-비)피페리딘-1'-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0439] 32번 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0440] 33번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-(파롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)퀴놀린
- [0441] 34번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-페닐피페라진-1-일)퀴놀린
- [0442] 35번 2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0443] 35A번 (S)-2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0444] 35B번 (R)-2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0445] 36번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-메틸모르폴린
- [0446] 37번 2,6-디메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0447] 38번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸모르폴린
- [0448] 40번 3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0449] 42번 3-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0450] 43번 3-(4-메톡시피페리딘-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0451] 44번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴놀린
- [0452] 46번 (S)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(2-메틸피페라진-1-일)퀴놀린
- [0453] 47번 2-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸
- [0454] 48번 2-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-8-옥사-2-아자스피로[4.5]데칸
- [0455] 49번 1-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)피페리딘-4-올
- [0456] 50번 1-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-

일) 피페리딘-4-올

- [0457] 57번 4-(6-(6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0458] 58번 4-(6-(8-플루오로-6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0459] 59번 3-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-모르풀린
- [0460] 60번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-3-메틸모르풀린
- [0461] 61번 3-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0462] 67번 3-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0463] 69번 4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0464] 70번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0465] 72번 2-(4-(3-(3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올
- [0466] 74번 3-(4-메틸-피페라진-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0467] 75번 4-((6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)메틸)-모르풀린
- [0468] 으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0469] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0470] 76번 (E)-1-(3-((3-(4-히드록시피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)-에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0471] 77번 (E)-1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 옥심
- [0472] 78번 (E)-1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0473] 81번 (S,E)-1-(3-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0474] 82번 (S,E)-1-(3-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 옥심
- [0475] 85번 (S,E)-1-{3-[3-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-퀴놀린-6-일티오]-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일}-에타논 0-(2-히드록시-에틸)-옥심
- [0476] 86번 (S,E)-1-(3-(3-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0477] 으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0478] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0479] 53번 2-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올
- [0480] 54번 2-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아

미노)에탄올

- [0481] 55번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 히드로클로라이드
- [0482] 56번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 히드로클로라이드
- [0483]로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0484] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0485] 5번 (S)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(페롤리딘-3-일)퀴놀린-3-아민
- [0486] 7번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민
- [0487] 8번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민
- [0488] 11번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)퀴놀린-3-아민
- [0489] 15번 (1-메틸-피페리딘-4-일)-{6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-아민
- [0490] 23번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(피페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민
- [0491] 25번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라하이드로-피란-4-일)-아민
- [0492] 51번 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라하이드로-푸란-3-일)-아민
- [0493] 52번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라하이드로-푸란-3-일)-아민
- [0494] 62번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(2,2,6,6-테트라메틸 피페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민
- [0495] 64번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(옥세탄-3-일)퀴놀린-3-아민
- [0496] 68번 {6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(테트라하이드로-피란-4-일)-아민
- [0497] 71번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)-N-(옥세탄-3-일)퀴놀린-3-아민
- [0498] 83번
(E)-1-(3-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0499] 84번
(E)-1-(3-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 옥심
- [0500] 으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0501] 추가 실시양태에서, 본 발명은

- [0502] 27번 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(파페라진-1-일)퀴놀린
- [0503] 40번 3-((3S,5R)-3,5-디메틸파페라진-1-일)-6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0504] 43번 3-(4-메톡시파페리딘-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린
- [0505] 44번 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-(4-메톡시파페리딘-1-일)퀴놀린
- [0506] 49번 1-(6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-올
- [0507] 50번 1-((6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-올
- [0508] 69번 4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린
- [0509] 70번 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린
- [0510] 74번 3-(4-메틸-파페라진-1-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린
- [0511] 으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0512] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0513] 76번 (E)-1-(3-((3-(4-히드록시파페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)-에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0514] 77번 (E)-1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 옥심
- [0515] 78번 (E)-1-(3-((3-모르폴린-4-일-퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심
- [0516] 82번 (S,E)-1-(3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 옥심, 및
- [0517] 86번 (E)-1-(3-(3-(4-메틸파페라진-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심
- [0518] 으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0519] 추가 실시양태에서, 본 발명은
- [0520] 8번 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-(1-메틸-파페리딘-4-일)-아민, 및
- [0521] 15번 (1-메틸-파페리딘-4-일)-{6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일술파닐]-퀴놀린-3-일}-아민
- [0522] 으로부터 선택된 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0523] 추가의 정의
- [0524] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 동일한 문자식을 갖지만 원자의 배열 및 배위가 상이한, 다른 화합물을 지칭한다. 또한 본원에 사용된 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 본 발명의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하고, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기가 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 용어 "키랄"은 그의 거울상 파트너에 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩가능한 분자를 지칭한다. 따라서,

본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"는 서로 비-중첩가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물이 "라세미" 혼합물이다. 이 용어는 적절한 경우에 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다. "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비 대칭 원자를 갖지만 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 특정된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우에, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 특정될 수 있다. 절대 배위가 밝혀지지 않은 분할된 화합물들은 이들이 나트륨 D 선의 광장에서 평면 편광을 회전시키는 방향에 따라 (+) 또는 (-) (우선성 또는 좌선성)로 지정될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다.

[0525] 출발 물질 및 절차의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 개수에 따라, 가능한 이성질체 중 하나의 형태로 또는 그의 혼합물로서, 예를 들어 순수한 광학 이성질체로서 또는 이성질체 혼합물, 예컨대 라세미체 및 부분입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성질체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 비롯한 이러한 모든 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상의 기술을 이용하여 분할될 수 있다. 화합물이 이치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0526] 불포화 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우에 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 옥심은 트랜스- (E)- 형태를 갖는다.

[0527] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미로 또는 거울상이성질체적으로 풍부하게, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배위에서 50% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 60% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 70% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 80% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 90% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 95% 이상의 거울상이성질체 과잉률 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우에 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.

[0528] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변 이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0529] 이성질체의 임의의 생성된 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기반하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0530] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득한 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분할될 수 있다. 특히, 이에 따라 염기성 모이어티를 사용하여, 본 발명의 화합물은 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산과 형성된 염의 분별 결정화에 의해 그의 광학 대장체로 분할될 수 있다. 라세미 생성물은 또한 키랄 흡착제를 사용하여 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분할될 수 있다.

[0531] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직한, 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 다수의 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0532] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산과 형성될 수 있다 (예를 들어, 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트

이트, 메틸슬레이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염).

[0533] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0534] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄슬론산, 에탄슬론산, 톨루엔슬론산, 술포살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기와 형성될 수 있다.

[0535] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄 염, 및 주기율표의 I 내지 XII족으로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0536] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자린, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0537] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우에 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판을 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0538] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태도 나타내는 것으로 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I 를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 존재하는 화합물 또는 그 내부에 비-방사성 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^{13}C 가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 사용), 반응 동역학적 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 비롯한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구를 위해 특히 바람직 할 수 있다.

[0539] 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 기존에 사용되었던 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상의 기술 또는 첨부하는 실시예 및 제조예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0540] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수의 개선으로 인한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이러한 맥락에서 중수소는 화학식 I의 화합물의 치환기로 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 규정될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비를 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표시된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 3500 이상 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 4000 이상 (60% 중수소 혼입), 4500 이상 (67.5% 중수소 혼입), 5000 이상 (75% 중수소 혼입), 5500 이상 (82.5% 중수소 혼입), 6000 이상 (90% 중수소 혼입), 6333.3 이상

(95% 중수소 혼입), 6466.7 이상 (97% 중수소 혼입), 6600 이상 (99% 중수소 혼입) 또는 6633.3 이상 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0541] 추가로, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 하나 이상의 용매 분자의 문자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0542] 추가로, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 하나 이상의 용매 분자의 문자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0543] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들을 포함한다 (예를 들어, D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO).

[0544] 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.

[0545] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제로 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조할 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화 조건 하에 용액 중에서 화학식 I의 화합물을 공-결정 형성제와 접촉시키고 이에 의해 형성된 공-결정을 단리시키는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것들을 포함한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.

[0546] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같은 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 유후제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 그의 조합물을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 상용적이지 않은 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.

[0547] 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"이라는 용어는 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 둔화 또는 자연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) c-Met에 의해 매개되거나, 또는 (ii) c-Met 활성과 연관되거나, 또는 (iii) c-Met의 활성 (정상적 또는 비정상적)을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선하는데 효과적이거나; 또는 (2) c-Met의 활성을 감소시키거나 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3) c-Met의 발현을 감소시키거나 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에 c-Met의 활성을 적어도 부분적으로 감소시키거나 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 c-Met의 발현을 적어도 부분적으로 감소시키거나 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0548] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 원숭이, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0549] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또

는 저해, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 유의한 감소를 지칭한다.

[0550] 본원에 사용된 바와 같은 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시 양태에서, 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 임상적 증상 중 하나 이상의 발달의 둔화 또는 정지 또는 감소)을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것들을 비롯한 하나 이상의 물리적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 물리적 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다의 조정을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행의 예방 또는 지연을 지칭한다.

[0551] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료에 의해 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어 유익할 경우에, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".

[0552] 본원에 사용된 바와 같은 "질환"은 장애 또는 상태를 포함한다.

[0553] 본 발명의 문맥에서, "c-Met 티로신 키나제 매개 질환"은 특히 유익한 방식 (예를 들어, 하나 이상의 증상의 개선, 질환 발병의 지연, 질환의 적어도 일시적인 치유 또는 질환의 완전한 치유)으로 단백질 티로신 키나제의 억제, 특히 c-Met 키나제의 억제에 반응하는 장애이다. 이들 장애는 증식성 질환, 예컨대 종양 질환 및 암을 포함한다. 이들 장애는 염증성 상태, 예컨대 감염으로 인한 염증성 상태를 추가로 포함한다. 특히, c-Met 억제제는 높은 c-Met 경로 활성에 의해 유발된 (고형) 종양을 치료하도록 의도된다. Met 활성화 키나제 돌연변이, Met 유전자의 집중 증폭, 및 그의 동족 리간드인 HGF의 높은 발현은 모두, 종양 형질전환을 유발하는 높은 c-Met 경로 활성화를 유발할 수 있다.

[0554] 적응증

[0555] 유리 형태 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 본원에 제공된 바와 같은 시험관내 및 생체내 시험에서 나타난 바와 같이 유익한 약리학적 특성, 예를 들어 c-Met 억제 특성을 나타내며, 이에 따라 치료용으로 제안된다.

[0556] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 의약에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0557] 추가 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 c-Met 티로신 키나제 매개 장애 또는 질환의 치료, 바람직하게는 증식성 질환 또는 염증성 상태의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0558] 추가 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 c-Met 티로신 키나제 매개 장애 또는 질환의 치료, 바람직하게는 증식성 질환 또는 염증성 상태의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0559] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 c-Met 관련 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 c-Met 관련 장애 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 치료할 장애 또는 상태는 바람직하게는 증식성 질환, 예컨대 암 또는 염증성 상태이다.

[0560] 상기 방법 중 몇몇과 관련된 추가 실시양태에서, 이를 방법은 대상체에게 투여한 후에 암의 발병 또는 전이의 개선 또는 지연을 관찰하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0561] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물로 치료할 대상체는 상기 나타낸 바와 같이 높은 c-Met 경로 활성에 의해 유발된 종양을 갖는 환자를 확인하기 위한 바이오마커 분석을 통해 미리 선택된다.

[0562] 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 기준 화학요법에 내성이 있는 종양을 치료하는데 유용하다.

[0563] 화학식 I의 화합물은 추가로 c-Met-관련 상태와 연관된 질환을 치료하는데 유용하다.

[0564] 상기 언급된 바와 같이, c-Met 티로신 키나제 매개 또는 관련 장애 또는 질환은 특히 증식성 질환 또는 염증성 상태를 지칭한다. 증식성 질환 및 염증성 상태는 하기에 보다 상세히 정의되어 있다.

[0565] A: 증식성 질환

- [0566] 증식성 질환은 뇌암, 위암, 생식기암, 비뇨기암, 전립선암, 방광암 (표재성 및 근침윤성), 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 신경교종 (교모세포종, 역형성 성상세포종, 펩지교성상세포종, 펩지교종 포함), 식도암, 위암 및/또는 위식도암 (GC), 위장암, 간암, 간세포성 암종 (HCC), 예컨대 소아 HCC, 두경부암 (두경부 편평-세포 암종, 비인두 암종 (NPC) 포함), 휘르틀레(Hurthle) 세포 암종, 상피암, 피부암, 흑색종 (악성 흑색종 포함), 중피종, 립프종, 골수종 (다발성 골수종 포함), 백혈병, 폐암 (비소세포 폐암 (NSCLC) (모든 조직학적 아형: 선암종, 편평 세포 암종, 기관지폐포 암종, 대세포 암종 및 선편평 혼합형 포함), 소세포 폐암 포함), 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장암 (유두상 신세포 암종 (PRCC)을 포함하나, 이에 제한되지 않음), 장암, 신세포암 (유전성 및 산발성 유두상 신세포암, 제I형 및 제II형, 및 투명 세포 신세포암 포함); 육종, 특히 골육종, 투명 세포 육종 및 연부 조직 육종 (폐포성 및 배아성 횡문근육종, 폐포 연부 육종 포함); 갑상선 암종 (유두상 및 기타 아형)으로 이루어진 군으로부터 선택된 암 적응증을 포함한다.
- [0567] 한 실시양태에서, 암은 위암, 결장암, 간암, 생식기암, 비뇨기암, 흑색종 또는 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 간암 또는 식도암이다.
- [0568] 한 실시양태에서, 암은 특히 고형 종양 및 그로부터 유래된 전이, 예를 들어 유전성 유두상 신세포 암종 (PRCC), 산발성 형태의 PRCC, 두경부암, 편평 세포 암종, 위 암종, 췌장 암종, 폐암, 방광암, 유방암, 평활근육종, 교모세포종, 흑색종 및 폐포 연부 육종을 지칭한다.
- [0569] 추가로, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 간에서의 전이를 비롯한 결장암 및 비소세포 폐 암종의 치료에 특히 유용하다.
- [0570] 화학식 I의 화합물은 또한 유전성 유두상 신세포 암종 (문헌 [Schmidt, L. et al. Nat. Genet. 16, 68-73, 1997]) 및 c-Met가 돌연변이 (문헌 [Jeffers and Vande Woude. Oncogene 18, 5120-5125, 1999]; 및 그에 인용된 참고문헌) 또는 염색체 재배열 (예를 들어, TPR-MET; 문헌 [Cooper et al. Nature 311, 29-33, 1984; Park. et al. Cell 45, 895-904, 1986])에 의해 과다발현되거나 또는 구성적으로 활성화되는 다른 증식성 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0571] B: 염증성 상태:
- [0572] 본 발명의 문맥에서 염증성 상태는 감염으로 인한 염증성 상태를 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 방법은 병원체 감염의 차단일 것이다. 특정한 실시양태에서, 감염은 박테리아 감염, 예를 들어 리스테리아(Listeria) 감염이다. 예를 들어, 박테리아 표면 단백질이 수용체의 세포외 도메인에 결합함으로써 동족 리간드 HGF/SF의 효과를 모방하는 것을 통해 c-Met 키나제를 활성화하는 내용의 문헌 [Shen et al. Cell 103: 501-10, (2000)]을 참조한다. 추가로, 화학식 I의 화합물은 본원에 제공된 바와 같거나 당업계에 공지된 바와 같은 추가의 염증성 장애 및 상태의 치료에 유용하다.
- [0573] 제약 제제
- [0574] 또 다른 측면에서, 본 발명은 활성 성분으로서의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제와 회합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0575] 추가 실시양태에서, 본 발명은 인간을 비롯한 온혈 동물에서의 질환, 예를 들어 증식성 질환 또는 염증성 상태, 예를 들어 고형 종양의 치료에 유효한 용량의 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 상기 질환의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0576] 이러한 제약 조성물은 특정한 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (비제한적으로, 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함) 또는 액체 형태 (비제한적으로, 용액, 혼탁액 또는 유화액 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 통상의 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상의 불활성 희석제, 윤활제 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주 반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.
- [0577] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을
- [0578] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

- [0579] b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한
- [0580] c) 결합제, 예를 들어 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐파롤리돈; 원한다면
- [0581] d) 봉해제, 예를 들어 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0582] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제
- [0583] 와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다.
- [0584] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 혼탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유화액, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나 또는 공지된 기술에 의해 코팅된다. 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다. 정제는 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 보다 오랜 기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공하기 위해 특정한 방식으로 코팅 또는 제제화될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0585] 특정 주사가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 혼탁액이고, 좌제는 지방 유화액 또는 혼탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료상 유익한 물질도 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1-75%의 활성 성분을 함유하거나, 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.
- [0586] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수기능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태로 존재한다.
- [0587] 예를 들어, 피부 및 눈으로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 혼탁액, 연고, 크림, 젤, 또는 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은, 예를 들어 피부암의 치료를 위해, 예를 들어 예방적 사용을 위해 선 크림, 로션, 스프레이 등으로 피부 적용하기에 특히 적절할 것이다. 이들은 따라서 당업계에 널리 공지된 화장품, 제제를 포함하여 국소에 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0588] 본원에 사용된 바와 같이, 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이는 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분사기 또는 네뷸라이저로부터의 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 형태로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자로서) 전달될 수 있다.
- [0589] 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공하는데, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.
- [0590] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 성분 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 보관될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 그것이 적합한 규정 키트에 포함될 수 있도록, 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을

사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0591] 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해될 속도를 감소시키는 하나 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 작용제는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

투여량

[0593] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50-70 kg의 대상체에 대해 약 1-1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1-500 mg, 또는 약 1-250 mg, 또는 약 1-150 mg, 또는 약 0.5-100 mg, 또는 약 1-50 mg의 활성 성분의 단위 투여량으로 존재할 수 있다. 화합물, 제약 조성물 또는 그의 조합물의 치료 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환 또는 그의 중증도, 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정한 화합물에 따라 달라진다. 통상의 의사, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는데 필요한 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다. 독성 없이 효능이 나타나도록 하는 범위 내에서 약물의 농도를 달성하는데 있어 최적인 정확한 양은, 표적 부위에 대한 해당 약물의 이용가능성의 동역학에 기반한 요법을 요구한다. 이는 약물의 분포, 평형 및 제거에 대한 고려를 포함한다.

[0594] 상기 언급된 투여량 특성은 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이, 또는 단리된 기관, 조직 및 그의 시료를 이용하는 시험관내 및 생체내 시험에서 입증가능하다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를 들어 수용액의 형태로 시험관내 적용될 수 있고, 경장으로, 비경구로, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어 혼탁액 또는 수용액으로 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1-500 mg/kg 또는 약 1-100 mg/kg의 범위일 수 있다.

조합물

[0596] 본 발명의 화합물은 조합 요법으로 사용될 수 있다 (즉, 하나 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 그의 전 또는 후에 투여될 수 있음). 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로 투여되거나, 또는 다른 작용제와 동일한 제약 조성물 내에서 함께 투여될 수 있다.

[0597] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제를 포함하는 생성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료이다. 조합 제제로서 제공되는 생성물은, 동일한 제약 조성물에 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 함께 포함하는 조성물, 또는 개별 형태로, 예를 들어 키트 형태로 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0598] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량, 및 하나 이상의 추가의 치료 활성제를 포함하는 조합물에 관한 것이다.

[0599] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의로, 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 특히, 본 발명은 (i) 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량, (ii) 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 및 (iii) 하나 이상의 추가의 치료 활성제를 포함하는 제약 조성물을 지칭한다.

[0600] 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도 1개가 화학식 I의 화합물을 함유하는 것인 2개 이상의 개별 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는, 전형적으로 정제, 캡슐 등의 포장에 사용되는 블리스터 팩이다.

[0601] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 보조하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.

[0602] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조되고/거나 제제화될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 (i) 의사에게 조합 생성물이 전달되기 전에 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우에); (ii) 의사 자신에 의해 (또는 의사의 안내 하에) 투여 직전에; (iii) 환자 자신에 의해, 예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차적 투

여 동안 조합 요법으로 함께 사용될 수 있다.

[0603] 이외에도 또는 추가로, 화학식 I의 화합물은 특히 종양 요법을 위해 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 광역학 요법, 외과적 개입, 이식과 조합되어, 예를 들어 코르티코스테로이드 또는 호르몬, 또는 이들의 조합물과 조합되어 투여될 수 있다. 장기 요법은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료 전략과 관련하여 아주반트 요법으로서 동등하게 가능하다. 다른 가능한 치료법은, 예를 들어 종양 퇴행 후에 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어 위험 환자에서의 화학예방 요법이다.

[0604] 보다 일반적으로, 화학식 I의 화합물은 다른 항증식성 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 항증식성 화합물은 아로마타제 억제제; 항에스트로겐; 항안드로겐; 고나도렐린 효능제; 토포이소머라제 I 억제제; 토포이소머라제 II 억제제; 미세관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라제 억제제; 항신생물성 항대사물; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적으로 하거나 감소시키는 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타제 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 추가의 항혈관신생 화합물; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; VEGF 및/또는 VEGFR을 표적으로 하는 화합물; 시클로옥시게나제 억제제; 비스포스포네이트; mTOR 억제제; 헤파라나제 억제제; 생물학적 반응 조절제; 텔로머라제 억제제; Ras 종양원성 이소형의 억제제; 메티오닌 아미노펩티다제 억제제; 프로테아솜 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP) 억제제; 혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물; FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; Hsp90 억제제; 키네신 스판들 단백질 억제제; MEK 억제제; EDG 결합제; 항백혈병 화합물; 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제; 항증식성 항체; S-아데노실메티오닌 데카르복실라제 억제제; 혈관신생억제 스테로이드; 소마토스타틴 수용체 길항제; 코르티코스테로이드; 다른 화학요법 화합물 (하기 정의된 바와 같음); 및 광증감 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0605] 본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생성을 억제하는 화합물, 즉 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론을 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 것을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑세메스탄 및 포르메스탄, 및 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레이터미드, 페리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토락톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 엑세메스탄은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아로마신 (AROMASIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 포르메스탄은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 렌타론 (LENTARON)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 파드로졸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아페마(AFEMA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아리미텍스(ARIMIDEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 페마라(FEMARA) 또는 페마르 (FEMAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아미노글루테티미드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 오리메텐 (ORIMETEN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아로마타제 억제제인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 호르몬 수용체 양성 종양, 예를 들어 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0606] 본원에 사용된 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과에 대해 길항작용을 하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 타목시펜은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 놀바텍스(NOLVADEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 랄록시펜 히드로클로라이드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 에비스타(EVISTA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 풀베스트란트는 US 4,659,516에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있거나, 또는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 파슬로텍스(FASLODEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 항에스트로겐인 화학요법제를 포함하는 본 발명의 조합물은 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예를 들어 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0607] 본원에 사용된 용어 "항안드로겐"은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 억제할 수 있는 임의의 물질에 관한 것이며, 예를 들어 US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있는 비칼루타미드 (카소덱스(CASODEX))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0608] 본원에 사용된 용어 "고나도렐린 효능제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 고세렐린은 US 4,100,274에 개시되어 있으며, 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 콜라텍스 (ZOLADEX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는 예를 들어 US 5,843,901에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.

[0609] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 I 억제제"는 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토데신 및 그의 유사체인 9-니트로캄프토데신 및 거대분자 캄프토데신 접합체 PNU-166148 (W099/17804의 화합물 A1)을 포함하나, 이에

제한되지는 않는다. 이리노테칸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 캄프토사르(CAMPTOSAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 하이кам틴(HYCAMTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.

[0610] 본원에 사용된 용어 "토포이소미라제 II 억제제"는 안트라시클린, 예컨대 독소루비신 (리포솜 제제, 예를 들어 케릭스(CAELYX) 포함), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로숙산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 에토포시드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 에토포포스(ETOPOPHOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 테니포시드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 VM 26-브리스톨(VM 26-BRISTOL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 독소루비신은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아드리블라스틴(ADRIBLASTIN) 또는 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 에피루비신은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 파르모루비신(FARMORUBICIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 이다루비신은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 자베도스(ZAVEDOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 미톡산트론은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 노반트론(NOVANTRON)의 시판 형태로 투여될 수 있다.

[0611] 용어 "미세관 활성 화합물"은 탁산, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빙카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빙크리스틴, 특히 빙크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코데르몰리드, 콜키신 및 에포틸론 및 그의 유도체, 예를 들어 에포틸론 B 또는 D 또는 그의 유도체를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 미세관 안정화, 미세관 탈안정화 화합물 및 마이크로튜불린 중합 억제제에 관한 것이다. 파클리탁셀은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 탁솔(TAXOL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 도세탁셀은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 탁소테레(TAXOTERE)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 빈블라스틴 술페이트는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 빈블라스틴(VINBLASTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 빙크리스틴 술페이트는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 파르미스틴(FARMISTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 디스코데르몰리드는 예를 들어 US 5,010,099에 개시된 바와 같이 수득할 수 있다. 또한, WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 및 WO 00/31247에 개시된 에포틸론 유도체가 포함된다. 에포틸론 A 및/또는 B가 특히 바람직하다.

[0612] 본원에 사용된 용어 "알킬화 화합물"은 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레이 (BCNU 또는 글리아델(Gliadel))를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 시클로포스파미드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 시클로스틴(CYCLOSTIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 이포스파미드는 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 홀록산(HOLOXAN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.

[0613] 용어 "히스톤 데아세틸라제 억제제" 또는 "HDAC 억제제"는 히스톤 데아세틸라제를 억제하며 항증식성 활성을 보유하는 화합물에 관한 것이다. 이는 WO 02/22577에 개시된 화합물, 특히 N-히드록시-3-[4-[[2-(2-히드록시에틸)[2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, N-히드록시-3-[4-[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이는 추가로, 특히 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)을 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 (HDAC)의 활성을 표적으로하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 부티르산나트륨 및 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA)은 히스톤 데아세틸라제로 공지된 효소의 활성을 억제한다. 구체적인 HDAC 억제제는 MS275, SAHA, FK228 (종전 FR901228), 트리코스타틴 A, 및 US 6,552,065에 개시된 화합물, 특히 N-히드록시-3-[4-[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸}-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 락테이트 염을 포함한다.

[0614] 용어 "항신생물 항대사물"은 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 켐시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토트렉세이트 및 에다트렉세이트, 및 폴산 길항제, 예컨대 폐메트렉세드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 카페시타빈은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 젤로다(XELODA)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 켐시타빈은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 켐자르(GEMZAR)의 시판 형태로 투여될 수 있다.

[0615] 본원에 사용된 용어 "플라틴 화합물"은 카르보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라티늄 및 옥살리플라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 카르보플라틴은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 카르보플라트(CARBOPLAT)의 시판 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 엘록사틴(ELOXATIN)의 시판 형태로 투여될 수 있다.

- [0616] 본원에 사용된 용어 "단백질 또는 지질 키나제 활성을 표적으로 하거나 또는 감소시키는 화합물"은 다른 세린 및/또는 트레오닌 키나제 억제제 또는 지질 키나제 억제제, 특히 또 다른 c-Met 티로신 키나제 억제제, 예를 들어
- [0617] a) 혈소판-유래의 성장 인자-수용체 (PDGFR)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 PDGFR의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 PDGF 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111;
- [0618] b) 섬유모세포 성장 인자-수용체 (FGFR)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0619] c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 IGF-IR의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 예컨대 WO 02/092599에 개시된 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 그의 성장 인자의 세포 외 도메인을 표적으로 하는 항체;
- [0620] d) Trk 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 또는 에프린 키나제 패밀리 억제제;
- [0621] e) Ax1 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0622] f) Ret 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물;
- [0623] g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 이마티닙;
- [0624] h) C-kit 수용체 티로신 키나제 - (PDGFR 패밀리의 일부)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나제 패밀리의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 이마티닙;
- [0625] i) c-Ab1 패밀리의 구성원, 이들의 유전자-융합 산물 (예를 들어, BCR-Ab1 키나제) 및 돌연변이체의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Ab1 패밀리 구성원 및 이들의 유전자 융합 산물의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체, 예를 들어 이마티닙 또는 널로티닙 (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 (파크데이비스 (ParkeDavis)); 또는 다사티닙 (BMS-354825);
- [0626] j) 단백질 키나제 C (PKC) 및 세린/트레오닌 키나제의 Raf 패밀리의 구성원, MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt의 구성원, 및 Ras/MAPK 패밀리 구성원, 및/또는 시클린-의존성 키나제 패밀리 (CDK)의 구성원의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 및 특히 US 5,093,330에 개시된 이들 스타우로스포린 유도체, 예를 들어 미도스타우린 (추가의 화합물의 예는, 예를 들어 UCN-01, 사핀골, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물, 예컨대 WO 00/09495에 개시된 것들; FTI; PD184352 또는 QAN697 (PI-3K 억제제) 또는 BEZ235 (PI-3K 억제제) 또는 AT7519 (CDK 억제제)를 포함함);
- [0627] k) 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)) 또는 티르포스틴(tyrphostin)을 포함하는 단백질-티로신 키나제 억제제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물 (티르포스틴은 바람직하게는 저분자량 ($Mr < 1500$) 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 특히 화합물의 벤질리텐말로니트릴 부류 또는 S-아릴벤젠말로니트릴 또는 이중기질 퀴놀린 부류로부터 선택된 화합물, 보다 특히 티르포스틴 A23/RG-50810; AG 99; 티르포스틴 AG 213; 티르포스틴 AG 1748; 티르포스틴 AG 490; 티르포스틴 B44; 티르포스틴 B44 (+) 거울상이성질체; 티르포스틴 AG 555; AG 494; 티르포스틴 AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노)-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴)으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 화합물임);
- [0628] l) 수용체 티로신 키나제의 상피 성장 인자 패밀리 (동종이량체 또는 이종이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이들의 돌연변이체의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 상피 성장 인자 수용체 패밀리의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 EGF 수용체 티로신 키나제 패밀리의 구성원, 예를 들어 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 억제하거나 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체, 및 특히 WO 97/02266 (예를 들어, 실시예 39의 화합물) 또는 EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5,747,498, WO

98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, 및 특히 WO 96/30347 (예를 들어, CP 358774로 공지된 화합물), WO 96/33980 (예를 들어, 화합물 ZD 1839) 및 WO 95/03283 (예를 들어, 화합물 ZM105180)에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체; 예를 들어 트라스투주맙 (헤르셉틴(Herceptin)TM), 세툭시맙 (에르비툭스(Erbitux)TM), 이레사(Iressa), 타르세바(Tarceva), OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]파리미딘 유도체 (WO 03/013541에 개시되어 있음); 및

[0629] m) c-Met 수용체의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 c-Met의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나제 활성을 억제하는 화합물, 또는 c-Met의 세포외 도메인을 표적으로 하거나 또는 HGF에 결합하는 항체; 및

[0630] n) Ron 수용체 티로신 키나제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물

[0631] 을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0632] 본원에 사용된 용어 "단백질 또는 지질 포스파타제 활성"은 포스파타제 1, 포스파타제 2A 또는 CDC25의 억제제, 예를 들어 오카다산 또는 그의 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0633] 본원에 사용된 용어 "추가의 항혈관신생 화합물"은 그의 활성에 대한 또 다른 메카니즘, 예를 들어 단백질 또는 지질 키나제 억제와 관련되지 않은 메카니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 탈리도미드 (탈로미드(THALOMID)) 및 TNP-470을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0634] 용어 "세포 분화 과정을 유도하는 화합물"은, 예를 들어 레티노산, α- γ- 또는 δ-토코페롤 또는 α- γ- 또는 δ-토코트리에놀을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0635] "VEGF 및/또는 VEGFR을 표적으로 하는 화합물"은 VEGF / VEGFR을 표적으로 하는 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예컨대 WO 98/35958에 개시된 것들, 예를 들어 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-파리딜메틸)프탈라진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 숙시네이트 (PTK787/ZK 222584로도 또한 명명됨), 또는 WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 및 EP 0 769 947에 개시된 것들; 문헌 [Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998); 및 Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)]; WO 00/37502 및 WO 94/10202에 개시된 것들; 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)]에 기재된 안지오스타틴(ANGIOSTATIN); 문헌 [O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)]에 기재된 엔도스타틴(ENDOSTATIN); 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맙; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예를 들어 rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 암타머, 예를 들어 마큐곤; FLT-4 억제제, FLT-3 억제제, VEGFR-2 IgG1 항체, 안지오자임 (RPI 4610) 및 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)TM)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0636] 본원에 사용된 용어 "시클로옥시게나제 억제제"는, 예를 들어 Cox-2 억제제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스(CELEBREX)), 로페콕시브 (비옥스(VIOXX)), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 예를 들어 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0637] 본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 텔루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 콜레드론산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "에트리돈산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 디드로넬(DIDRONE)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "클로드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 보네포스(BONEFOS)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "텔루드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 스켈리드(SKELID)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "팔미드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 아레디아(AREDIA)TM의 시판 형태로 투여될 수 있다. "알렌드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 포사맥스(FOSAMAX)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "이반드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 본드라나트(BONDRAVAT)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "리세드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 액토넬(ACTONEL)의 시판 형태로 투여될 수 있다. "콜레드론산"은 예를 들어 시판 형태, 예컨대 상표명 조메타(ZOMETA)의 시판 형태로 투여될 수 있다.

[0638] 용어 "mTOR 억제제"는, 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR)을 억제하고 항증식성 활성을 보유하는 화합물, 예컨대 시롤리무스 (라파문(Rapamune)[®]), 에베롤리무스 (세르티칸(Certican)TM), CCI-779 및 ABT578에 관한 것이

다.

- [0639] 본원에 사용된 용어 "헤파라나제 억제제"는 헤파린 슬레이트 분해를 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 상기 용어는 PI-88을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0640] 본원에 사용된 용어 "생물학적 반응 조절제"는 램포카인 또는 인터페론, 예를 들어 인터페론 γ를 지칭한다.
- [0641] 본원에 사용된 용어 "Ras 종양원성 이소형 (예를 들어, H-Ras, K-Ras 또는 N-Ras)의 억제제"는 Ras의 종양원성 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물, 예를 들어 "파르네실 트랜스퍼라제 억제제", 예를 들어 L-744832, DK8G557 또는 R115777 (자르네스트라(Zarnestra))을 지칭한다.
- [0642] 본원에 사용된 용어 "텔로머라제 억제제"는 텔로머라제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 텔로머라제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 텔로머라제 수용체를 억제하는 화합물, 예를 들어 텔로메스타틴이다.
- [0643] 본원에 사용된 용어 "메티오닌 아미노펩티다제 억제제"는 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티다제의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어 벤가미드 또는 그의 유도체이다.
- [0644] 본원에 사용된 용어 "프로테아솜 억제제"는 프로테아솜의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 지칭한다. 프로테아솜의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은, 예를 들어 보르테조미드 (벨케이드(Velcade)TM) 및 MLN 341을 포함한다.
- [0645] 본원에 사용된 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제" 또는 ("MMP" 억제제)는 콜라겐 펩티도모방체 및 비-펩티도모방체 억제제, 테트라시클린 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티도모방체 억제제 바티마스타트 및 그의 경구 생체이용가능한 유사체 마리마스타트 (BB-2516), 프리노마스타트 (AG3340), 메타스타트 (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0646] 본원에 사용된 용어 "혈액 악성종양의 치료에 사용되는 화합물"은 FMS-유사 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 인터페론, 1-b-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비술판; 및 ALK 억제제, 예를 들어 역형성 림프종 키나제를 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0647] 용어 "FMS-유사 티로신 키나제 수용체 (Flt-3R)의 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물"은 특히 Flt-3R 수용체 키나제 패밀리의 구성원을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518이다.
- [0648] 본원에 사용된 용어 "HSP90 억제제"는 HSP90의 내인성 ATPase 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물; 유비퀴틴 프로테오솜 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해하거나, 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. HSP90의 내재적 ATPase 활성을 표적으로 하거나, 감소시키거나 또는 억제하는 화합물은 특히 HSP90의 ATPase 활성을 억제하는 화합물, 단백질 또는 항체, 예를 들어 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG, 17-DMAG), 겔다나마이신 유도체, 기타 겔다나마이신 관련 화합물, 라디시콜 및 HDAC 억제제; IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 (컨포마 테라퓨틱스(Conforma Therapeutics)); 테모졸로미드 (테모달(TEMODAL)[®]), AUY922 (노파르티스(Novartis))이다.
- [0649] 용어 "키네신 스판들 단백질 억제제"는 당업계에 공지되어 있고, SB715992 또는 SB743921 (글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)) 및 펜타미딘/클로르프로마진 (콤비네이토알엑스(CombinatoRx))을 포함한다.
- [0650] 용어 "MEK 억제제"는 당업계에 공지되어 있고, ARRY142886 (어레이 피오파마(Array PioPharma)), AZD6244 (아스트라제네카(AstraZeneca)), PD181461 (화이자(Pfizer)), 류코보린을 포함한다.
- [0651] 본원에 사용된 용어 "EDG 결합제"는 림프구 재순환을 조정하는 면역억제제의 부류, 예컨대 평골리모드 (FTY720)를 지칭한다.
- [0652] 용어 "항백혈병 화합물"은, 예를 들어 테옥시시티딘의 2'-알파-히드록시 리보스 (아라비노시드) 유도체인 퍼리미딘 유사체 Ara-C를 포함한다. 하이포크산틴의 퓨린 유사체인 6-메르캅토퓨린 (6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트도 또한 포함된다. 급성 골수성 백혈병 (AML)의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 표준 백혈병 요법과 조합되어, 특히 AML의 치료에 사용되는 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 및/또는 AML의 치료에 유용한 다른 약물, 예컨대 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-

16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카르보플라티늄 및 PKC412와 조합되어 투여될 수 있다.

[0653] 용어 "리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제"는, 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드 (ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메르캅토퓨린 (특히, ALL에 대해 ara-C와 조합됨) 및/또는 펜토스타틴을 포함하지만 이에 제한되지 않는 피리미딘 또는 퓨린 뉴클레오시드 유사체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제는 특히 히드록시우레이 또는 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체, 예컨대 PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 또는 PL-8이다 (문헌 [Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)]에 언급되어 있음).

[0654] 본원에 사용된 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주맙 (헤르셉틴™), 트라스투주맙-DM1, 에르비툭스, 베바시주맙 (아바스틴™), 리툭시맙 (리툭산(Rituxan)®), PRO64553 (항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 항체는, 예를 들어 무손상 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2종 이상의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 항체 단편을 의미한다.

[0655] 본원에 사용된 용어 "S-아데노실메티오닌 테카르복실라제 억제제"는 US 5,461,076에 개시된 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0656] 본원에 사용된 바와 같은 "혈관신생억제 스테로이드"는 혈관신생을 차단하거나 억제하는 화합물, 예컨대 예를 들어 아네코르타브, 트리암시놀론, 히드로코르티손, 11- α -에피히드로코티솔, 코르티솔론, 17 α -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데스옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손을 지칭한다.

[0657] 본원에 사용된 바와 같은 "소마토스타틴 수용체 길항제"는 소마토스타틴 수용체를 표적으로 하거나, 치료하거나 또는 억제하는 화합물, 예컨대 옥트레오티드 및 SOM230을 지칭한다.

[0658] 본원에 사용된 바와 같은 "코르티코스테로이드"는, 예를 들어 특히 이식물 형태의 플루오시놀론, 텍사메타손과 같은 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0659] "다른 화학요법 화합물"은 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 기타 화합물 또는 다른 또는 미지의 작용 메카니즘을 갖는 화합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0660] "광증감 화합물"은 암을 치료하거나 예방하기 위해 특정 화학물질, 즉 광증감 화합물을 사용하는 요법을 지칭하는 "광역학 요법"과 관련하여 사용된다. 광역학 요법의 예는, 예를 들어 비수딘(VISUDYNE) 및 포르피머 (porfimer) 나트륨과 같은 화합물을 사용한 치료를 포함한다.

[0661] "종양 세포 손상 접근법"은 이온화 방사선과 같은 접근법을 지칭한다. 상기 및 하기에서 언급되는 용어 "이온화 방사선"은 전자기선 (예컨대, X선 및 감마선) 또는 입자 (예컨대, 알파 및 베타 입자)로 발생하는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은 비제한적으로 방사선 요법에서 제공되며, 당업계에 공지되어 있다. 문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, Principles and Practice of Oncology, DeVita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)]을 참조한다.

[0662] 특정의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학요법제, 특히 경로 특이적 억제제인 항암제와 공-투여된다. 경로 특이적 억제제는 화학요법제일 수 있거나, 또는 예를 들어 항체와 같은 생물학적 작용제일 수 있다. 바람직한 경로 특이적 억제제는 상기 정의된 바와 같은 EGFR, Her-2, Her-3, VEGFR, PDGFR, Ron, IGF-IR, PI-3K, mTOR 및 Raf의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0663] 일부 조합물은 증식성 질환의 특정 유형의 치료에 특히 유용할 수 있다. 하기 비전체적 목록은 일부 바람직한 조합물 및 각각의 질환을 나타낸다:

[0664] · 특히 NSCLC의 치료를 위한, EGFR의 억제제 (예를 들어, 이레사™)와 조합된 본 발명의 화합물;

[0665] · 특히 비인두 암종 (NPC) 및 일부 다른 암의 치료를 위한, PI-3K의 억제제, 예컨대 BEZ235 (CAS 번호 915019-65-7; 노파르티스)와 조합된 본 발명의 화합물;

[0666] · mTOR의 억제제와 조합된 본 발명의 화합물;

[0667] · 특히 원발성 신장암 (진행성 신세포 암종) 및 진행성 원발성 간암 (간세포성 암종)의 치료를 위한, 티로신 단백질 키나제 및/또는 Raf 억제제, 예컨대 소라페닙과 조합된 본 발명의 화합물;

[0668] · VEGFR 억제제, 예컨대 PTK787 또는 리간드 VEGF에 대한 항체, 예컨대 아바스틴®과 조합된 본 발명의

화합물;

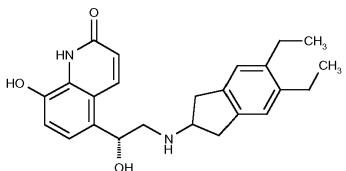
[0669] · PDGFR 억제제, 예를 들어 이마티닙 (ST1571 또는 클리벡®)과 조합된 본 발명의 화합물;

[0670] · mTOR 억제제, 예컨대 라파마이신 및 에베롤리무스 (RAD001)와 조합된 본 발명의 화합물.

[0671] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 또한 항염증 약물 물질; 케모카인 수용체의 길항제; 항히스타민 약물 물질; 기관지확장 약물 물질 및 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)의 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 약물 물질과 조합되어 사용될 수 있다.

[0672] 본 발명의 화합물은 또한 특히 염증성 질환, 예컨대 상기 언급된 것들의 치료에 있어서, 예를 들어 추가의 약물 물질의 치료 활성 강화제로서 또는 이러한 약물의 투여 요구량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키는 수단으로서 추가의 약물 물질과 조합하여 사용하기 위한 공동-치료 화합물로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 고정 제약 조성물 중에서 이러한 다른 약물 물질과 혼합될 수 있거나, 또는 이것이 별개로 투여 (즉, 다른 약물 물질의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여됨)될 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물과 항염증 약물 물질; 항히스타민 약물 물질; 기관지확장 약물 물질, NSAID 및 케모카인 수용체의 길항제의 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 약물 물질의 조합물을 포함하고; 화학식 I의 상기 화합물 및 상기 약물 물질은 동일하거나 상이한 제약 조성물 중에 존재한다.

[0673] 적합한 항염증 약물 물질은 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트, 또는 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (특히, 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101의 것들), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592에 기재된 스테로이드, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229에 기재된 것들과 같은 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제; LTB4 길항제, 예컨대 LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247, 및 US 5451700에 기재된 것들; LTD4 길항제, 예컨대 몬테루카스트 및 자피르루카스트; PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트 (아리플로(Ariflo)®, 글락소 스미스클라인), 로플루밀라스트 (빅 굴덴(Byk Gulden)), V-11294A (나프(Napp)), BAY19-8004 (바이엘(Bayer)), SCH-351591 (쉐링-플라우(Schering-Plough)), 아로필린 (알미랄 프로데스파마(Almirall Prodesfarma)), PD189659 / PD168787 (파크-데이비스), AWD-12-281 (아스타 메디카(Asta Medica)), CDC-801 (셀진(Celgene)), SelCID(TM) CC-10004 (셀진), VM554/UM565 (베르날리스(Vernalis)), T-440 (다나베(Tanabe)), KW-4490 (교와 핫코 고교(Kyowa Hakko Kogyo)), 및 WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 및 WO 04/037805에 개시된 것들; A2a 효능제, 예컨대 EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 및 WO 04/046083에 개시된 것들; A2b 길항제, 예컨대 WO 02/42298에 기재된 것들; 및 베타-2 아드레날린수용체 효능제, 예컨대 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤, 폐노테롤, 프로카테롤, 및 특히 포르모테롤 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 WO 0075114 (본 문헌은 본원에 참조로 포함됨)의 화학식 I의 화합물 (유리 또는 염 또는 용매화물 형태), 바람직하게는 그의 실시예의 화합물, 특히 화학식



[0674]

[0675] 의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 뿐만 아니라 WO 04/16601의 화학식 I의 화합물 (유리 또는 염 또는 용매화물 형태), 및 또한 WO 04/033412의 화합물을 포함한다.

[0676]

적합한 기관지확장 약물은 항콜린성 또는 항무스카린성 화합물, 특히 이프라트로피움 브로마이드, 옥시트로피움

브로마이드, 티오토로피움 염 및 CHF 4226 (키에시(Chiesi)), 및 글리코파롤레이트, 뿐만 아니라 WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 및 WO 04/018422에 개시된 것들을 포함한다.

[0677] 적합한 케모카인 수용체 길항제는 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5에 대한 길항제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 쉐링-플라우 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 다케다 길항제, 예컨대 N-[4-[[6,7-디히드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-시클로헵텐-8-일]카르보닐]아미노]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아민-이움 클로라이드 (TAK-770), 및 미국 6,166,037 (특히 제18항 또는 제19항), WO 00/66558 (특히 제8항), WO 00/66559 (특히 제9항), WO 04/018425 및 WO 04/026873에 기재된 CCR-5 길항제가 포함된다.

[0678] 적합한 항히스타민 약물 물질은 세티리진 히드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데스로라티딘, 디펜히드라민 및 팩소페나딘 히드로클로라이드, 악티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘, 뿐만 아니라 WO 03/099807, WO 04/026841 및 JP 2004107299에 개시된 것들을 포함한다.

[0679] 코드 번호, 일반명 또는 상품명으로 확인되는 활성제의 구조는 표준 일람 ["The Merck Index"] 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션즈(IMS World Publications))로부터 입수할 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0680] 화학식 I의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 상기 언급된 화합물은 당업계, 예컨대 상기 인용된 문헌에 기재된 바와 같이 제조 및 투여될 수 있다.

[0681] 따라서, 본 발명은 c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 상기 예시된 바와 같은 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 화학식 I의 화합물과 함께 투여된다.

[0682] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물이 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조되는 것인, c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0683] 본 발명은 또한 다른 치료제가 화학식 I의 화합물과 함께 투여하기 위해 제조되는 것인, c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물이 또 다른 치료제와 함께 투여되는 것인, c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 다른 치료제가 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 것인, c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공한다.

[0684] 본 발명은 또한 환자가 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 또 다른 치료제로 치료되었던 것인, c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 환자가 이전에 (예를 들어, 24시간 내에) 화학식 I의 화합물로 치료되었던 것인, c-Met 티로신 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료를 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공한다.

[0685] 한 실시양태에서, 다른 치료제는

[0686] · EGFR 억제제, 예컨대 이레사™,

[0687] · Raf 억제제, 예컨대 소라페닙,

[0688] · PI-3K 억제제, 예컨대 BEZ235 (CAS 번호 915019-65-7),

[0689] · VEGFR 억제제, 예컨대 PTK787,

[0690] · VEGF 항체, 예컨대 아바스틴®,

[0691] · PDGFR 억제제, 예컨대 ST1571 (글리벡®),

[0692] · mTOR 억제제, 예컨대 라파마이신 및 에베롤리무스,

[0693] · 아로마타제 억제제, 예컨대 레트로졸 (페마라®) 또는 아나스트로졸,

- [0694] · 미세관 활성 화합물, 예컨대 파클리탁셀 또는 에포티론,
- [0695] · 항신생물성 항대사물, 예컨대 겔시타빈 또는 카페시타빈,
- [0696] · 플라틴 화합물, 예컨대 카르보플라틴 또는 시스-플라틴,
- [0697] · 비스포스포네이트, 예컨대 아레디아® 또는 조메타®,
- [0698] · HER2 항체, 예컨대 트拉斯투주맙

으로부터 선택된다.

화합물의 제조

[0701] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 및 그의 중간체를 제조하는 방법이 제공된다. 화학식 I의 화합물은 그 자체로 공지된 방법 (그러나 본 발명의 신규 화합물에는 아직까지 적용된 바 없으므로, 신규 방법을 구성함)에 의해 제조될 수 있다. 하기 반응식은 화학식 I의 화합물을 수득하기 위한 합성 전략의 일반적 개관을 제공한다.

[0702] 따라서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 반응 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물 및 그의 중간체의 제조 방법 (제조하기 위한 방법)에 대한 추가 측면에 관한 것이다.

[0703] 본 발명의 화합물은 공지된 화학 반응 및 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 하기 일반적 제조 방법이 화학식 I의 화합물을 합성하는데 있어 독자를 돋기 위해 제공되며, 하기 실험 색션에 제공된 구체적 세부사항은 실시예를 예시하기 위한 것이다. 목적하는 구체적 화합물을 적절한 출발 물질, 반응물 및 반응 조건을 선택함으로써 제조될 수 있다.

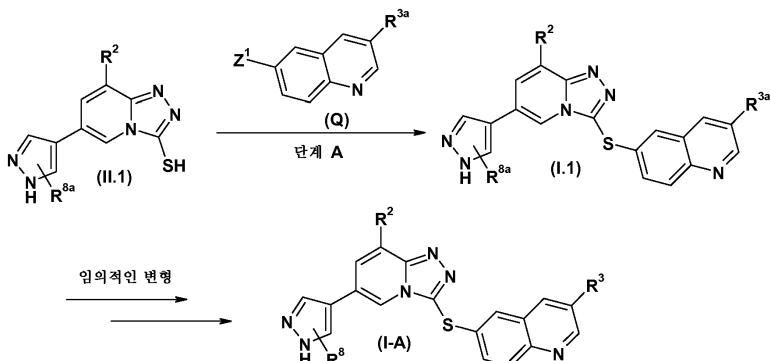
[0704] 이들 방법의 모든 가변기는 이들이 하기에 구체적으로 정의되지 않는 경우에는 일반적 설명에 기재된 바와 같다.

[0705] 각각의 청구된 임의적인 관능기를 갖는 본 발명의 화합물은 각각의 하기 열거된 방법에 의해 제조되지 않을 수도 있는 것으로 인지된다. 각각의 방법의 범위 내에서, 임의적인 치환기가 보호기 또는 달리 비-참여기로서 작용할 수 있는 시약 또는 중간체 상에 나타날 수 있다. 당업자에게 널리 공지된 방법을 활용하여, 이들 기는 본 발명의 화합물을 제공하는 합성 반응식의 과정 동안 도입되고/거나 제거된다.

[0706] 전형적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 제공되는 반응식에 따라 제조될 수 있다.

[0707] 하기 반응식 1은 화학식 (II.1)의 화합물로부터 출발하여 화학식 (I-A) (여기서, R¹은 임의로 치환된 피라졸릴 임)의 바람직한 화합물을 수득하기 위한 합성 전략에 대한 세부사항을 제공한다.

[0708] <반응식 1>



[0709]

[0710] 상기 식에서,

[0711] R^{8a}는 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 상기 (C₁-C₄)알킬은 보호된 OH 기에 의해 임의로 치환되고;

[0712] R⁸은 수소 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 상기 (C₁-C₄)알킬은 1개의 OH 기에 의해 임의로 치환되고;

[0713] R^2 는 수소 및 할로로부터 선택되고;

[0714] Z^1 은 이탈기, 예컨대 Br, I 또는 트리플레이트 ($CF_3SO_2O^-$ 또는 TfO^-) 또는 임의의 다른 적합한 이탈기이고;

[0715] R^{3a} 는

[0716] (i) 임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴¹ (여기서, 유리 $-OH$ 및 $-NH_2$ 기는 필요한 경우에 적절하게 보호됨),

[0717] (ii) $-NHR^{4a}$ (여기서, R^{4a} 는 보호기, 예컨대 t-BOC (N-tert-부톡시카르보닐) 또는 (C_1-C_4) 알킬이고, 상기 (C_1-C_4) 알킬은 보호된 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나,

[0718] 또는 R^{4a} 는 임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴³이고, 여기서 유리 $-OH$ 및 $-NH_2$ 기는 필요한 경우에 적절하게 보호됨)

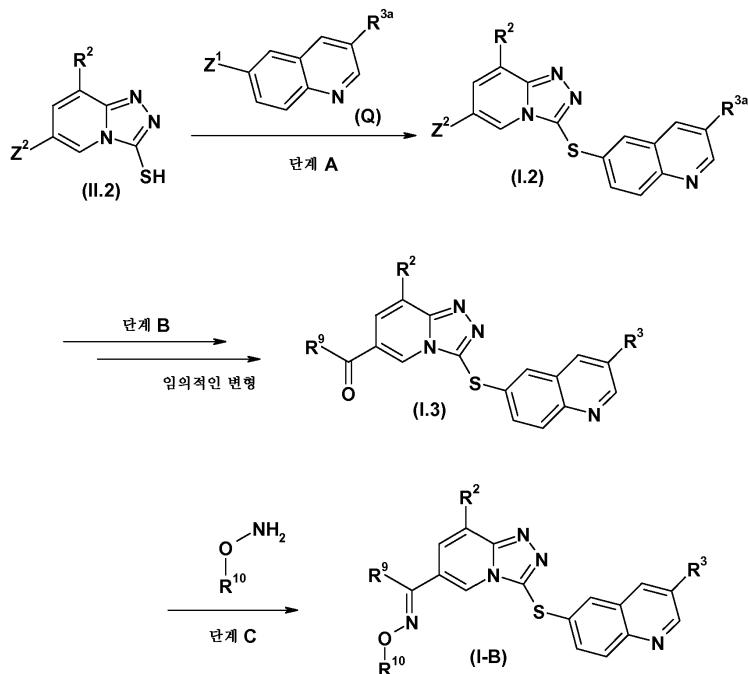
[0719]로부터 선택되고;

[0720] R^3 은 본 발명의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0721] Z^1 및 R^{3a} 의 성질에 따라, 단계 A에서 수행되는 반응은 다소 상이한 반응 조건을 요구할 수 있다. 단계 A의 반응 생성물인 화학식 (I.1)의 화합물은 이미 화학식 I의 화합물을 나타내거나, 또는 치환기 R^{3a} 를 R^3 으로 및/또는 R^{8a} 를 R^8 로 추가로 변형시켜 화학식 (I-A)의 화합물을 생성하는 것을 요구한다. 보호기의 제거와 같은 이러한 변형은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0722] 하기 반응식 2는 화학식 (II.2)의 화합물로부터 출발하여 화학식 (I-B) (여기서, R^1 은 임의로 치환된 옥심 기 $-CR^9=N-O-R^{10}$ 임)의 바람직한 화합물을 수득하기 위한 합성 전략에 대한 세부사항을 제공한다.

[0723] <반응식 2>



[0724]

[0725] 상기 식에서,

[0726] Z^2 는 이탈기, 예컨대 Cl, Br 또는 I 또는 임의의 다른 적합한 이탈기이고;

[0727] R^2 는 수소 및 할로로부터 선택되고;

[0728] Z^1 은 이탈기, 예컨대 Br, I 또는 트리플레이트 ($CF_3-SO_2-O^-$ 또는 TfO^-) 또는 임의의 다른 적합한 이탈기이고;

[0729] R^{3a} 는

[0730] (i) 임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴¹ (여기서, 유리 -OH 및 -NH₂기는 필요한 경우에 적절하게 보호됨),

[0731] (ii) $-NHR^{4a}$ (여기서, R^{4a} 는 보호기, 예컨대 t-BOC (N-tert-부톡시카르보닐) 또는 (C_1-C_4) 알킬이고, 상기 (C_1-C_4) 알킬은 보호된 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나,

[0732] 또는 R^{4a} 는 임의로 치환된 $-(C_0-C_2)$ 알킬-헵테로시클릴³이고, 여기서 유리 -OH 및 -NH₂기는 필요한 경우에 적절하게 보호됨)

[0733]로부터 선택되고;

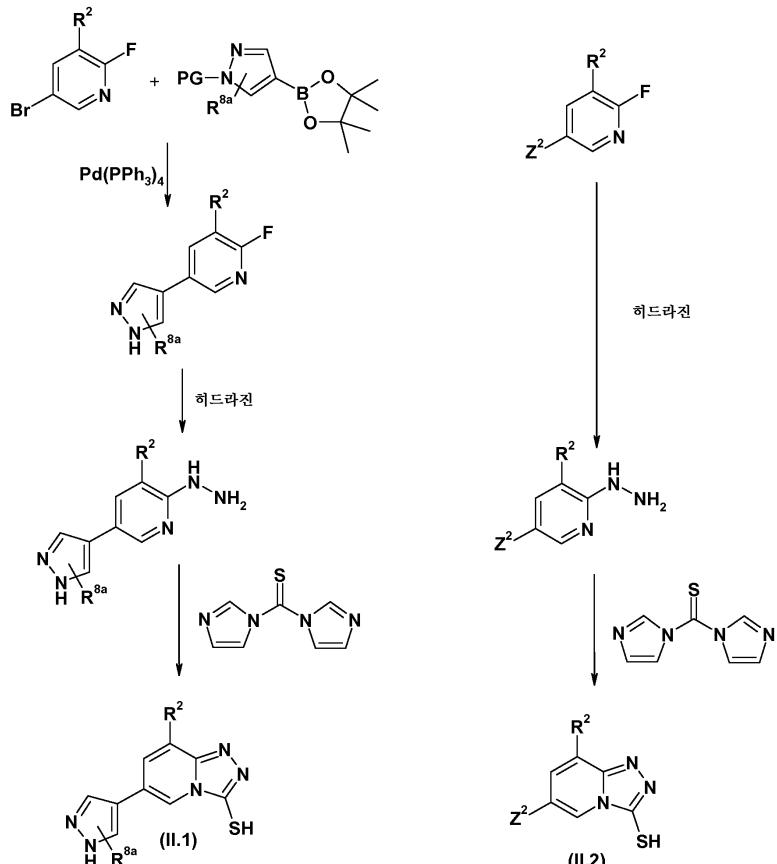
[0734] R^3 은 본 발명의 화합물에 대해 본원에 정의된 바와 같다.

[0735] Z^1 및 R^{3a} 의 성질에 따라, 단계 A에서 수행되는 반응은 다소 상이한 반응 조건을 요구할 수 있다. 단계 A의 반응 생성물인 화학식 (I.2)의 화합물은 이어서 단계 B 및 C에 의해 목적하는 옥심 유도체 (I-B)로 변환될 것이다. 치환기 R^{3a} 는 이미 목적하는 잔기 R^3 을 나타내거나, 또는 당업자에게 널리 공지되어 있는 보호기의 제거와 같은 추가의 변형을 요구한다. 이러한 변형은 바람직하게는 반응 단계 C 이전에 수행된다.

[0736] 하기 반응식 3은 상기 언급된 반응식 A 및 B에 사용된 빌딩 블록 (II.1) 및 (II.2)를 수득하기 위한 합성 전략에 대한 세부사항을 제공한다.

[0737]

<반응식 3>



[0738]

상기 식에서,

[0740]

\mathbb{R}^2 는 수소 및 할로로부터 선택되고;

[07411]

I^2 는 이탈기 엑스데 Cl , Br 또는 I 또는 이의 다른 정합화 이탈기이고:

[0742]

R^{8a} 는 숫자 또는 $(C_1 - C_2)$ 아끼이고, 삼기 $(C_1 - C_2)$ 아끼은 범주로 이해되며, 이에 의해 이의로 치환되고:

[0743]

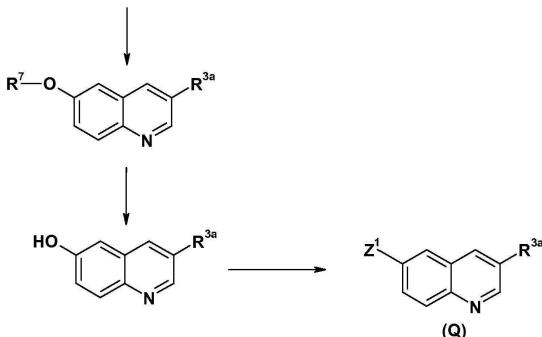
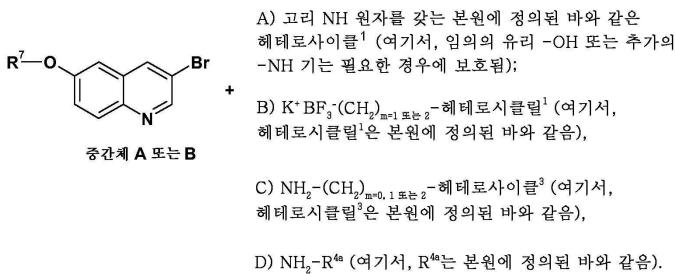
PC는 솔직 또는 경화된 보호막입니다.

[03443]

하기 반응식 4는 상기 언급된 반응식 A 및 B에 사용된 퀴놀린 빌딩 블록 (Q)을 수득하기 위한 합성 전략에 대한 세부 시나리오 제공한다.

[0745]

<반응식 4>



[0746]

[0747] 상기 식에서,

[0748] R⁷은 벤질 또는 아세틸과 같은 기 또는 임의의 다른 적합한 보호기이고;[0749] Z¹은 이탈기, 예컨대 Br, I 또는 트리플레이트 (CF₃-SO₂-O- 또는 TfO-) 또는 임의의 다른 적합한 이탈기이고;[0750] R^{3a}는[0751] (i) 임의로 치환된 -(C₀-C₂)알킬-헤테로사이클¹ (여기서, 유리 -OH 및 -NH₂ 기는 필요한 경우에 적절하게 보호됨),[0752] (ii) -NHR^{4a} (여기서, R^{4a}는 보호기, 예컨대 t-BOC (N-tert-부톡시카르보닐) 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 상기 (C₁-C₄)알킬은 보호된 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나,[0753] 또는 R^{4a}는 임의로 치환된 -(C₀-C₂)알킬-헤테로사이클³이고, 여기서 유리 -OH 및 -NH₂ 기는 필요한 경우에 적절하게 보호됨)

[0754]로부터 선택된다.

[0755] 상기 반응식의 출발 물질 및 시약은 모두 상업적으로 입수 가능하거나 또는 문헌 절차에 따라 제조될 수 있다.

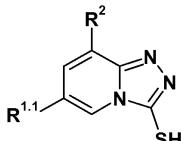
[0756] 본원의 범위 내에서, 문맥에서 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 특정한 최종 목적 생성물의 구성성분이 아닌, 단지 용이하게 제거 가능한 기를 "보호기"라 지칭한다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 그의 절단 반응은, 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, 및 Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다. 보호기의 특성은, 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해에 의해, 또는 다르게는 생리적 상태 하에 (예를 들어, 효소적

절단에 의해) 용이하게 제거될 수 있다는 점이다 (즉, 원치 않는 2차 반응의 발생 없음).

[0757] 따라서, 본 발명은

[0758] A) 하기 화학식 II의 화합물

[0759] <화학식 II>



[0760] [0761] (상기 식에서, R^{1.1}은

[0762] (i) (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 파라졸릴 (상기 (C₁-C₄)알킬은 보호된 OH기에 의해 임의로 치환됨), 및

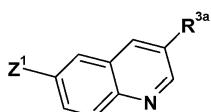
[0763] (ii) 적합한 이탈기인 Z²

[0764]로부터 선택되고;

[0765] R²는 수소 및 할로로부터 선택됨)

[0766] 을 두자리 리간드 및 염기의 존재 하에 극성 비양성자성 용매 중에서 약 80°C 내지 120°C의 온도에서 보호성 대기 하에 하기 화학식 III의 화합물

[0767] <화학식 Q>



[0768]

[0769] (상기 식에서, Z¹은 적합한 이탈기이고,

[0770] R^{3a}는

[0771] (i) 임의로 치환된 -(C₀-C₂)알킬-헥테로시클릴¹ (여기서, 임의의 유리 -OH 및 -NH₂기는 필요한 경우에 적절하게 보호됨),

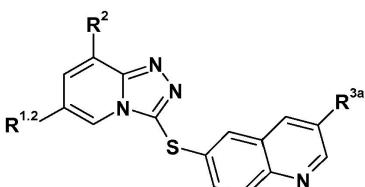
[0772] (ii) -NHR^{4a} (여기서, R^{4a}는 적합한 보호기 또는 (C₁-C₄)알킬이고, 상기 (C₁-C₄)알킬은 보호된 OH 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되거나,

[0773] 또는 R^{4a}는 임의로 치환된 -(C₀-C₂)알킬-헥테로시클릴³이고, 여기서 임의의 유리 -OH 및 -NH₂기는 필요한 경우에 적절하게 보호됨)

[0774]로부터 선택됨)

[0775] 과 팔라듐 커플링 반응으로 반응시켜 하기 화학식 I.0의 화합물

[0776] <화학식 I.0>



[0777]

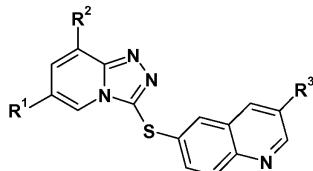
[0778] 을 생성하는 단계,

[0779] B) 필요한 경우에 치환기 R^{3a} 를 R^3 으로 전환시키기 위한 임의적인 추가의 반응 단계, 및

[0780] C) 치환기 $R^{1,2}$ 를 R^1 로 전환시키기 위한 임의적인 추가의 반응 단계

[0781] 를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물

[0782] <화학식 I>



[0783]

[0784] (상기 식에서, R¹, R² 및 R³은 본원에 정의된 바와 같음)

[0785] 또는 그의 염 또는 용매화물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0786] 본 발명은 추가로 본 발명의 방법의 임의의 변형을 포함하며, 여기서 그의 임의의 단계에서 수득가능한 중간체 생성물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나, 또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 물질 형태로 사용된다.

[0787] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 당업자에게 일반적으로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

[0788] 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로 의도되며, 이에 대한 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 온도는 섭씨 온도로 주어진다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발은 감압 하에, 전형적으로 약 15 mm Hg 내지 100 mm Hg (= 20–133 mbar)에서 수행하였다. 달리 나타내지 않는 한, 반응은 실온 (rt)에서 수행하였다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광학적 특성, 예를 들어 MS, IR, NMR에 의해 확인하였다.

[0789] 본 발명의 화합물을 합성하는데 활용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업자에게 공지된 유기 합성 방법 (문헌 [Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21])에 의해 제조될 수 있다.

[0790] 추가로, 달리 나타내지 않는 한, 분석용 및 정제용 HPLC 조건은 하기와 같다:

[0791] 방법 A:

[0792] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 아세트산 함유) 0.5 mL/분이다.

[0793] 0 – 4.0분: 10% → 90%의 메탄올

[0794] 4.0 – 6.0분: 90%의 메탄올

[0795] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세파스(Sepax)).

[0796] 오븐 온도: 30°C

[0797] 방법 B:

[0798] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 아세트산 함유) 1.2 mL/분이다.

[0799] 0 – 2.0분: 10% → 90%의 메탄올

[0800] 2.0 – 3.0분: 90%의 메탄올

[0801] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세파스).

[0802] 오븐 온도: 30°C

[0803] 방법 C:

- [0804] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 아세트산 함유) 0.5 mL/분이다.
- [0805] 0 ~ 3.0분: 60% → 90%의 메탄올
- [0806] 3.0 ~ 5.0분: 90%의 메탄올
- [0807] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세팍스).
- [0808] 오븐 온도: 30°C
- [0809] 방법 D:
- [0810] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 아세트산 함유) 0.5 mL/분이다.
- [0811] 0 ~ 3.0분: 10% → 50%의 메탄올
- [0812] 3.0 ~ 4.0분: 50%의 메탄올
- [0813] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세팍스).
- [0814] 오븐 온도: 30°C
- [0815] 방법 E:
- [0816] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 아세트산 함유) 0.5 mL/분이다.
- [0817] 0 ~ 4.0분: 10% → 90%의 메탄올
- [0818] 4.0 ~ 8.0분: 90%의 메탄올
- [0819] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세팍스).
- [0820] 오븐 온도: 30°C
- [0821] 방법 F:
- [0822] 유량은 헥산/에탄올/디에틸아민 80/20/0.1 (v/v/v) 1 mL/분이다.
- [0823] 칼럼: AD-H
- [0824] 오븐 온도: 25°C
- [0825] 방법 G:
- [0826] 유량은 헥산/이소프로판올/디에틸아민 70/30/0.1 (v/v/v) 1 mL/분이다.
- [0827] 칼럼: AD-H
- [0828] 오븐 온도: 25°C
- [0829] 방법 H:
- [0830] 유량은 헥산/이소프로판올/디에틸아민 70/30/0.1 (v/v/v) 1 mL/분이다.
- [0831] 칼럼: 키랄팩(CHIRALPAK) OD-H
- [0832] 오븐 온도: 25°C
- [0833] 방법 I:
- [0834] SFC 장비: 타르(Thar) SFC 정제용 80
- [0835] 유량은 메탄올/CO₂ 70/30 45 g/분이다.
- [0836] 칼럼: 키랄팩 OD-H, 2.0 x 25 cm
- [0837] 파장: UV 254 nm
- [0838] 오븐 온도: 35°C

방법 J:

[0840] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 아세트산 함유) 1.2 mL/분이다.

[0841] 0 - 3.0분: 60% → 90%의 메탄올

[0842] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세파스).

[0843] 오븐 온도: 30°C

방법 K:

[0845] 유량은 헥산/에탄올/디에틸아민 80/20/0.1 (v/v/v) 1 mL/분이다.

[0846] 칼럼: OJ-H

[0847] 오븐 온도: 25°C

방법 L:

[0849] SFC 장비: 타르 SFC 정제용 80

[0850] 유량은 메탄올/CO₂ 75/25 45 g/분이다.

[0851] 칼럼: 키랄팩 AD-H, 2.0 x 25 cm

[0852] 파장: UV 254 nm

[0853] 오븐 온도: 35°C

방법 M:

[0855] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 포름산 함유) 0.5 mL/분이다.

[0856] 0 - 4.0분: 10% → 90%의 메탄올

[0857] 4.0 - 6.0분: 90%의 메탄올

[0858] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세파스).

[0859] 오븐 온도: 30°C

방법 N:

[0861] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 포름산 함유) 1.5 mL/분이다.

[0862] 0 - 2.0분: 10% → 90%의 메탄올

[0863] 2.0 - 3.0분: 90%의 메탄올

[0864] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세파스).

[0865] 오븐 온도: 30°C

방법 O:

[0867] 유량은 메탄올 및 물 (0.5% 포름산 함유) 1.8 mL/분이다.

[0868] 0 - 4.0분: 10% → 95%의 메탄올

[0869] 4.0 - 5.0분: 95%의 메탄올

[0870] 칼럼: GP C18 3 μm 4.6 x 30 mm (세파스).

[0871] 오븐 온도: 30°C

방법 P:

[0873] 유량은 아세토니트릴 (0.01% TFA 함유) 및 물 (0.01% TFA 함유) 1.8 mL/분이다.

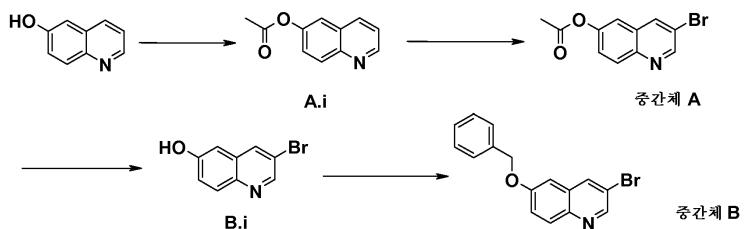
- [0874] 0 ~ 0.2분: 5%의 아세토니트릴
- [0875] 0.2 ~ 1.4분: 5% → 95%의 아세토니트릴
- [0876] 1.4 ~ 3.0분: 95%의 아세토니트릴
- [0877] 칼럼: 엑스브리지(Xbridge), 3.5 μm, 4.6 x 50 mm
- [0878] 오븐 온도: 50°C
- [0879] 방법 Q:
- [0880] SFC 장비: 타르 SFC 정제용 80
- [0881] 유량은 메탄올/CO₂ 25/75 45 g/분이다.
- [0882] 칼럼: 키랄팩 AS-D, 2.0 x 25 cm
- [0883] 파장: UV 254 nm
- [0884] 오븐 온도: 35°C
- [0885] 사용된 약어는 당업계에 통상적인 것들이다. 특히, 하기 실시예에서, 하기 주어진 약어가 사용된다:
- [0886] AcOH 아세트산
- [0887] aq. 수성
- [0888] Ar 아르곤
- [0889] atm. 대기압
- [0890] BINAP 2,2'-비스-디페닐포스파닐-[1,1']비나프탈레닐
- [0891] Bn 벤질
- [0892] Boc tert-부톡시카르보닐
- [0893] DCC 디시클로헥실카르보디이미드
- [0894] DCM 디클로로메탄
- [0895] DME 1,2-디메톡시에탄 또는 디메틸 에틸렌 글리콜 에테르
- [0896] DMF N,N-디메틸포름아미드
- [0897] DMSO 디메틸 솔咎시드
- [0898] eq. 당량
- [0899] Et₂O 디에틸 에테르
- [0900] EtOAc 또는 EA 에틸 아세테이트
- [0901] EtOH 에탄올
- [0902] h 시간
- [0903] HATU 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트
- [0904] Hex 헥산
- [0905] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0906] HV 고진공
- [0907] IBX 2-아이오독시벤조산
- [0908] 이솔루트(Isolute) 이솔루트® HM-N (인터내셔널 솔벤트 테크놀로지 리미티드(International Solvent

Technology Ltd.), 영국)

- [0909] KO^tBu 포타슘 2-메틸프로판-2-올레이트 (포타슘 tert-부톡시드)
- [0910] LAH 수소화알루미늄리튬
- [0911] LCMS 질량 분광측정법과 커플링된 액체 크로마토그래피
- [0912] LDA 리튬 디이소프로필아미드
- [0913] MeOH 메탄올
- [0914] min 분
- [0915] mL 밀리리터
- [0916] mmol 밀리몰
- [0917] MPLC 중압 액체 크로마토그래피
- [0918] MS-ES 전기분무 질량 분광측정법
- [0919] MW 마이크로웨이브
- [0920] NBS N-브로모숙신이미드
- [0921] n-BuLi n-부틸리튬
- [0922] NMP N-메틸파롤리디논
- [0923] Pd₂(dba)₃ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0)
- [0924] PdCl₂(dppf) 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐 (II)
- [0925] PdCl₂(Ph₃)₂ 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II)
- [0926] R_f TLC의 전개율
- [0927] r t 실온
- [0928] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0929] TBME 메틸 tert-부틸 에테르
- [0930] TFA 트리플루오로아세트산
- [0931] THF 테트라히드로푸란
- [0932] TLC 박층 크로마토그래피
- [0933] t_R 체류 시간
- [0934] UV 자외선
- [0935] 크산트포스 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
- [0936] 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 나타낸 바와 같이 당업자에게 공지된 유기 합성 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0937] 중간체의 합성:
- [0938] 중간체 A & 중간체 B
- [0939] 3-브로모퀴놀린-6-일 아세테이트 (중간체 A)

[0940]

6-(벤질옥시)-3-브로모퀴놀린 (중간체 B)



[0941]

[0942]

퀴놀린-6-일 아세테이트 (A.i)

[0943]

DCM (50 mL) 중 퀴놀린-6-올 (4.5 g, 31.0 mmol) 및 피리딘 (3.01 mL, 37.2 mmol)의 용액에 0°C에서 아세틸 클로라이드 (2.65 mL, 37.2 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO_3 으로 켄칭하고, 혼합물을 DCM (30 mL)으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (5.0 g, 68.9% 수율)을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0944]

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 188$, $t_R = 1.64$ min.

[0945]

3-부로 모퀴놀링-6-익 안세테이트 (중간체 A)

[0946]

CCl_4 (100 ml) 중 A.i (5 g, 26.7 mmol) 및 피리딘 (6.48 ml, 80 mmol)의 용액에 0°C 에서 Br_2 (4.13 ml, 80 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 갈색 혼탁액을 90°C 에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM 및 물로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 Hex/EA (100% \rightarrow 90%)를 사용하여 정제함으로써 표제 화합물을 백색 고체 (3.2 g, 40.5% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 2.34 (s, 3H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺

E00473

3. 베르크 키노트 6. 오 (B :)

500401

MeOH/H₂O (5 mL/3 mL) 중 중간체 A (1 g, 3.76 mmol) 및 K₂CO₃ (1.04 g, 7.52 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조고체를 수득하였으며, 이를 물로 세척함으로써 추가로 정제하고 진공 하에 건조시켜 푸제 화합물을 백색 고체 (760 mg 수율 86%)로서 수득하였다.

[0050]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 224$, $t_R = 2.29 \text{ min.}$

E00513

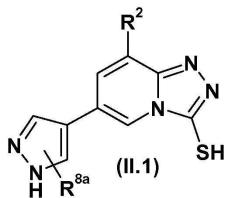
6. (별지 8-1) 2. 보급목록(주제) (주제별 B)

E00503

아세톤 (20 mL) 중 B.i (760 mg, 3.39 mmol), 벤질 브로마이드 (0.44 mL, 3.73 mmol) 및 K_2CO_3 (563 mg, 4.07 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (970 mg, 수율 89%)로서 수득하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 314, t_R = 2.91 min. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.76 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.49~7.34 (m, 6H), 7.08 (d, 1H), 5.20 (s, 2H).

[0954] 화학식 (II.1)의 빌딩 블록

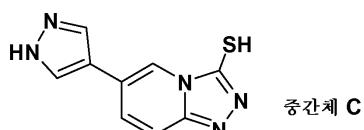


[0955]

[0956] 중간체 C, D, E, F 및 G를 포함하는 화학식 (II.1)의 빌딩 블록은 반응식 3, 좌측에 따라 합성하였다.

[0957] 중간체 C

[0958] 6-(1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-티올



[0959]

[0960] 2-플루오로-5-(1H-파라졸-4-일)파리딘 (C.i)

[0961] 디옥산 (30 mL) 중 5-브로모-2-플루오로파리딘 (1.0 g, 5.68 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-1H-파라졸-1-카르복실레이트 (1.671 g, 5.68 mmol), Na₂CO₃ (1.205 g, 11.36 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.657 g, 0.568 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 분위기 하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 침입 하에 놓축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.5 g, 44.2% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.0

(s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H). LCMS

(방법 B): [M+H]⁺ = 164, t_R = 1.73 min.

[0963]

2-히드라지닐-5-(1H-파라졸-4-일)파리딘 (C.ii)

[0964] 디옥산 (10 mL) 중 C.i (0.5 g, 3.06 mmol)의 용액에 히드라진 1수화물 (0.385 mL, 12.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 침입 하에 놓축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH (10/1)로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.4 g, 44.0% 수율)로서 수득하였다.

[0965]

LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 176, t_R = 0.5 min.

[0966]

6-(1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-티올 (중간체 C)

[0967]

C.ii (0.4 g, 2.283 mmol) 및 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (0.407 g, 2.283 mmol)을 DMF (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 침입 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 DCM/MeOH (10/1)로부터 재결정화하여 표제 화합물을 연황색 고체 (0.3 g, 52.6% 수율)로서 수득하였다.

[0968]

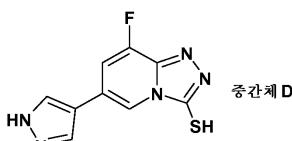
LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 218, t_R = 1.66 min.

[0969]

중간체 D

[0970]

8-플루오로-6-(1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-티올



[0971]

[0972] 2,3-디플루오로-5-(1H-파라졸-4-일)파리딘 (D.i.)

[0973] 5-브로모-2,3-디플루오로페리딘 (2.0 g, 10.31 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸-1-카르복실레이트 (3.03 g, 10.31 mmol), Na₂CO₃ (2.186 g, 20.62 mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄ (1.191 g, 1.031 mmol)를 디옥산 (20 ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 Ar로 10분 동안 베블링하였다. 반응물을 100°C에서 밤새 교반하고, 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.0 g, 53.5% 수율)로서 수득하였다.

[0974] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 182, t_R = 1.98 min.

[0975] 3-플루오로-2-히드라지닐-5-(1H-페라졸-4-일)페리딘 (D.ii)

[0976] 디옥산 (10 ml) 중 D.i (500 mg, 2.76 mmol)의 용액에 히드라진 1수화물 (0.347 ml, 11.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하고, 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH (10/1)로부터 재결정화하여 표제 화합물 (500 mg, 68.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0977] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 194, t_R = 0.5 min.

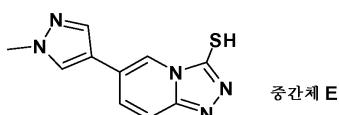
[0978] 8-플루오로-6-(1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-티올 (중간체 D)

[0979] D.ii (0.4 g, 2.071 mmol) 및 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (0.369 g, 2.071 mmol)을 DMF (10 ml) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 90°C에서 3시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH (10/1)로부터 재결정화하여 표제 화합물을 연한 녹색 고체 (0.2 g, 28.7% 수율)로서 수득하였다.

[0980] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 236, t_R = 1.78 min.

[0981] 중간체 E

[0982] 6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-티올



[0983]

[0984] 2-플루오로-5-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페리딘 (E.i)

[0985] 1,4-디옥산 (20 ml) 중 5-브로모-2-플루오로페리딘 (1.75 g, 9.94 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-페라졸 (2.069 g, 9.94 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.149 g, 0.994 mmol) 및 K₂CO₃ (2.75 g, 19.89 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 베블링하였다. 이어서, 혼탁액을 90°C에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 EA로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체 (1.2 g, 61.3% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.93 (s,

[0986] 1H), 7.18 (dd, 1H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 178, t_R = 1.80 min.

[0987] 2-히드라지닐-5-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)페리딘 (E.ii)

[0988] MeOH (20 ml) 중 E.i (1.0 g, 5.64 mmol)의 용액에 히드라진 1수화물 (0.531 ml, 16.93 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, EA로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체 (0.9 g, 76% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ =

[0989] 190, t_R = 0.30 min.

[0990] 6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-티올 (중간체 E)

[0991] DMF (15 ml) 중 E.ii (1 g, 5.28 mmol)의 혼탁액에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (0.942 g, 5.28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 침전물을

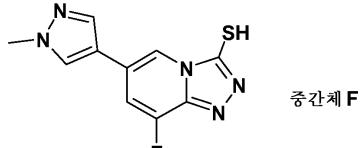
수집하고, DCM으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체 (0.78 g, 57.4% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.4 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 3.82 (s, 3H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 232, t_R = 1.75 min.

[0992] 중간체 F

[0994] 8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-티올



[0995]

[0996] 2,3-디플루오로-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페리딘 (F.i)

[0997] DMF (8 ml) 중 5-브로모-2,3-디플루오로페리딘 (1.9 g, 9.79 mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (2.038 g, 9.79 mmol), Na₂CO₃ (2.076 g, 19.59 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (1.131 g, 0.979 mmol)의 혼합물을 N₂로 10분 동안 버블링한 다음, 80°C로 10시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 EA로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 Hex/EA (100% → 20%)로 용리하여 정제함으로써 표제 화합물을 백색 고체 (1.5 g, 57.4% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.29 (d, 3H),

[0998] 7.99 (d, 1H), 3.87 (s, 3H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 196, t_R = 1.91 min.

[0999] 3-플루오로-2-히드라지닐-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페리딘 (F.ii)

[1000] MeOH (25 ml) 중 F.i (1.6 g, 8.20 mmol)의 용액에 히드라진 1수화물 (1.029 ml, 32.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 10시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 냉각된 EtOH로 세척하여 표제 화합물 (1.2 g, 63.6% 수율)을 수득하였다.

[1001] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 208, t_R = 0.27 min.

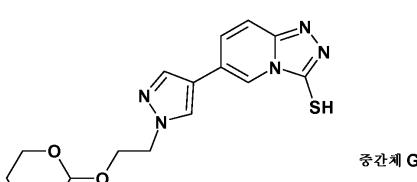
[1002] 8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-티올 (중간체 F)

[1003] CHCl₃ (8 ml) 중 F.ii (0.8 g, 3.86 mmol)의 혼탁액에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (0.688 g, 3.86 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 침전물을 수집하고, 차가운 DCM으로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 (0.502 g, 46.9% 수율)을 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1004] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 250, t_R = 1.80 min.

[1005] 중간체 G

[1006] 6-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-티올



[1007]

[1008] 2-플루오로-5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)페리딘 (G.i)

[1009] 1,4-디옥산 (5 ml) 중 5-브로모-2-플루오로페리딘 (176 mg, 1.00 mmol),

1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (322 mg, 1.00 mmol), Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 0.100 mmol) 및 Na₂CO₃ (212 mg, 2.00 mmol)의 혼합물을 N₂로 10분 동안 베블링한 다음, 85°C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 EA로 희석하였다. 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.206 g, 수율 63.6%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.35 (t, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.40 (m, 4H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 292, t_R = 2.16 min.

[1010]

2-히드라지닐-5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘 (G.ii)

[1012]

MeOH (5 ml) 중 G.i (800 mg, 2.75 mmol)의 용액에 히드라진 1수화물 (0.673 ml, 10.98 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 8시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 표제 화합물 (500 mg, 60.2% 수율)을 수득하였다.

[1013]

LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 304, t_R = 0.26 min.

[1014]

6-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-티올 (중간체 G)

[1015]

DMF (5 ml) 중 G.ii (180 mg, 0.593 mmol)의 용액에 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (106 mg, 0.593 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열하였다. 생성된 혼탁액을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (DCM/MeOH: 100% → 95%)에 의해 정제하여 황색 고체 (0.12 g, 25.7% 수율)를 수득하였다.

[1016]

LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 346, t_R = 2.10 min.

[1017]

화학식 (II.2)의 빌딩 블록



[1018]

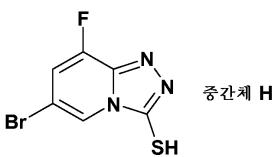
중간체 H 및 I를 포함하는 화학식 (II.2)의 빌딩 블록은 반응식 3, 우측에 따라 합성하였다.

[1020]

중간체 H

[1021]

6-브로모-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-티올



[1022]

5-브로모-3-플루오로-2-히드라지닐피리딘 (H.i)

[1024]

EtOH (250 ml) 중 5-브로모-2,3-디플루오로피리딘 (15g, 77 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (19.36 g, 387 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 가열 환류시키고, 밤새 (16시간) 교반하였다. 반응 혼합물의 용매를 감압 하에 약 절반을 증발시킨 다음, 냉조에서 냉각시키고 (여기서 침전이 발생함), 여과하고, 생성물을 최소량의 EtOH 및 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 순수한 목적 생성물을 백색 분말 (15g, 수율 94%)로서 수득하였다.

[1025]

LCMS (방법 A): [M+H]⁺ = 206.0, 208.0, t_R = 1.01 min.

[1026]

6-브로모-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-티올 (중간체 H)

[1027] 무수 DMF (150 ml) 중 H.i (15g, 72.8 mmol)의 용액에 0°C에서 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (12.98 g, 72.8 mmol)을 조금씩 첨가하고, 첨가가 완결된 후, 혼합물을 85°C로 가열하고, 약 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 DCM/MeOH (5:1)로부터 재결정화하여 순수한 목적 생성물을 황색 고체 (3.5g, 수율 19.3%)로서 수득하였다.

LCMS

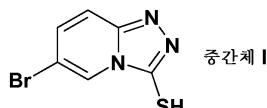
(방법 A): $[M-H]^- = 246, 248, t_R = 2.10 \text{ min}$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.98 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75 (d, 1H).

[1028]

중간체 I

[1029]

6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-티올



[1031]

5-브로모-2-히드라지닐페리딘 (I.i)

[1033]

EtOH (120 ml) 중 5-브로모-2-플루오로페리딘 (10g, 56.8 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (14.22 g, 284 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 가열 환류시키고, 밤새 (16시간) 교반하였다. 반응 혼합물의 용매를 감압 하에 약 절반을 증발시킨 다음, 빙조에서 냉각시키고 (여기서 침전이 발생함), 여과하고, 생성물을 최소량의 EtOH 및 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 순수한 목적 생성물을 백색 분말 (10.2g, 수율 91%)로서 수득하였다.

[1034]

LCMS (방법 A): $[M+H]^+ = 188.1, 190.1, t_R = 0.62 \text{ min}$.

[1035]

6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-티올 (중간체 I)

[1036]

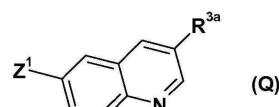
무수 DMF (150 ml) 중 I.i (10.2g, 54.2 mmol)의 용액에 0°C에서 디(1H-이미다졸-1-일)메탄티온 (9.67 g, 54.2 mmol)을 조금씩 첨가하고, 첨가가 완결된 후, 혼합물을 85°C로 가열하고, 약 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 DCM/MeOH (5:1)로부터 재결정화하여 순수한 목적 생성물을 황색 고체 (7.3 g, 수율 55.6%)로서 수득하였다.

LCMS

(방법 A): $[M-H]^- = 227.9, 230, t_R = 2.03 \text{ min}$. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

[1037]

화학식 (Q)의 빌딩 블록



[1039]

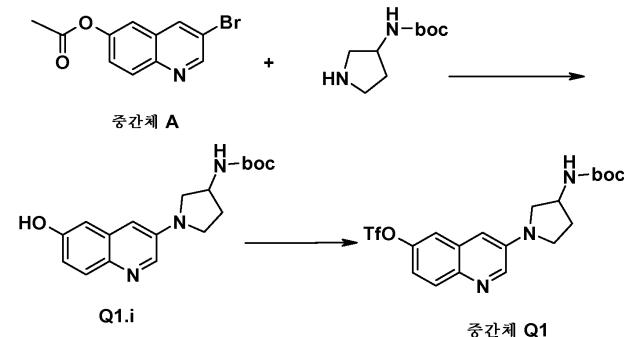
중간체 Q1 내지 Q36을 포함하는 화학식 (Q)의 빌딩 블록은 반응식 4에 따라 중간체 A 또는 B로부터 출발하여 합성하였다.

[1041]

중간체 Q1

[1042]

3-(3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1043]

tert-부틸 1-(6-히드록시퀴놀린-3-일)피롤리딘-3-일카르바메이트 (Q1.i)

[1044]

DMF (15 mL) 중 중간체 A (1.50 g, 5.07 mmol), tert-부틸 피롤리딘-3-일카르바메이트 (1.13 g, 6.09 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.232 g, 0.254 mmol), 크산트포스 (0.294 g, 0.507 mmol) 및 $\text{KO}^\ddagger\text{Bu}$ (1.14 g, 10.2 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 베블링하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 밤새 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (0.2 g, 수율 11%)로서 수득하였다.

[1045]

LCMS (방법 N): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330$, $t_{\text{R}} = 1.93 \text{ min.}$

[1046]

3-(3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q1)

[1047]

피리딘 (1.5 mL) 중 Q1.i (200 mg, 0.546 mmol)의 혼탁액에 빙조 하에 Tf_2O (0.11 mL, 0.656 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 NaHCO_3 에 의해 켄칭하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (130 mg, 수율 46%)로서 수득하였다.

LCMS (방법 N): $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

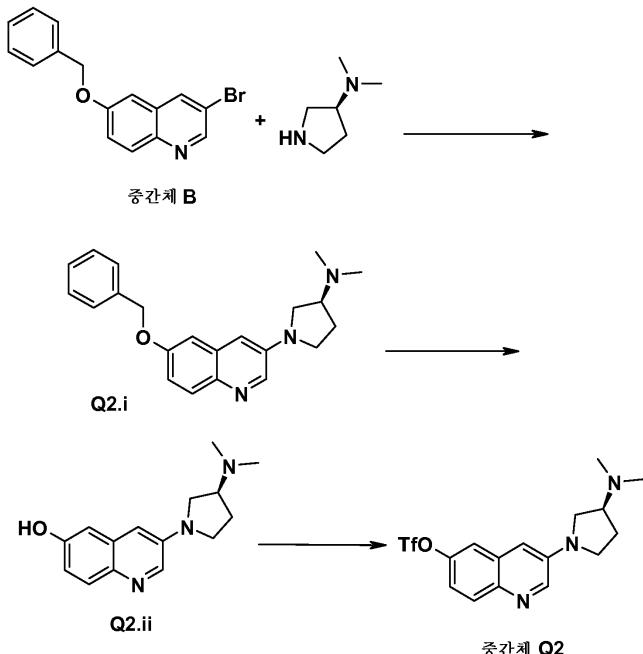
462, $t_{\text{R}} = 2.78 \text{ min. } ^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.62 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.20 (넓음, 1H), 3.67~3.63 (m, 1H), 3.56~3.54 (m, 1H), 3.45~3.43 (m, 1H), 3.26~3.22 (m, 1H), 2.24~2.16 (m, 1H), 1.99~1.94 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

[1048]

중간체 Q2

[1051]

(S)-3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1052]

[1053] (S)-1-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸파롤리딘-3-아민 (Q2.i)

톨루엔 (4.5 mL) 중 중간체 B (450 mg, 1.43 mmol), (S)-N,N-디메틸파롤리딘-3-아민 (196 mg, 1.72 mmol), Pd₂(dba)₃ (65.6 mg, 0.072 mmol), 크산트포스 (83 mg, 0.143 mmol) 및 KO^tBu (241 mg, 2.15 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 베블링하였다. 생성된 혼합물을 110°C에서 밤새 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (435 mg, 수율 83%)로서 수득하였다.

[1055]

LCMS (방법 N): [M+H]⁺ = 348, t_R = 1.72 min.

[1056] (S)-3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-올 (Q2.ii)

MeOH (10 mL) 중 Q2.i (435 mg, 1.43 mmol)의 용액에 10% Pd/C (133 mg, 0.125 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 밤새 반응시켰다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체 (280 mg, 수율 78%)로서 수득하였다.

[1058]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.90~6.87 (m, 3H), 3.61~3.57 (m, 1H), 3.53~3.49 (m, 1H), 3.38~3.32 (m, 1H), 3.16~3.12 (m, 1H), 2.83~2.79 (m, 1H), 2.22~2.16 (m, 7H), 1.85~1.80 (m, 1H).

[1059]

(S)-3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q2)

[1060]

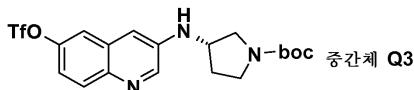
DCM (5 mL) 중 Q2.ii (280 mg, 0.979 mmol) 및 피리딘 (0.2 mL, 2.45 mmol)의 혼탁액에 빙조 하에 Tf₂O (0.15 mL, 1.96 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 NaHCO₃에 의해 켄칭하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (130 mg, 수율 46%)로서 수득하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 390, t_R = 2.75 min. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.65 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.09~4.06 (m, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.44~3.38 (m, 1H), 3.24~3.20 (m, 1H), 2.90 (넓은, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.93~1.83 (m, 1H).

[1061]

중간체 Q3

(S)-tert-부틸 3-(6-(트리플루오로메틸솔포닐옥시)퀴놀린-3-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트



[1064]

(S)-tert-부틸 3-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일아미노)피롤리딘-1-카르복실레이트 (Q3.i)는 중간체 Q2.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 중간체 B 및 (S)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 대신에 등량의 (S)-tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용함으로써 제조하였다.

LCMS (방법 P): $[M+H]^+ = 420$, $t_R = 1.71$ min.

(S)-tert-부틸 3-(6-히드록시퀴놀린-3-일아미노)페롤리딘-1-카르복실레이트 (Q3.ii)는 중간체 Q2.ii에 대해 기재된 절과 동일한 절차를 이용하여 03.i로부터 제조하였다.

LCMS (방법 P): $[M+H]^+ = 330$, $t_R = 1.64 \text{ min.}$

(S)-tert-부틸 3-(6-(트리플루오로메틸су포닐옥시)퀴놀린-3-일아미노)페롤리딘-1-카르복실레이트 (중간체 Q3)는 중간체 Q2에 대해 기재된 결과 동일한 절차를 이용하여 Q3 ii로부터 제조하였다.

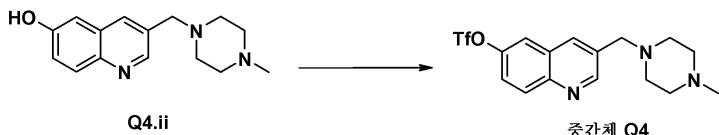
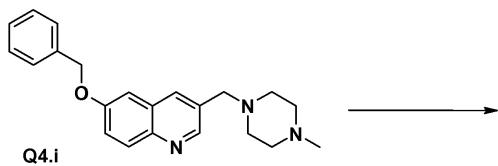
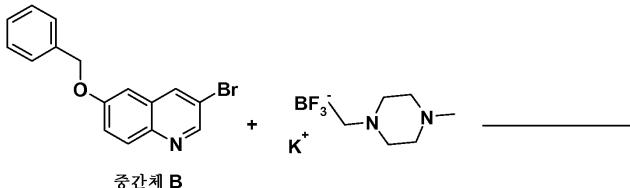
LCMS (방법 P): $[M+H]^+ \equiv 406$, $t_R \equiv 1.76$ min, ${}^1\text{H}$ -

NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.51 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.17 (歸音, 1H), 3.77~3.71 (m, 1H), 3.56~3.49 (m, 2H), 3.37~3.34 (m, 1H), 2.34~2.27 (m, 1H), 2.03~2.00 (m, 1H), 1.48 (d, 6H).

[1070]

중간체 Q4

3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1073]

1-((6-(벤질옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-4-메틸파페라진 (Q4.i)

[1075]

THF (5 mL)/H₂O (0.5 mL) 중 중간체 B (500 mg, 1.60 mmol), 칼륨 트리플루오로[(4-메틸페페라진-1-일)메틸]보레이트 (351 mg, 1.60 mmol), 디브로모비스(트리-tert-부틸포스핀)디팔라듐(I) (124 mg, 0.16 mmol) 및 탄산세슘 (1.56 g, 4.79 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 버블링하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 유지하고,

밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가한 다음, 생성물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (180 mg, 수율 33%)로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49~7.35 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.75~2.40 (넓음, 7H), 2.32 (s, 3H).

[1076]

[1077] 3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴놀린-6-올 (Q4.ii)은 중간체 Q2.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q4.ii로부터 제조하였다.

[1078]

LCMS (방법 N): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 258$, $t_{\text{R}} = 0.29$ min.

[1079]

3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q4)는 중간체 Q2에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q4.ii로부터 제조하였다.

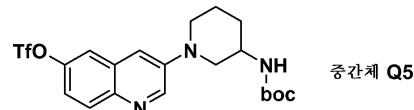
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.87~2.71 (넓음, 4H), 2.70~2.55 (넓음, 4H), 2.50 (s, 3H).

[1080]

중간체 Q5

[1081]

3-(3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1083]

[1084] tert-부틸 1-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (Q5.i)는 중간체 Q2.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, (S)-N,N-디메틸파롤리딘-3-아민 대신에 등량의 tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트를 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1085]

LCMS (방법 P): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434$, $t_{\text{R}} = 1.61$ min.

[1086]

tert-부틸 1-(6-히드록시퀴놀린-3-일)피페리딘-3-일카르바메이트 (Q5.ii)는 중간체 Q2.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q5.ii로부터 제조하였다.

[1087]

LCMS (방법 P): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344$, $t_{\text{R}} = 1.33$ min.

[1088]

3-(3-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q5)는 중간체 Q2에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q5.ii로부터 제조하였다.

LCMS (방법 P): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476$, $t_{\text{R}} = 1.80$

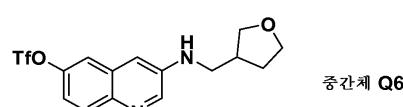
min. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.82 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 3.85~3.82 (m, 1H), 3.70~3.67 (m, 2H), 3.02~2.96 (m, 1H), 2.88~2.82 (m, 1H), 1.99~1.87 (m, 2H), 1.75~1.71 (m, 1H), 1.51~1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[1089]

중간체 Q6

[1090]

3-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸아미노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1092]

[1093] 6-(벤질옥시)-N-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)퀴놀린-3-아민 (Q6.i)은 중간체 Q2.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 (S)-N,N-디메틸파롤리딘-3-아민 대신에 등량의 (테트라하이드로푸란-3-일)메탄아민을 사용함으로

써 중간체 B로부터 제조하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 335$, $t_R = 2.32$ min.

3-((테트라히드로푸란-3-일)메틸아미노)퀴놀린-6-올 (Q6.ii)은 중간체 Q2.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q6.ii로부터 제조하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 1.40$ min.

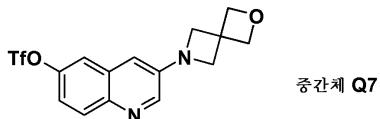
3-((테트라히드로푸란-3-일)메틸아미노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q6)는 중간체 Q2에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 06.ii로부터 제조하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 377, t_R = 6.01 min. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃, δ , ppm): 7.53 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.93~3.89 (m, 1H), 3.84~3.78 (m, 1H), 3.73~3.70 (m, 1H), 2.23~2.15 (m, 1H), 1.80~1.72 (m, 1H).

111), 0.20 (d, 211), 2.07 (弱带, 111), 2.20–2.10 (m, 111), 1.00–1.72 (m, 111).

중간체 Q7

3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



6-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)-2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄 (Q7.i)은 중간체 Q2.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, (S)-N,N-디메틸페롤리딘-3-아민 대신에 등량의 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 333, t_R = 5.62 min.

3-(2-옥사-6-아자스페로[3.3]헵坦-6-일)퀴놀린-6-올 (Q7.ii)은 중간체 Q2.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 07.i로부터 제조하였다.

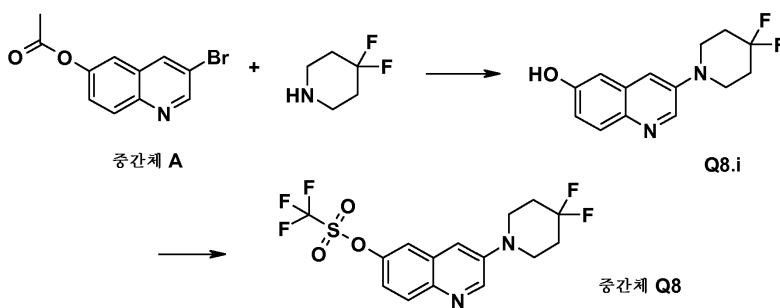
LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 242$, $t_R = 1.03$ min.

3-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q7)는 중간체 Q2에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 07.ii로부터 제조하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 375$, $t_R = 5.92 \text{ min.}$

중간체 08

트리플루오로-메타실폴산 3-(4,4-디플루오로-피페리дин-1-일)-크리놀린-6-일 에스테르



3-(4-디플루오르피페리디-1-이)퀴놀린-6-온 (08 :)

톨루에 (10 mL) 중 증가체 B (879 mg, 3.30 mmol), 4,4-디풀루오로페리티 (400 mg, 3.30 mmol), Pd₂(dba)₃

(302 mg, 0.330 mmol), 크산트포스 (382 mg, 0.660 mmol) 및 KO^tBu (748 mg, 6.60 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 벌링하였다. 이어서, 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 60% $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하였다. 수성 상을 DCM/IPA (20 ml x3, V/V = 3/1)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (DCM 중 2% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (270 mg, 31% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 265$, $t_R = 1.79 \text{ min.}$

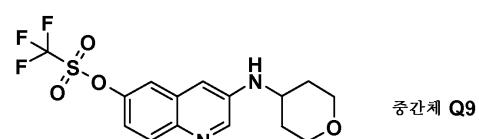
트리플루오로-메타실폴산 3-(4,4-디플루오로-오로-페리디-1-일)-퀴놀린-6-일 에스테르 (총간체 08)

THF (5 mL) 중 Q8.i (270 mg, 1.022 mmol)의 용액에 NaH (60%, 36.8 mg, 1.533 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)메탄술폰아미드 (438 mg, 1.226 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하였다. 수성 상을 DCM/IPA (20 mL x 3, v/v = 3:1)로 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM 중 2% MeOH로 용리함)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (320 mg, 79% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 397$, $t_R = 2.68 \text{ min.}$

주간체 09

트리플루오로-4-(페타슘포사-3-이아미노)-6-이익놀리-에스테르

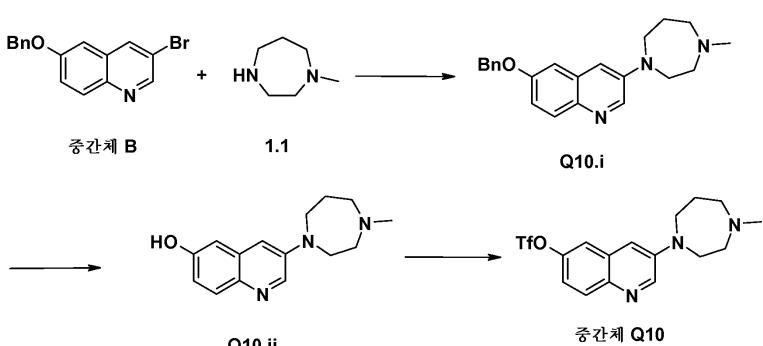


중간체 09는 중간체 8과 윤사한 적차를 이용하여 중간체 A로부터 합성하였다.

| LCMS (방법 B): $[M+H]^+ \equiv 377$, $t_R \equiv 2.61$ min.

주간체 010

3-(4-메틸-1,4-디아제파-1-일)퀴놀린-6-일 트리플론으로 메타술포네이트



² See also the discussion in the previous section, and the discussion of the relationship between the two models in Section 4.

톨루엔 (10 mL) 중 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72.9 mg, 0.080 mmol), 크산트포스 (101 mg, 0.175 mmol), 중간체 B (500 mg, 1.591 mmol), 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) (182 mg, 1.591 mmol) 및 $\text{KO}^\ddagger\text{Bu}$ (357 mg, 3.18 mmol)의 혼합물을 질소로 15분 동안 베블링하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (320 mg, 수율 58%)을 수득하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 348$, $t_R = 1.75$ min.

[1128] 3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)퀴놀린-6-올 (Q10.ii)

[1129] MeOH (5 ml) 중 Q10.i (310 mg, 0.892 mmol) 및 10% Pd/C (18.99 mg, 0.178 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축 건조시켜 표제 화합물 (220 mg, 수율 96%)을 수득하였다.

[1130] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 258$, $t_R = 0.28$ min.

[1131] 3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q10)

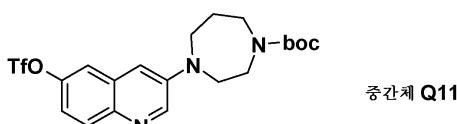
[1132] DCM (3 ml) 중 Q10.ii (220 mg, 0.855 mmol)의 용액에 피리딘 (0.41 ml, 5.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, $(TfO)_2O$ (0.36 ml, 2.138 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 을 첨가하여 켄칭하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (260 mg, 수율 74%)을 수득하였다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (br, 2H) 2.13 (br, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.65 (br, 2H) 2.84 (br, 2H) 3.65 (br, 2H) 3.75 (br, 2H) 7.07 (br, s., 1H)

[1133] 7.51 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.72 (s, 1H), LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 390$, $t_R = 2.69$ min.

[1134] 중간체 Q11

[1135] tert-부틸 4-(6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[1136]

[1137] tert-부틸 4-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (Q11.i)는 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (2.1)를 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1138]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 2.57$ min.

[1139]

tert-부틸 4-(6-히드록시퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (Q11.ii)는 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q11.i로부터 제조하였다.

[1140]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 2.55$ min.

[1141]

tert-부틸 4-(6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (중간체 Q11)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q11.ii로부터 제조하였다.

[1142]

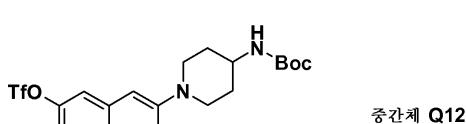
LCMS (방법 O): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 4.34$ min.

[1143]

중간체 Q12

[1144]

3-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)페페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1145]

[1146] tert-부틸 1-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)페페리딘-4-일카르바메이트 (Q12.i)는 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 tert-부틸 1-페페리딘-4-일카르바메이트 (3.1)를 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1147] LCMS (방법 O): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 4.17$ min.

[1148] tert-부틸 1-(6-히드록시퀴놀린-3-일)피페리딘-4-일카르바메이트 (Q12.ii)는 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q12.ii로부터 제조하였다.

[1149] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1.99$ min.

[1150] 3-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q12)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q12.ii로부터 제조하였다.

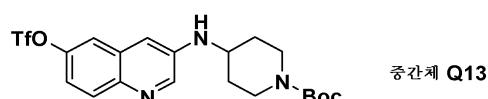
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm

1.48 (s, 9 H) 1.60 - 1.66 (m, 3H) 2.16 (d, 2H) 3.04 (t, 2H) 3.80 (d, 2H) 7.30 - 7.42 (m, 2H)

[1151] 7.58 (s, 1H) 8.10 (d, 1H) 8.84 (s, 1H), LCMS (방법 O): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 4.38$ min.

[1152] 중간체 Q13

[1153] tert-부틸 4-(6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)퀴놀린-3-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트



[1154] tert-부틸 4-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (Q13.i)는 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (4.1)를 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1155] LCMS (방법 P): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 1.88$ min.

[1156] tert-부틸 4-(6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)퀴놀린-3-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (Q13.ii)는 Q13.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q13.ii로부터 제조하였다.

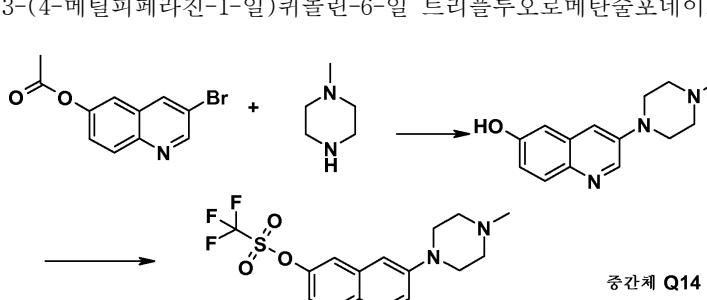
[1157] LCMS (방법 P): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1.36$ min.

[1158] tert-부틸 4-(6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)퀴놀린-3-일아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (중간체 Q13)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q13.ii로부터 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 1.29 - 1.45 (m, 2H) 1.48 (s, 9 H) 2.07 (t, 2H) 3.05 - 3.07 (m, 2H) 3.60 - 3.65 (m, 1H) 4.08 (t, 2H) 7.25 - 7.32 (m, 2H) 7.69 (d, 1H) 7.91 (d, 1H) 8.47 (d, 1H). LCMS (방법 P): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1.78$ min.

[1159] 중간체 Q14

[1160] 3-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트

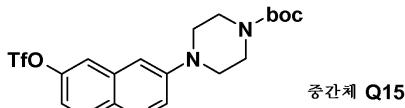


[1161] 중간체 Q14는 중간체 8과 유사한 절차를 이용하여 중간체 A 및 1-메틸-피페라진으로부터 합성하였다.

[1162] LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 376$, $t_R = 1.90$ min.

[1163] 중간체 Q15

[1167] tert-부틸 4-(6-(트리플루오로메틸су포닐옥시)퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1168]

[1169] tert-부틸 4-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (Q15.i)는 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 tert-부틸 4-피페라진-1-카르복실레이트 (6.1)를 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1170]

LCMS (방법 P): $[M+H]^+ = 420$, $t_R = 1.88$ min.

[1171]

tert-부틸 4-(6-히드록시퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (Q15.ii)는 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q15.i로부터 제조하였다.

[1172]

LCMS (방법 P): $[M+H]^+ = 330$, $t_R = 1.57$ min.

[1173]

tert-부틸 4-(6-(트리플루오로메틸су포닐옥시)퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 Q15)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q15.ii로부터 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1.47 (s, 9 H) 3.31 - 3.39 (m, 4H) 3.66 (br, 4H) 7.48 (d, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.90 (s, 1H). LCMS

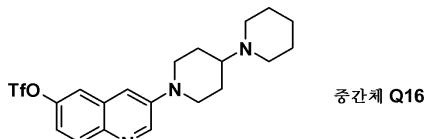
[1174]

(방법 P): $[M+H]^+ = 462$, $t_R = 1.82$ min.

[1175]

중간체 Q16

[1176] 3-(1,4'-비)피페리딘-1'-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄су포네이트



[1177]

[1178] 3-(1,4'-비)피페리딘-1'-일)-6-(벤질옥시)퀴놀린 (Q16.i)은 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 1,4'-비)피페리딘 (7.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1179]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 402$, $t_R = 1.83$ min.

[1180]

3-(1,4'-비)피페리딘-1'-일)퀴놀린-6-올 (Q16.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q16.i로부터 제조하였다.

[1181]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 312$, $t_R = 0.89$ min.

[1182]

3-(1,4'-비)피페리딘-1'-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄су포네이트 (중간체 Q16)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q16.ii로부터 제조하였다.

[1183]

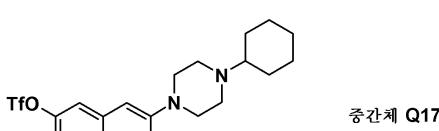
LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 1.94$ min.

[1184]

중간체 Q17

[1185]

3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄су포네이트



[1186]

[1187] 6-(벤질옥시)-3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)퀴놀린 (Q17.i)은 Q10.i에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여,

1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 1-시클로헥실피페라진 (8.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1188] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 402$, $t_R = 1.94$ min.

[1189] 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)퀴놀린-6-올 (Q17.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q17.ii로부터 제조하였다.

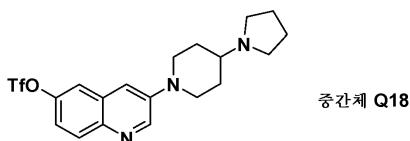
[1190] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 312$, $t_R = 1.25$ min.

[1191] 3-(4-시클로헥실피페라진-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q17)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q17.ii로부터 제조하였다.

[1192] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 1.97$ min.

[1193] 중간체 Q18

[1194] 3-(4-(파롤리딘-1-일)파페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1195]

[1196] 6-(벤질옥시)-3-(4-(파롤리딘-1-일)파페리딘-1-일)퀴놀린 (Q18.i)은 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 4-(파롤리딘-1-일)파페리딘 (9.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1197] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 388$, $t_R = 1.86$ min.

[1198] 3-(4-(파롤리딘-1-일)파페리딘-1-일)퀴놀린-6-올 (Q18.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q18.ii로부터 제조하였다.

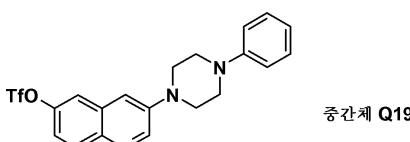
[1199] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 298$, $t_R = 0.37$ min.

[1200] 3-(4-(파롤리딘-1-일)파페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q18)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q18.ii로부터 제조하였다.

[1201] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 430$, $t_R = 1.83$ min.

[1202] 중간체 Q19

[1203] 3-(4-페닐파페라진-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1204]

[1205] 6-(벤질옥시)-3-(4-페닐파페라진-1-일)퀴놀린 (Q19.i)은 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 1-페닐-파페라진 (10.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1206]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 396$, $t_R = 2.88$ min.

[1207]

3-(4-페닐파페라진-1-일)퀴놀린-6-올 (Q19.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q19.ii로부터 제조하였다.

[1208]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 306$, $t_R = 2.09$ min.

[1209]

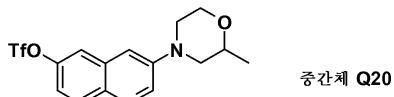
3-(4-페닐파페라진-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q19)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것

과 동일한 절차를 이용하여 Q19.ii로부터 제조하였다.

[1210] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 438$, $t_R = 2.90$ min.

[1211] 중간체 Q20

[1212] 3-(2-메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1213]

[1214] 4-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)-2-메틸모르폴린 (Q20.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 2-메틸모르폴린 (11.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1215] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 335$, $t_R = 2.59$ min.

[1216] 3-(2-메틸모르폴리노)퀴놀린-6-올 (Q20.iii)은 Q20.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q20.ii로부터 제조하였다.

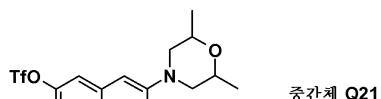
[1217] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 1.51$ min.

[1218] 3-(2-메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q20)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q20.iii로부터 제조하였다.

[1219] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 377$, $t_R = 2.65$ min.

[1220] 중간체 Q21

[1221] 3-(2,6-디메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1222]

[1223] 4-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸모르폴린 (Q21.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 2,6-디메틸모르폴린 (12.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1224] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 349$, $t_R = 2.68$ min.

[1225] 3-(2,6-디메틸모르폴리노)퀴놀린-6-올 (Q21.iii)은 Q10.iii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q21.ii로부터 제조하였다.

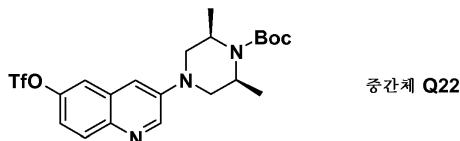
[1226] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 259$, $t_R = 1.40$ min.

[1227] 3-(2,6-디메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q21)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q21.iii로부터 제조하였다.

[1228] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 391$, $t_R = 2.72$ min.

[1229] 중간체 Q22

[1230] (2S,6R)-tert-부틸 2,6-디메틸-4-(6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1231]

[1232] tert-부틸 4-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (Q22.i)는 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 (2S,6R)-tert-부틸 2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (13.1)를 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1233]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 448, t_R = 2.96 min.

[1234]

tert-부틸 4-(6-히드록시퀴놀린-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (Q22.ii)는 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q22.i로부터 제조하였다.

[1235]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 358, t_R = 1.27 min.

[1236]

(2S,6R)-tert-부틸 2,6-디메틸-4-(6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 Q22)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q22.ii로부터 제조하였다.

[1237]

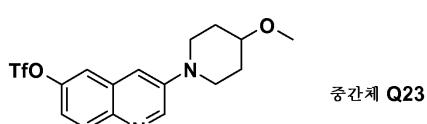
LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 490, t_R = 2.96 min.

[1238]

중간체 Q23

[1239]

3-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1240]

[1241] 6-(벤질옥시)-3-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴놀린 (Q23.i)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 4-메톡시피페리딘 (14.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1242]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 349, t_R = 2.54 min.

[1243]

3-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴놀린-6-올 (Q23.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q23.i로부터 제조하였다.

[1244]

LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 259, t_R = 1.58 min.

[1245]

3-(4-메톡시피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q23)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q23.ii로부터 제조하였다.

[1246]

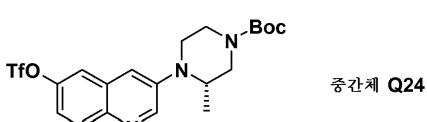
LCMS (방법 N): $[M+H]^+$ = 391, t_R = 2.66 min.

[1247]

중간체 Q24

[1248]

(S)-tert-부틸 3-메틸-4-(6-(트리플루오로메틸술포닐옥시)퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1249]

[1250] (S)-tert-부틸 4-(6-(벤질옥시)퀴놀린-3-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (Q24.i)는 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 (S)-tert-부틸 3-메틸피페라진-1-카르

복실레이트 (15.1)를 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1251] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 2.81$ min.

[1252] (S)-tert-부틸 4-(6-히드록시퀴놀린-3-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (Q24.ii)는 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q24.ii로부터 제조하였다.

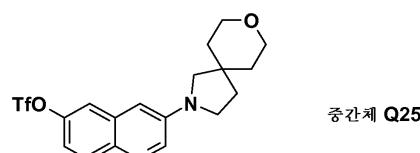
[1253] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1.28$ min.

[1254] (S)-tert-부틸 3-메틸-4-(6-(트리플루오로메틸솔포닐옥시)퀴놀린-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (중간체 Q24)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q24.ii로부터 제조하였다.

[1255] LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 2.79$ min.

[1256] 중간체 Q25

[1257] 트리플루오로-메탄술폰산 3-(8-옥사-2-아자-스피로[4.5]데스-2-일)-퀴놀린-6-일 에스테르



[1258]

[1259] 6-벤질옥시-3-(8-옥사-2-아자-스피로[4.5]데스-2-일)-퀴놀린 (Q25.i)은 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 8-옥사-2-아자-스피로[4.5]데칸 (16.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1260] LCMS (방법 A): $[M+H]^+ = 375$, $t_R = 2.47$ min.

[1261] 3-(8-옥사-2-아자-스피로[4.5]데스-2-일)-퀴놀린-6-올 (Q25.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q25.ii로부터 제조하였다.

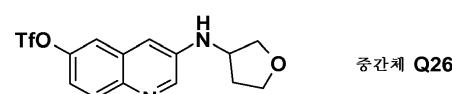
[1262] LCMS (방법 A): $[M+H]^+ = 285$, $t_R = 4.90$ min.

[1263] 트리플루오로-메탄술폰산 3-(8-옥사-2-아자-스피로[4.5]데스-2-일)-퀴놀린-6-일 에스테르 (중간체 Q25)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q25.ii로부터 제조하였다.

[1264] LCMS (방법 A): $[M+H]^+ = 417$, $t_R = 2.73$ min.

[1265] 중간체 Q26

[1266] 트리플루오로-메탄술폰산 3-(테트라하이드로-푸란-3-일아미노)-퀴놀린-6-일 에스테르



[1267]

[1268] (6-벤질옥시-퀴놀린-3-일)-(테트라하이드로-푸란-3-일)-아민 (Q26.i)은 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 3-아미노-테트라하이드로-푸란 (17.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

[1269] LCMS (방법 A): $[M+H]^+ = 321$, $t_R = 2.38$ min.

[1270] 3-(테트라하이드로-푸란-3-일아미노)-퀴놀린-6-올 (Q26.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q26.ii로부터 제조하였다.

[1271] LCMS (방법 A): $[M+H]^+ = 231$, $t_R = 1.58$ min.

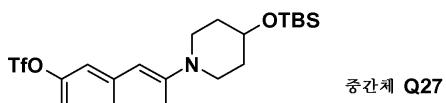
[1272] 트리플루오로-메탄술폰산 3-(테트라하이드로-푸란-3-일아미노)-퀴놀린-6-일 에스테르 (중간체 Q26)는 중간체 Q10

에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q26.ii로부터 제조하였다.

LCMS (방법 A): $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2.54$ min.

중간체 027

3-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



6-(벤질옥시)-3-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페페리딘-1-일)퀴놀린 (Q27.i)은 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여, 1-메틸-1,4-디아제판 (1.1) 대신에 등량의 1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페페리딘 (18.1)을 사용함으로써 중간체 B로부터 제조하였다.

LCMS (방법 M): $[M+H]^+ = 449$, $t_R = 2.46 \text{ min}$.

3-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-올 (Q27.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q27.ii로부터 제조하였다.

LCMS (방법 N): $[M+H]^+ = 359$, $t_R = 2.81$ min.

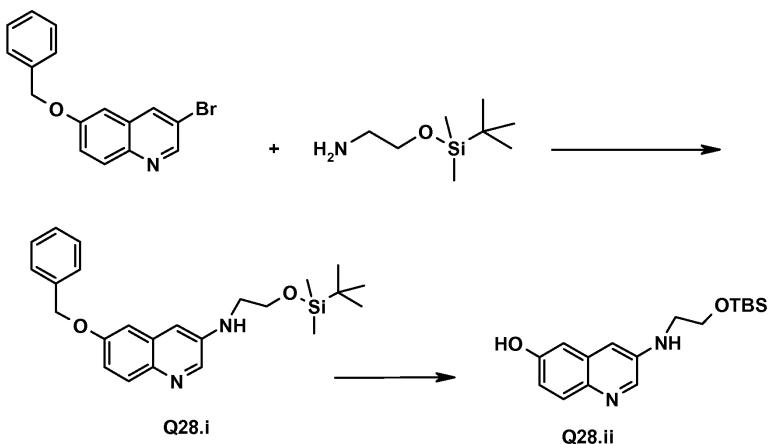
3-((4-(tert-부틸디메틸실릴)옥시)페페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q27)는 중간체 010에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q27 ii로부터 제조하였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

8.68 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.91~3.98 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

중간체 028

3-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸아미노)퀴놀린-6-일트리플루오로메탄술포네이트



6-(베질옥시)-N-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)퀴놀린-3-아미 (028.j)

톨루에 (90 ml) 중 중간체 B (4.0 g, 12.73 mmol)의 혼탁액에 N_2 분위기 하에 2-(tert-부틸-디메틸-실라닐)옥

시)-에틸아민 (6.70 g, 38.2 mmol), KO^tBu (0.714 g, 6.37 mmol), 크산트포스 (1.473 g, 2.55 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.291 g, 0.318 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 EtOAc 200 ml 중에 용해시키고, 물 (30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (3.6 g, 40.1% 수율)로서 수득하였다.

[1288] LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 409$, $t_R = 3.21$ min.

[1289] 3-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸아미노)퀴놀린-6-올 (Q28.ii)

[1290] MeOH (200 ml) 중 Q28.i (4.0 g, 9.79 mmol)의 용액에, 탄소 상 10% 팔라듐 (1.042 g, 0.979 mmol)을 첨가하였다. H_2 분위기 하에 25°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 연황색 오일 (2.5 g, 39.3% 수율)로서 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1291] LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 319$, $t_R = 2.42$ min.

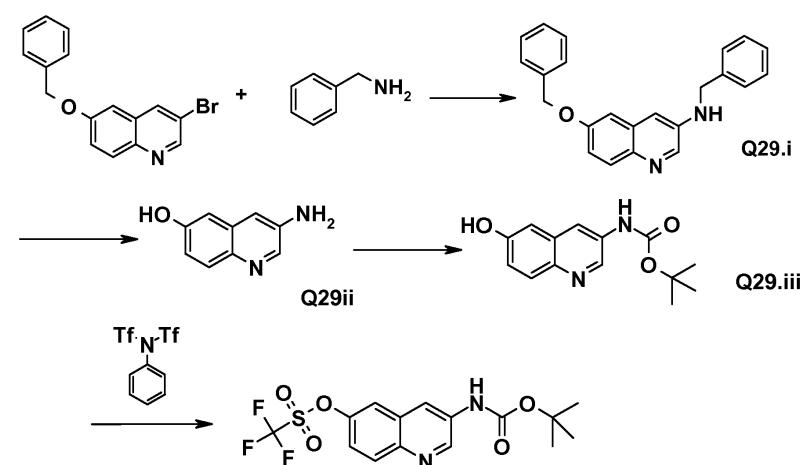
[1292] 3-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸아미노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q28)

[1293] DCM (200 ml) 중 Q28.ii (2.3 g, 7.22 mmol)의 용액에 피리딘 (1.168 ml, 14.44 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (3.06 g, 10.83 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (50 ml) 중에 용해시키고, 물 (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (1.5 g, 17.06% 수율)로서 수득하였다.

[1294] LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 450$, $t_R = 3.33$ min.

[1295] 중간체 Q29

[1296] 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1297] N-벤질-6-(벤질옥시)퀴놀린-3-아민 (Q29.i)

[1298] 중간체 B (4.0 g, 12.73 mmol), 벤질아민 (4.09 g, 38.2 mmol), 크산트포스 (1.473 g, 2.55 mmol), KO^tBu (2.86 g, 25.5 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (1.166 g, 1.273 mmol)을 톨루엔 (90 ml) 중에 혼탁시켰다. 혼합물을 N_2 로 10분 동안 베블링하고, 100°C에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 100 ml 중에 용해시키고, 물 (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건

조사하고, 농축시켜 조 목적 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (4.0 g, 72.0% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 341$, $t_R = 2.76$ min.

3-아미노퀴놀린-6-올 (Q29.ii)은 MeOH (10 mL) 중 Q29.i (1.0 g, 2.94 mmol)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐 (0.313 g, 0.294 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 H₂ 분위기 (1 atm) 하에 60°C에서 8시간 동안 교반함으로써 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 갑압 하에 농축시켜 표제 화합물을 연황색 고체 (0.5 g, 80% 수율)로서 수득하였다. 조 생성물을 추가 경제 없이 사용하였다.

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 161$, $t_R = 0.31$ min.

tert-부틸 6-히드록시퀴놀린-3-일카르바메이트 (029.iji)

THF (10 mL) 중 Q29.ii (0.5 g, 3.12 mmol)의 용액에 (Boc)₂O (1.450 mL, 6.24 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 후속적으로 1% HCl 용액 (10 mL), 물 (10 mL), 포화 60% NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.5 g, 61.5% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 261$, $t_R = 2.17 \text{ min.}$

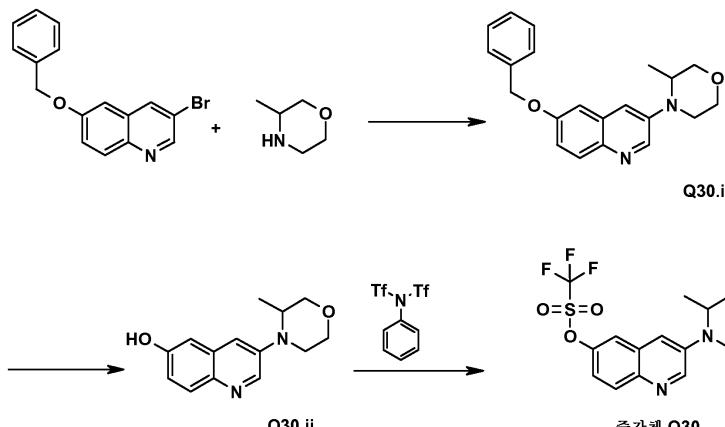
3-(tert-부틸시카르보닐아미노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 029)

THF (10 ml) 중 Q29.iii (0.3 g, 1.153 mmol)의 용액에 NaH (60%, 0.055 g, 2.305 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 이어서 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)-메탄술폰아미드 (0.494 g, 1.383 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 1 ml로 켄칭하고, DCM (10 ml x 4)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 10 ml 및 염수 10 ml로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 농축시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 젤 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 40/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (0.3 g, 66.3% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 393$, $t_R = 2.79$ min.

중간체 030

3-(3-메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



4. (6. (별과 8. 1) 캐노피 2. 91) 2. 레토모크풀과 (020. 1)

장면 3 (20-1) 쟁쟁한 팀 B (1-0-3-18-1-1) vs 대체학교 풋볼 C (0-0CC-0-55-1-1) B1(11-1) (0-201

0.318 mmol), 크산트포스 (0.368 g, 0.637 mmol) 및 KO^tBu (0.714 g, 6.37 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 베블링하였다. 반응물을 100°C에서 8시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 50 ml 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (800 mg, 60.9% 수율)로서 수득하였다.

[1314] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 335, t_R = 2.53 min.

[1315] 3-(3-메틸모르폴리노)퀴놀린-6-올 (Q30.ii)

[1316] 메탄올 (200 ml) 중 Q30.i (800 mg, 2.392 mmol)의 용액에 탄소상 10% 팔라듐 (255 mg, 0.239 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 H₂ 분위기 (1 atm) 하에 3시간 동안 교반하였다. Pd/C를 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (600 mg, 73.9% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1317] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 245, t_R = 1.42 min.

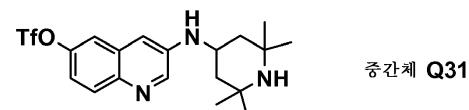
[1318] 3-(3-메틸모르폴리노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q30)

[1319] THF (10 ml) 중 Q30.ii (200 mg, 0.819 mmol)의 용액에 NaH (60%, 65.5 mg, 1.637 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸술포닐)-메탄술폰아미드 (585 mg, 1.637 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (10 ml x4)으로 추출하고, 합한 유기상을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 40/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일 (100 mg, 32.5% 수율)로서 수득하였다.

[1320] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 377, t_R = 2.62 min.

[1321] 중간체 Q31

[1322] 3-(2,2,6,6-테트라메틸페리딘-4-일아미노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



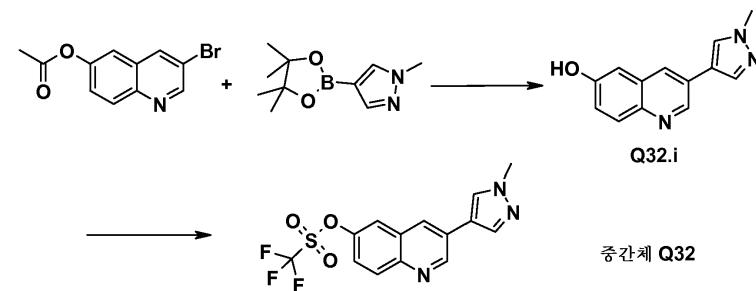
[1323]

[1324] 표제 화합물은 중간체 Q30에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 중간체 B로부터 출발하여 제조하였다.

[1325] LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 432, t_R = 2.03 min.

[1326] 중간체 Q32

[1327] 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1328]

[1329] 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-6-올 (Q32.i)

[1330]

DMF (10 ml) 중 중간체 A (1.8 g, 6.76 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보론-2-일)-1H-피라졸 (1.548 g, 7.44 mmol), Na₂CO₃ (2.151 g, 20.29 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.782 g, 0.676 mmol)의 혼합물을 아

르곤으로 10분 동안 베블링하였다. 이어서, 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (40 ml)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로부터 재결정화하여 표제 화합물을 연한 회색 고체 (1.1 g, 65% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.97 (s, 1H),

8.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.90 (s, 3H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 226, t_R = 1.41 min.

[1331]

[1332] 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q32)

[1333]

Q32.i (0.9 g, 4.00 mmol)을 피리딘 (8 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로메탄술포네이트 (1.353 g, 4.79 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, DCM (20 ml x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로부터 재결정화하여 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400

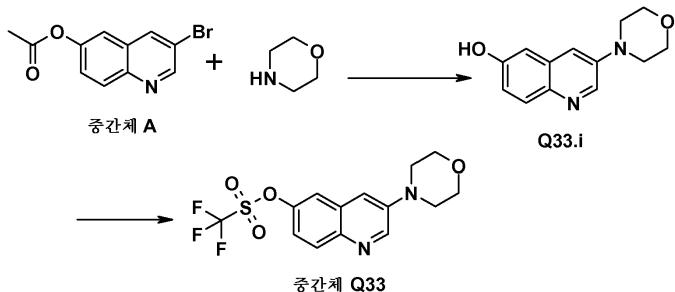
MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10 (t, 2H), 7.76 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 358, t_R = 2.43 min.

[1334]

[1335] 중간체 Q33

[1336]

3-모르폴리노퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



[1337]

[1338] 3-모르폴린-4-일퀴놀린-6-올 (Q33.i)

[1339]

톨루엔 (15 ml) 중 중간체 A (0.8 g, 3.01 mmol), 모르폴린 (1.048 g, 12.03 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.275 g, 0.301 mmol), 크산트포스 (0.305 g, 0.602 mmol) 및 KO^tBu (0.337 g, 3.01 mmol)의 혼합물을 N₂로 15분 동안 베블링한 다음, MW 조사 하에 100°C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하였다. 수성 상을 DCM/IPA (10 ml, v/v= 3/1)로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.31 g, 40.3% 수율)을 수득하였다.

[1340]

LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 231, t_R = 1.1 min.

[1341]

3-모르폴린-4-일퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q33)

[1342]

피리딘 (5 ml) 중 Q33.i (300 mg, 1.303 mmol)의 용액에 0°C에서 Tf₂O (441 mg, 1.563 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 60% NaHCO₃ 수용액으로 켄칭하고, 수성 상을 DCM (20 ml x 3)으로 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체 (0.22 g, 37.3% 수율)로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

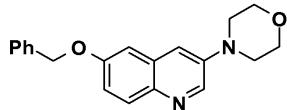
[1343]

LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 363, t_R = 2.49 min.

[1344]

다르게는, 중간체 Q33은 중간체 Q10 및 Q28에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 B로부터 출발하여 6-벤질옥시-3-

모르폴린-4-일-퀴놀 (Q33.ii)을 통해 제조할 수 있다.



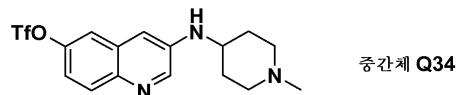
Q33.ii

[1345]

중간체 Q34

[1347]

트리플루오로-메탄술폰산 3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-퀴놀린-6-일 에스테르



중간체 Q34

[1348]

6-벤질옥시-퀴놀린-3-일-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민 (Q34.i)은 Q10.i에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 중간체 B 및 4-아미노-1-메틸피페리딘으로부터 제조하였다.

[1350]

LCMS (방법 O): $[M+H]^+ = 248$, $t_R = 1.38$ min.

[1351]

3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-퀴놀린-6-올 (Q34.ii)은 Q10.ii에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q34.i로부터 제조하였다.

[1352]

LCMS (방법 O): $[M+H]^+ = 258$, $t_R = 0.92$ min.

[1353]

3-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q34)는 중간체 Q10에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 Q34.ii로부터 제조하였다.

LCMS (방법 O): $[M+H]^+ = 390$, t_R

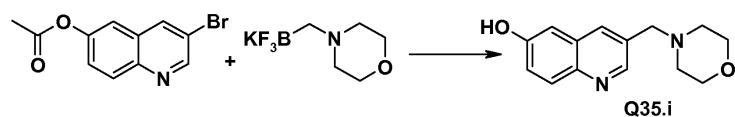
= 1.35 min. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.49 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

[1354]

중간체 Q35

[1356]

3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트



중간체 Q35

[1357]

3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-올 (Q35.i)

[1359]

THF (15 ml) 중 Cs_2CO_3 (4.75 g, 14.49 mmol), 중간체 A (1.285 g, 4.83 mmol) 및 트리플루오로보레이트 염 (1 g, 4.83 mmol)의 혼합물을 N_2 로 10분 동안 베블링하였다. 이어서, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.033 g, 0.145 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 유기 상을 분리하고, 수성 상을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 고체 (440 mg, 33.6% 수율)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1360]

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 0.44$ min.

[1361]

3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 Q35)

[1362]

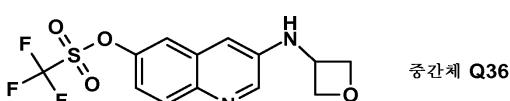
피리딘 (5 ml) 중 3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-올 (400 mg, 1.637 mmol)의 용액에 트리플루오로메탄술폰산 무수

물 (462 mg, 1.637 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 챙ging하였다. 수성 상을 DCM으로 3회 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (110 mg, 16.1% 수율)로서 수득하였다.

LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 377$, $t_R = 1.78 \text{ min.}$

주간체 036

3-(올세탄-3-일아미노)퀴놀린-6-일 트리플루오로메타닐포네이트



표제 화합물은 중간체 Q30에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 중간체 B 및 3-아미노옥세탄으로부터 제조하였다.

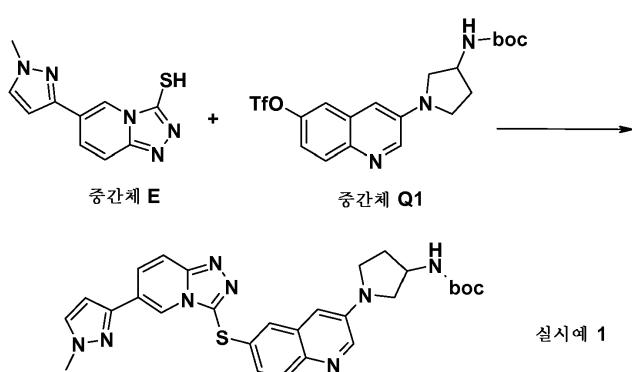
LCMS (반별 B): $[M+H]^+ = 348$, $t_r = 3.50$ min

신간예고

하기 섹션은 실시예의 합성을 상세히 기재한다. 이들 화합물 뿐만 아니라 유사한 방법에 의해 합성된 다른 실시예에 대처 특성화 데이터가 추가 표에 제공되어 있다.

신시예 1 (한선 밤벼 1A)

tert-부틸 1-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페롤리딘-3-일카르바메이트

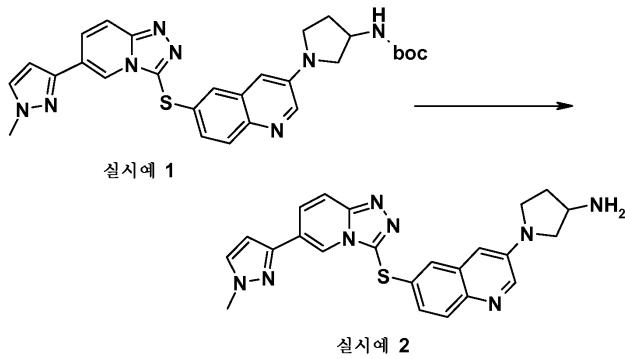


DMF (0.5 mL) 중 중간체 E (10 mg, 0.043 mmol), 중간체 Q1 (20 mg, 0.043 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.94 mg, 2.17 μmol), 크산트포스 (2.51 mg, 4.33 μmol) 및 DIPEA (0.015 mL, 0.087 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 베블링하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (15 mg, 수율 57%)로서 수득하였다. [방법 1A]

실시예 2 (합성 방법 1B)

[1376]

1-(6-(1-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)페롤리딘-3-아민



[1377]

[1378]

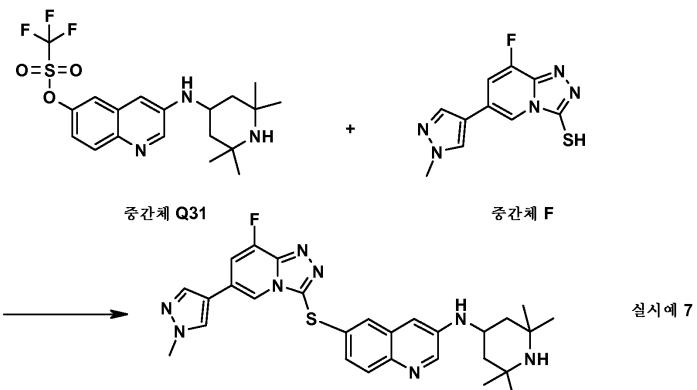
DCM (2.0 mL) 중 실시예 1 (14 mg, 0.026 mmol)의 용액에 빙조 하에 TFA (0.5 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO₃으로 염기성화시켰다. 생성된 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (9 mg, 수율 71%)로서 수득하였다. [방법 1B]

[1379]

실시예 7 (방법 2)

[1380]

6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-N-(2,2,6,6-테트라메틸페페리딘-4-일)퀴놀린-3-아민



[1381]

[1382]

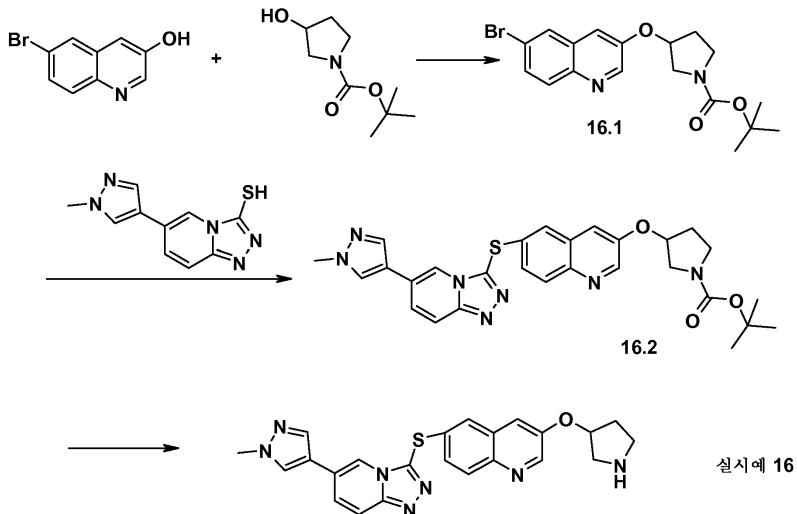
DMF (5 mL) 중 중간체 Q31 (100 mg, 0.232 mmol), 중간체 F (57.8 mg, 0.232 mmol), Pd₂(dba)₃ (21.22 mg, 0.023 mmol), 크산트포스 (26.8 mg, 0.046 mmol) 및 DIPEA (0.081 mL, 0.464 mmol)의 혼합물을 아르곤 기체로 10분 동안 버블링한 다음, 반응 튜브를 밀봉하고, MW 조사 하에 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (60 mg, 48.8% 수율)로서 수득하였다. [방법 2]

[1383]

실시예 16 (참조 화합물)

[1384]

6-[6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일술파닐]-3-(페롤리딘-3-일옥시)-퀴놀린



[1385]

[1386]

tert-부틸 3-(6-브로모퀴놀린-3-일옥시)페롤리딘-1-카르복실레이트 (16.1)

[1387]

THF (10 mL) 중 6-브로모퀴놀린-3-올 (500 mg, 2.232 mmol), tert-부틸 3-히드록시페롤리딘-1-카르복실레이트 (418 mg, 2.232 mmol) 및 트리포스핀 (875 mg, 3.35 mmol)의 용액에 0°C에서 DEAD (0.424 mL, 2.68 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N₂ 하에 50°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 Hex/EA (100% → 95%)로 용리하여 정제함으로써 표제 화합물 (650 mg, 67% 수율)을 갈색 젤로서 수득하였다.

[1388]

3-{6-[6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일술파닐]-3-(페롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (16.2)} (68 mg, 41% 수율)는 실시예 1 (방법 1A)과 동일한 절차를 이용하여 합성하였다.

¹H-NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 544, t_R = 2.20 min.

[1389]

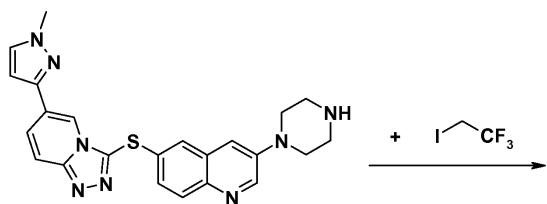
6-[6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일술파닐]-3-(페롤리딘-3-일옥시)-퀴놀린 (실시예 16)은 MeOH (10% HCl 함유) 중 16.2 (40 mg, 0.074 mmol)의 용액을 실온에서 약 2시간 동안 교반함으로써 수득하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용-HPLC에 의해 정제하여 백색 고체 (20 mg, 61% 수율)를 표제 화합물로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.75 (m, 1H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 444, t_R = 1.69 min.

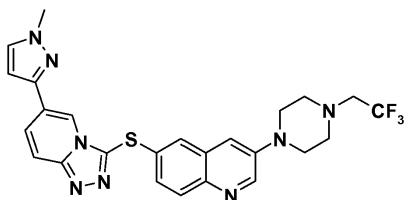
[1390]

실시예 28 (방법 1C)

6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-(2,2,2-트리플루오로에틸)페라진-1-일)퀴놀린



설시예 27



설시예 28

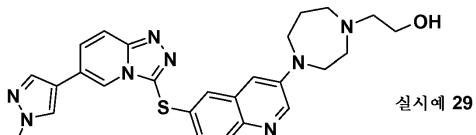
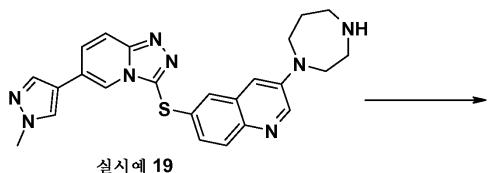
[1394]

[1395] DMF (1 mL) 중 6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(피페라진-1-일)퀴놀린 (설시예 27 - 하기 표 참조) (12 mg, 0.027 mmol), 1,1,1-트리플루오로-2-아이오도에탄 (56.9 mg, 0.271 mmol) 및 DIPEA (17.5 mg, 0.136 mmol)의 혼탁액을 마이크로웨이브 바이알 내에 밀봉하고, 120°C에서 6시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (3 mg, 수율 20%)로서 수득하였다. [방법 1C]

[1396]

설시예 29 (방법 1D)

[1397] 2-(4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-일)에탄올



설시예 29

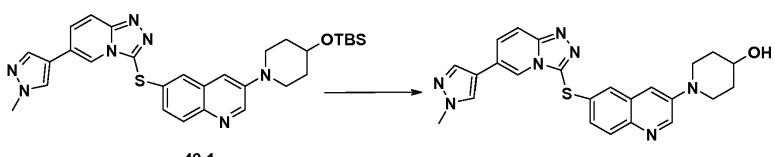
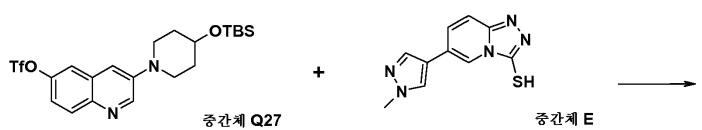
[1398]

[1399] DMF (0.5 mL) 중 3-(1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린 (설시예 19 - 하기 표 참조) (15 mg, 0.033 mmol), 2-브로모에탄올 (12.33 mg, 0.099 mmol) 및 K₂CO₃ (9.08 mg, 0.066 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 정제용-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (6 mg, 수율 36%)을 수득하였다. [방법 1D]

[1400]

설시예 49

[1401] 1-(6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)페페리딘-4-올



[1402]

[1403] 3-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페페리딘-1-일)-6-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-

a] 피리딘-3-일)티오)퀴놀린 (49.1)

- [1404] 표제 화합물은 실시예 1의 합성법에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 중간체 Q27 및 중간체 E로부터 출발하여 제조하였다.

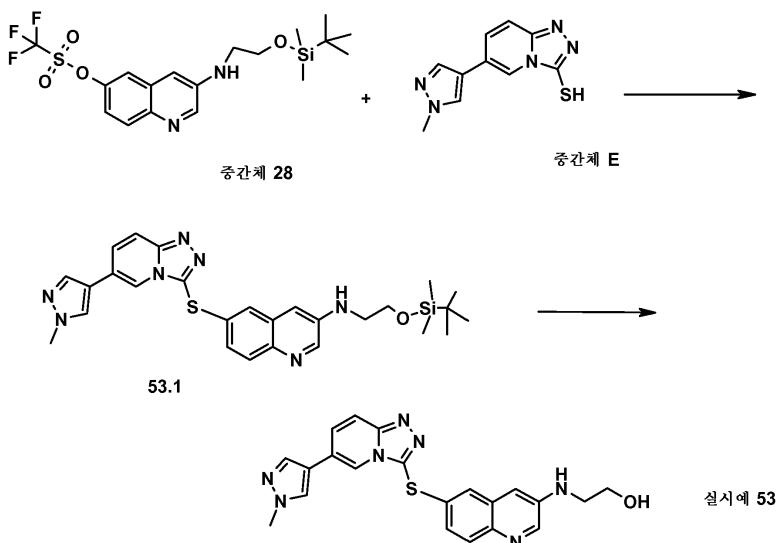
LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 571$, $t_R = 3.20$.

- [1406] 1-(6-((6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)페리딘-4-올 (실시예 49) (방법 1E)

- [1407] MeOH (2 mL) 중 (49.1) (48.5 mg, 0.085 mmol)의 용액에 MeOH 중 HCl 용액 (1M) (5 mL, 5.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 협한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 바이오타지(biotage)를 통해 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 0-10% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 이용하여 정제함으로써 표제 화합물 (38 mg, 0.083 mmol, 98% 수율)을 수득하였다. [방법 1E]

[1408] 실시예 53 (방법 3)

[1409] 2-(6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올



- [1410] N-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 (53.1)

[1411] DMF (10 ml) 중 중간체 Q28 (0.2 g, 0.444 mmol), 중간체 E (0.103 g, 0.444 mmol), 크산트포스 (0.051 g, 0.089 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.041 g, 0.044 mmol) 및 DIPEA (0.155 ml, 0.888 mmol)의 혼합물을 Ar 기체로 10분

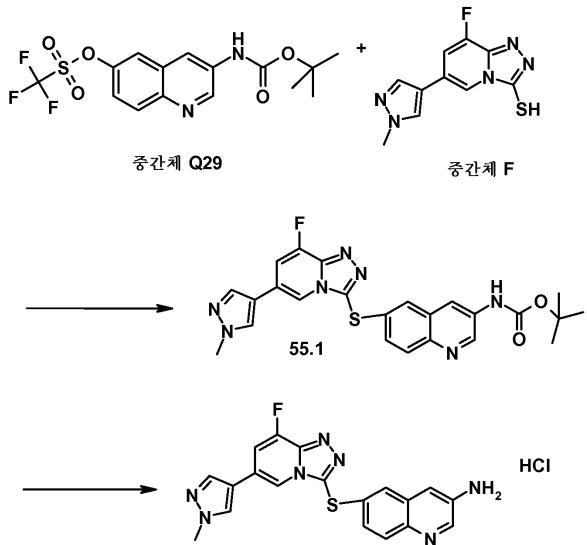
| LCMS (반별 B): $[M+H]^+$ = 532, t_{R} = 2.74 min

- [1414] 2-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올 (실시예 52)

- [1415] THF (10 ml) 중 (53.1) (100 mg, 0.188 mmol)의 용액에 TBAF (98 mg, 0.376 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM 30 ml 중에 용해시키고, 물 (10 ml x 3) 및 염수 (10 ml)로 연속적으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체 (22 mg, 28% 수율)로서 수득하였다. [방법 3]

[1416] 실시예 55 (방법 4)

[1417] 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 히드로클로라이드



[1418]

[1419] tert-부틸 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일카르바메이트 (55.1)

[1420] DMF (10 ml) 중 중간체 Q29 (0.2 g, 0.510 mmol), 중간체 F (0.127 g, 0.510 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.047 g, 0.051 mmol), 크산트포스 (0.059 g, 0.102 mmol) 및 DIPEA (0.178 ml, 1.019 mmol)의 혼합물을 Ar 기체로 10분 동안 베를링하고, 반응 튜브를 밀봉하고, MW 조사 하에 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 40/1)에 의해 정제하여 표제 생성물을 갈색 오일 (0.12 g, 47.9% 수율)로서 수득하였다.

[1421] LCMS (방법 B): $[M+H]^+ = 492$, $t_R = 2.52$ min.

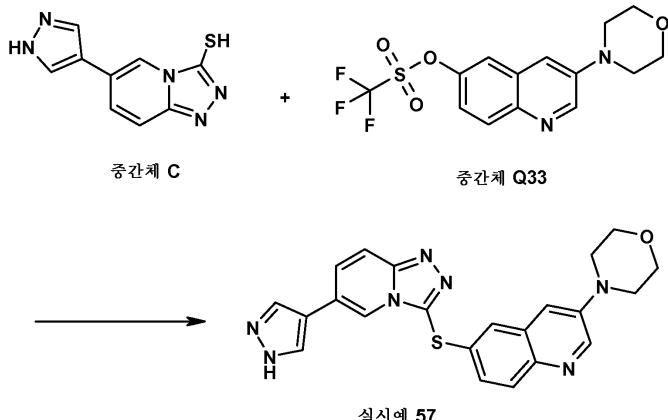
[1422] 6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-아민 히드로클로로아이드 (식신예 55)

[1423] (55.1) (0.12 g, 0.244 mmol)을 HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 20 ml, 0.08 mol) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 생성물을 황색 고체 (60 mg, 62.8% 수율)로서 thu득하였다. [방법 4]

[1424] 식시예 57 (밥벌 5)

[1425]

4-(6-(8-플루오로-6-(1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린

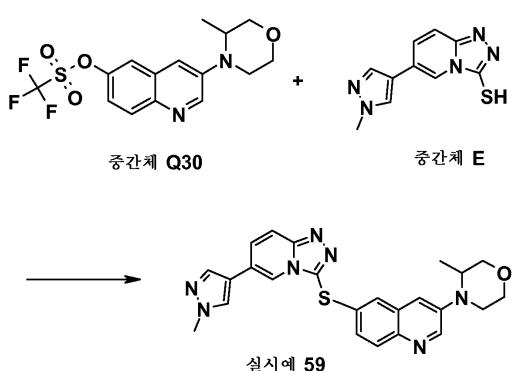


[1426]

[1427] DMF (10 mL) 중 중간체 C (100 mg, 0.460 mmol), 중간체 Q33 (167 mg, 0.460 mmol), 크산트포스 (53.3 mg, 0.092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42.2 mg, 0.046 mmol), DIPEA (0.161 mL, 0.921 mmol)의 혼합물을 아르곤 기체로 10분 동안 베블링한 다음, 반응 튜브를 밀봉하고, MW 조사 하에 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 40/1)에 의해 정제하여 표지 화합물을 황색 고체 (45 mg, 23% 수율)로서 수득하였다. [방법 5]

[1428]

3-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-페리嗦-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리嗦-3-일티오)퀴놀린-3-일)-모르폴린



[1430]

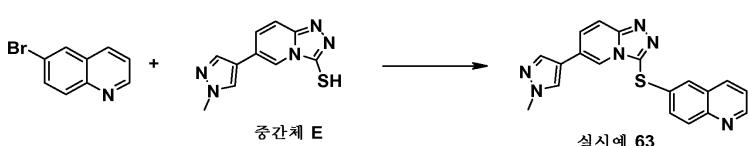
[1431] DMF (5 ml) 중 중간체 Q30 (100 mg, 0.266 mmol), 중간체 E (61.5 mg, 0.266 mmol), 크산트포스 (30.7 mg, 0.053 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24.33 mg, 0.027 mmol) 및 DIPEA (0.093 ml, 0.531 mmol)의 혼합물을 Ar 기체로 10분 동안 베블링한 다음, 반응튜브를 밀봉하고, MW 조사 하에 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 40/1)에 의해 정제한 다음, 정제용-HPLC에 의해 재정제하여 퓨제 화합물을 백색 고체 (40 mg, 32.9% 수율)로서 수득하였다. [방법 6]

[1432]

실시예 63 (참조 실시예)

[1433]

$6 - (6 - (1 - \text{메틸} - 1\text{H} - \text{피라졸} - 4\text{-일})) - [1, 2, 4]\text{트리아졸로}[4, 3-\text{a}]\text{피리딘} - 3\text{-일티} 9\text{)퀴놀린}$



[1434]

[1435] DMF (10 ml) 중 6-브로모퀴놀린 (72.0 mg, 0.346 mmol), 중간체 E (80 mg, 0.346 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31.7 mg, 0.035 mmol), 크산트포스 (40.0 mg, 0.069 mmol) 및 DIPEA (0.242 ml, 1.384 mmol)의 혼합물을 N_2 로 15분 동안 베를링하였다. 반응물을 MW 조사 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 수득한 자료

물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (100% → 90%)로 용리하여 정제함으로써 표제 화합물을 황색 고체 (63 mg, 45.7% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR

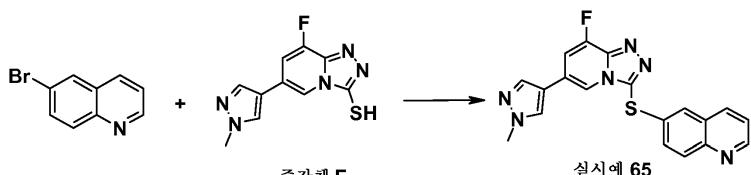
(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.98 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 3.84 (s, 3H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 359, t_R = 2.0 min.

[1436]

실시예 65 (참조 실시예)

[1438]

6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린



[1439]

[1440]

DMF (5 ml) 중 중간체 F (40 mg, 0.160 mmol), 6-브로모퀴놀린 (33.4 mg, 0.160 mmol), 크산트포스 (18.57 mg, 0.032 mmol), Pd₂(dba)₃ (14.69 mg, 0.016 mmol) 및 DIPEA (0.111 ml, 0.642 mmol)의 혼합물을 N₂로 15분 동안 버블링한 다음, MW 조사 하에 120°C로 5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (100% → 90%)로 용리하여 정제함으로써 표제 화합물을 갈색빛 고체 (20 mg, 29.8% 수율)로서 수득하였다.

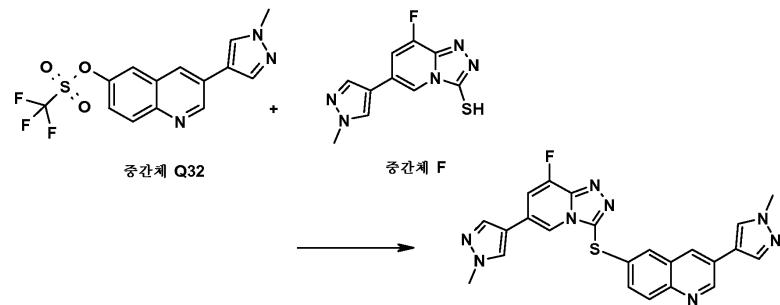
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.84 (s, 3H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 377, t_R = 1.95 min.

[1441]

실시예 66 (참조 실시예)

[1443]

6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)퀴놀린



[1444]

[1445]

DMF (0.5 ml) 중 중간체 F (30 mg, 0.120 mmol), 중간체 Q32 (43.0 mg, 0.120 mmol), Pd₂(dba)₃ (11.01 mg, 0.012 mmol), 크산트포스 (13.93 mg, 0.024 mmol) 및 DIPEA (0.084 ml, 0.481 mmol)의 혼합물을 N₂로 15분 동안 버블링하였다. 혼합물을 105°C에서 MW 조사 하에 5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (100% → 90%)로 용리하여 정제함으로써 표제 화합물을 백색 고체 (20 mg, 32.8% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.14 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.03 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 457, t_R = 2.10 min.

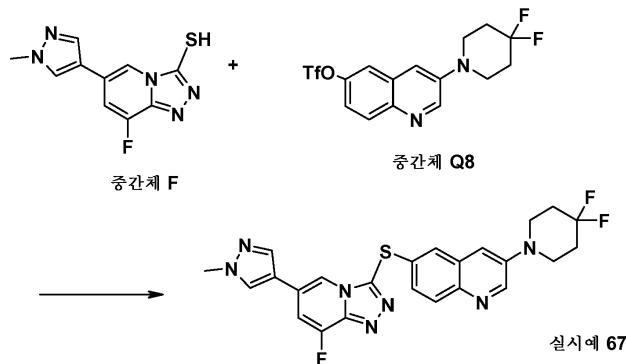
[1446]

실시예 67 (방법 8)

[1448]

3-(4,4-디플루오로-페리딘-1-일)-6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-

3-일술파닐]-퀴놀린



[1449]

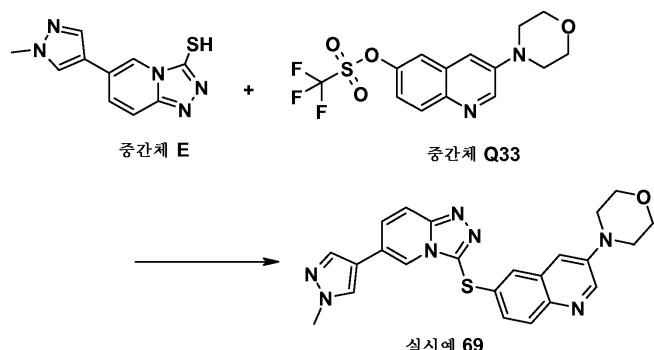
[1450] DMF (3 ml) 중 중간체 F (62.9 mg, 0.252 mmol), 중간체 Q8 (100 mg, 0.252 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23.10 mg, 0.025 mmol), 크산트포스 (29.2 mg, 0.050 mmol) 및 DIPEA (0.132 ml, 0.757 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 버블링하였다. 이어서, 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100°C로 45분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용-HPLC에 의해 정제하여 백색 고체 (35 mg, 28% 수율)를 수득하였다. [방법 8]

[1451]

실시 예 69 (방법 9)

[1452]

4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린



[1453]

[1454]

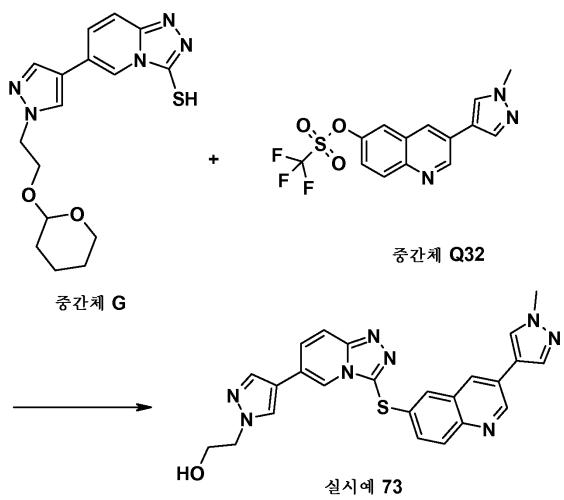
DMF (20 ml) 중 중간체 E (1.27 g, 5.52 mmol), 중간체 Q33 (2 g, 5.52 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (505 mg, 0.55 mmol), 크산트포스 (639 mg, 1.10 mmol) 및 DIPEA (2.41 ml, 13.8 mmol)의 혼합물을 N_2 로 15분 동안 버블링한 다음, 100°C에서 8시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 DCM 중 MeOH (0 → 10%)로 용리하여 정제함으로써 표제 화합물을 황색 고체 (1.35 g, 55% 수율)로서 수득하였다. [방법 9]

[1455]

실시 예 73 (참조 화합물)

[1456]

2-(4-(3-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올



[1457]

표제 화합물은 실시예 2의 합성법에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.50 (d, 1H), 9.20 (s, 1H),

9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.37 (m, 3H), 8.12(m, 5H), 4.34 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.94 (t,

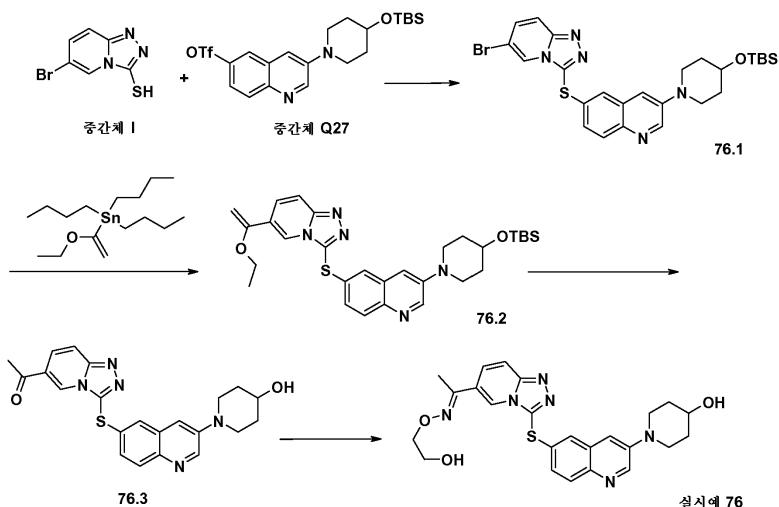
2H). LCMS (방법 B): [M+H]⁺ = 469, t_R = 2.0 min.

[1459]

실시예 76 (반응식 2에 따른 방법 10)

[1460]

1-(3-((3-(4-하드록시페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-에타논 O-(2-하드록시에틸) 옥심



[1462]

6-((6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)-3-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)페리딘-1-일)퀴놀린 (76.1)

[1463]

DMF (8 mL) 중 중간체 I (500 mg, 2.173 mmol) 및 중간체 Q27 (1066 mg, 2.173 mmol)의 용액에 크산트포스 (251 mg, 0.435 mmol), Pd₂(dba)₃ (199 mg, 0.217 mmol) 및 DIEA (1.139 mL, 6.52 mmol)를 첨가하고, 투브를 아르곤 기체로 수 분 동안 베블링하고, 투브를 밀봉하고, 100°C로 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 TLC에 의해 모니터링하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (40:1~20:1)로 용리하여 정제함으로써 목적 생성물 (76.1)을 황색 분말 (438 mg, 수율 33.6%)로서 수득하였다.

¹H-

NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36-7.42(m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 1.88-1.94(m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 0.92(s, 9H), 0.09(s, 6H).

[1465]

- [1466] 3-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-일)-6-((6-(1-에톡시비닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일)티오)퀴놀린 (76.2)

[1467] 1,4-디옥산 (2 mL) 중 (76.1) (100 mg, 0.175 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12.30 mg, 0.018 mmol)의 용액을 아르곤으로 5분 동안 버블링하고, 주석 시약 (95 mg, 0.263 mmol)을 주입에 의해 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 추가로 5분 동안 버블링하고, 투브를 밀봉하고, 120°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 TLC에 의해 모니터링하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (40:1~20:1)로 용리하여 정제함으로써 순수한 목적 생성물 (76.2)을 오렌지색 오일 (90 mg, 수율 90%)로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.88-3.98 (m, 3H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

[1468]

[1469] 1-(3-((3-(4-히드록시피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 (76.3)

[1470] THF (2 mL) 중 (76.2) (90 mg, 0.160 mmol)의 용액에 실온에서 약 2 N HCl (1mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 계속 교반하였다. 반응물을 LCMS 및 TLC에 의해 체크하였다. 반응 용액을 포화 수성 NaHCO_3 을 사용하여 pH가 8~9가 될 때까지 중화시키고, DCM으로 3회 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (40:1~20:1)로 용리하여 정제함으로써 순수한 목적 생성물 (76.3)을 황색 고체 (42 mg, 수율 62.5%)로서 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$
(400MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.98-2.01(m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H). LCMS (방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.1$, $t_{\text{R}} = 2.013 \text{ min.}$

[1471]

[1472] (E)-1-(3-((3-(4-히드록시피페리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 (2-히드록시에틸) 옥심 (실시예 76)

[1473] MeOH (3 mL) 중 (76.3) (30 mg, 0.072 mmol) 및 2-(아미노옥시)에탄올 (6.06 mg, 0.079 mmol)의 용액에 한 방울의 2 N HCl을 첨가하고, 투브를 밀봉하고, 50°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 목적 생성물을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (30:1~20:1)로 용리하여 정제함으로써 순수한 목적 생성물을 황색 고체 (25 mg, 69.4%)로서 수득하였다.

[1474] 실시예 77 (반응식 2에 따른 방법 11)

[1475] (E)-1-(3-((3-모르폴리노퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일)에타논 옥심

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 77.1. It begins with the reaction of intermediate I (3-bromo-2-(tert-butylsilyl)imidazo[1,2-a]pyridine-5-thiol) and intermediate Q33 (2-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-5-thione) in the presence of a base. The product is compound 77.1 (2-(2-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-5-thio)imidazo[1,2-a]pyridine-3-bromide). This intermediate is then reacted with diisobutyltin oxide to form compound 77.2 (2-(2-(2-(diisobutylstannyl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-5-thio)imidazo[1,2-a]pyridine-3-bromide). Finally, compound 77.2 is treated with $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ to yield compound 77.3 (2-(2-(2-(2-hydroxyethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-5-thio)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-hydroxide).

[1477] 4-(6-((6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)모르폴린 (77.1)

[1478] 마이크로웨이브 투브에 중간체 I (127 mg, 0.552 mmol), 중간체 Q33 (200 mg, 0.552 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50.5 mg, 0.055 mmol), 크산트포스 (35.1 mg, 0.061 mmol) 및 DIPEA (143 mg, 1.104 mmol)를 채우고, 이어서 DMF (8 ml)를 첨가하고, 그 후 반응물을 N_2 에 의해 5분 동안 베블링하고, 밀봉하고, 마이크로웨이브에 의해 110°C에서 45분 동안 조사하였다. 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬(CombiFlash), 이스코(ISCO), 용액 MeOH/DCM 0 → 15%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 수율 45.1%)을 수득하였다.

LCMS (방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441.5$, $t_{\text{R}} = 2.34 \text{ min}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.29 (br. s., 4H) 3.92 (br. s., 4H) 7.24 (br. s., 1H) 7.43

(t, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.77 (br. s., 1H)

[1479]

[1480] 4-(6-((6-(1-에톡시비닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)모르풀린 (77.2)

[1481] 1,4-디옥산 (4 ml) 중 (77.1) (110 mg, 0.249 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (17.45 mg, 0.025 mmol)의 용액을 N_2 에 의해 5분 동안 베블링하였다. 트리부틸(1-에톡시비닐)스tan난 (135 mg, 0.373 mmol)을 첨가하였다. 반응 투브를 N_2 에 의해 5분 동안 다시 플러싱하고, 밀봉하였다. 밀봉된 투브를 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1482]

LCMS (방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 433.6$, $t_{\text{R}} = 2.54 \text{ min}$.

[1483] 1-(3-((3-모르폴리노퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 (77.3)

[1484] 조물질 (77.2)을 THF (20 ml) 중에 용해시키고, HCl (2N) 1 ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 에 의해 중화시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (콤비플래쉬-이스코, 용액 DCM/MeOH 20/1 → 8/1, 40분, 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 수율 39.8%, 2 단계에 걸침)을 수득하였다.

LCMS

(방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.6$, $t_{\text{R}} = 2.08 \text{ min}$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.57 (s.,

3H) 3.17 - 3.34 (t, 4H) 3.82 - 4.00 (t, 4H) 7.15 (d, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.88 (s,

2H) 7.93 (d, 1H) 8.76 (d, 1H) 8.78 (s, 1H)

[1485]

[1486] (E)-1-(3-((3-모르폴리노퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심 (실시예 77)

[1487]

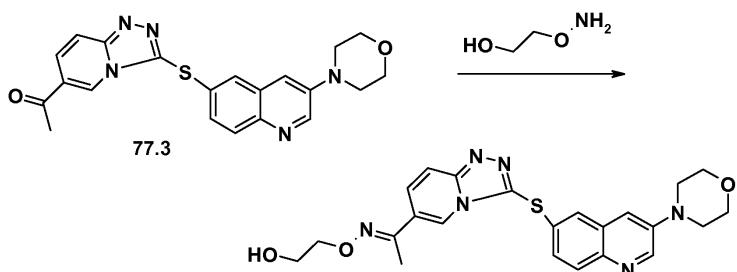
EtOH (5 ml) 중 (77.3) (10 mg, 0.025 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (6.86 mg, 0.099 mmol)의 용액에 HCl (2 N) 0.01 ml를 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 투브 중에서 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, H_2O 중에 다시 용해시키고, 이를 즉시 NaHCO_3 에 의해 pH가 약 9에 도달할 때까지 중화시켰다. 생성된 침전물을 신속하게 여과하였다. 침전물을 DCM/MeOH (10/1) 중에 용해시키고, 물에 의해 다시 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물 (6.8 mg, 수율 60.1%)을 수득하였다.

[1488]

실시예 78 (방법 12)

[1489]

(E)-1-(3-((3-모르폴리노퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-(2-히드록시에틸) 옥심



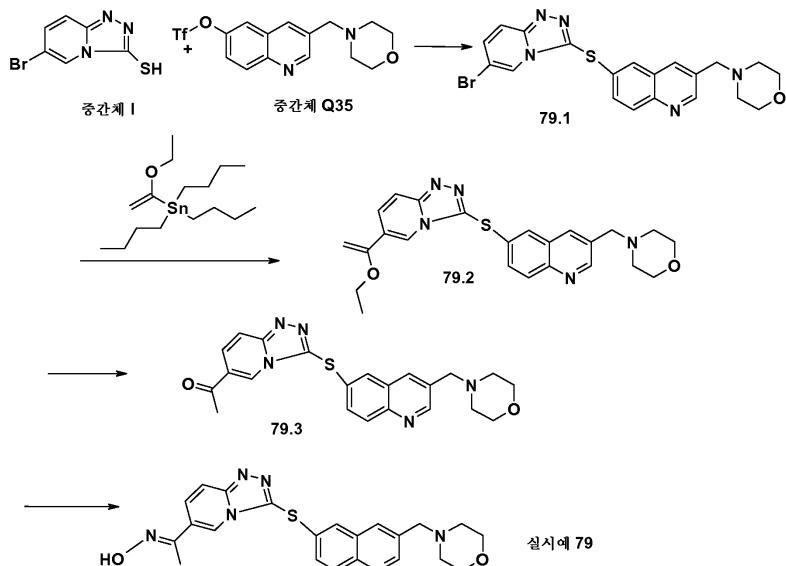
실시예 78

[1490]

[1491] EtOH (5 ml) 중 1-(3-((3-모르폴리노퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 (77.3) (15 mg, 0.037 mmol) 및 2-(아미노옥시)에탄올 (5.7 mg, 0.074 mmol)의 용액에 2 방울의 HCl (2 N)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 투브 중에서 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 H₂O 중에서 연화처리하였다. 생성된 침전물을 신속하게 여과하고, 건조시켜 표제 화합물을 HCl 염 (11.1 mg, 수율 55.8%)으로서 수득하였다.

[1492] 실시예 79 (반응식 2에 따른 방법 13)

[1493] (E)-1-(3-(3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심



[1494]

[1495] 4-((6-((6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)메틸)-모르폴린 (79.1) (방법 13A)

[1496] 마이크로웨이브 투브에 중간체 I (200 mg, 0.869 mmol), 중간체 Q35 (327 mg, 0.869 mmol), Pd₂(dba)₃ (80 mg, 0.087 mmol), 크산트포스 (55.3 mg, 0.096 mmol) 및 DIPEA (225 mg, 1.738 mmol)를 채우고, 이어서 DMF (6 ml)를 첨가하고, 그 후 반응물을 N₂에 의해 5분 동안 베블링하고, 밀봉하고, 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 이스코, 용리액 MeOH/DCM 0 → 15%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (167 mg, 수율 42.1%)을 수득하였다.

[1497]

LCMS (방법 A): [M+H]⁺ = 458.1, t_R = 1.59 min.

[1498] 4-((6-((6-(1-에톡시비닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)메틸)모르폴린 (79.2) (방법 13B)

[1499] 1,4-디옥산 (6 ml) 중 (79.1) (140 mg, 0.307 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (32.3 mg, 0.046 mmol)의 용액을 N₂에 의해 5분 동안 베블링하였다. 트리부틸(1-에톡시비닐)스tan난 (222 mg, 0.614 mmol)을 첨가하였다. 반응 투브를 N₂에 의해 5분 동안 다시 플러싱 (베블링하지 않음)하고, 밀봉하였다. 밀봉된 투브를 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 이스코, 용리액 MeOH/DCM 0 → 15%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (62.8 mg, 수율 45.7%)을 수득하였다.

[1500]

LCMS (방법 A): [M+H]⁺ = 448.1, t_R = 3.09 min.

[1501] 1-(3-((3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 히드로클로라이드 (79.3) (방법 13C)

[1502] (79.2) (62.8 mg, 0.140 mmol)를 THF (10 ml) 중에 용해시키고, HCl (2N) 0.5 ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 침전물이 나타났다. MeOH 5 ml를 첨가하였고, 용액은 투명하게 되었다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었고, 약 20%의 디-메틸 케탈 부산물이 형성된 것으로 보였다. 혼합물을 증발 건조시켰으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1503]

LCMS (방법 A): $[M+H]^+ = 420.0$, $t_R = 2.12$ min.

[1504]

(E)-1-(3-(3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심 (실시예 79) (방법 13D)

[1505]

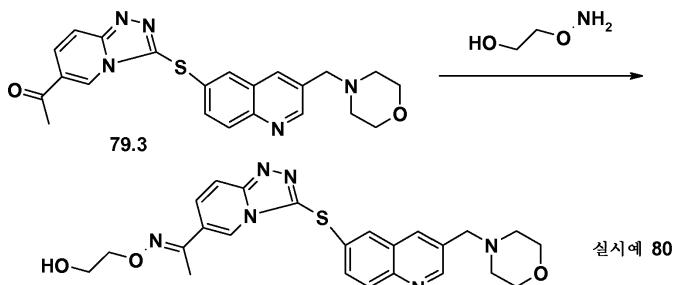
EtOH (5 ml) 중 (79.3) (23 mg, 0.047 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (6.49 mg, 0.093 mmol)의 용액에 2 방울의 HCl (2 N)을 1-ml 시린지에 의해 첨가하여 pH가 약 5에 도달하도록 하고, 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, H_2O 중에 다시 용해시켰으며, 이를 즉시 $NaHCO_3$ 에 의해 pH가 약 9에 도달할 때까지 중화시켰다. 생성된 침전물을 신속하게 여과하였다. 여과물을 DCM/MeOH (10/1, 2x)에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 물에 의해 다시 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 목적 표제 화합물 (16.24 mg, 수율 80%)을 수득하였다.

[1506]

실시예 80 (방법 14)

[1507]

(E)-1-(3-((3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일)티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 O-(2-히드록시에틸) 옥심 (실시예 80)



[1508]

[1509]

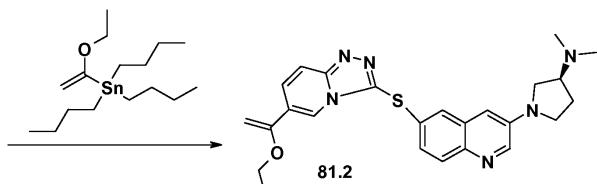
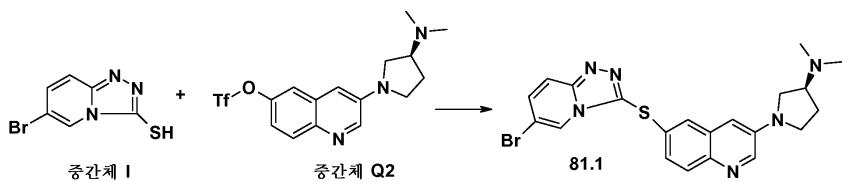
$MeOH$ (5 ml) 중 1-(3-(3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 히드로클로라이드 (79.3) (23 mg, 0.047 mmol) 및 2-(아미노옥시)에탄올 (10.80 mg, 0.140 mmol)의 용액에 2 방울의 HCl (2 N)을 1-ml 시린지에 의해 첨가하여 pH가 약 3에 도달하도록 하고, 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 물 중에 용해시켰다. 용액을 고체 $NaHCO_3$ 을 첨가함으로써 pH가 9에 도달할 때까지 중화시킨 다음, DCM (3x)에 의해 추출하였다. 합한 유기 층을 물에 의해 다시 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 염기 HPLC (구배 용액 A/B 20/80 → 95/5. 이동상 A: NH_4OH/CH_3CN 0.04%; 이동상 B: NH_4OH/H_2O 0.04%)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, BUCHI에 의해 30 mbar 하에 35°C에서 증발시켜 CH_3CN 을 제거하였다. 나머지 용액을 동결건조시켜 표제 화합물 (12.2 mg, 수율 54.2%)을 수득하였다.

[1510]

실시예 81 (반응식 2에 따른 방법 15)

[1511]

(S,E)-1-(3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 O-2-히드록시에틸 옥심 히드로클로라이드



[1512]

[1513] (S)-1-(6-((6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일)티오)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸파롤리딘-3-아민
(81.1)

[1514] 표제 화합물을 79.1에 대해 기재된 것과 동일한 절차 (방법 13A)를 이용하여 제조하였다.

[1515] LCMS (방법 A): $[M+H]^+$ = 469.0, t_R = 1.64 min.

[1516] (S)-1-(6-(6-(1-에톡시비닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸파롤리딘-3-아민 (81.2)

[1517] DMF (10 ml) 중 (81.1) (256.5 mg, 0.546 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (38.4 mg, 0.055 mmol)의 용액을 N_2 에 의해 5분 동안 베블링하였다. 트리부틸(1-에톡시비닐)스tan난 (296 mg, 0.820 mmol)을 첨가하였다. 반응 투브를 N_2 에 의해 5분 동안 다시 풀러싱하고, 밀봉하였다. 밀봉된 투브를 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 이스코, 용리액 MeOH/DCM 0 → 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 수율 13.91%)을 수득하였다.

[1518] LCMS (방법 A): $[M+H]^+$ = 461.2, t_R = 1.96 min.

[1519] (S)-1-(3-(3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 히드로클로라이드 (81.3)

[1520] (81.2) (35 mg, 0.076 mmol)를 THF (5 ml) 중에 용해시키고, HCl (2N) 0.1 ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시켰으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

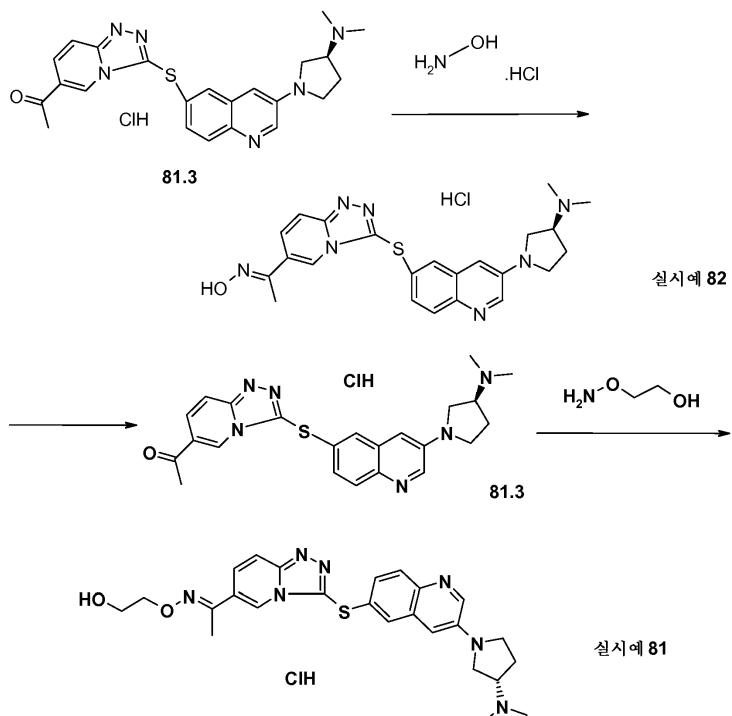
[1521] LCMS (방법 A): $[M+H]^+$ = 433.2, t_R = 1.51 min.

[1522] (S,E)-1-(3-(3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 0-2-히드록시에틸 옥심 히드로클로라이드 (실시예 81)

[1523] MeOH (5 ml) 중 (81.3) (12 mg, 0.026 mmol) 및 2-(아미노옥시)에탄올 (9.86 mg, 0.128 mmol)의 용액에 2 방울의 HCl (2 N)을 1-ml 시린지에 의해 첨가하여 pH가 약 3에 도달하도록 하고, 혼합물을 밀봉된 투브 중에서 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 정제용 산 HPLC (구배 용리액 A/B 20/80 → 95/5. 이동상 A: TFA/CH₃CN 0.05%; 이동상 B: TFA/H₂O 0.05%)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, BUCHI에 의해 30 mbar 하에 35°C에서 증발시켜 CH₃CN을 제거하였다. 나머지 용액을 동결건조시켜 표제 화합물 (11.5 mg, 수율 85%)을 수득하였다.

[1524] 실시예 82 (방법 16)

[1525] (S,E)-1-(3-(3-(3-(디메틸아미노)파롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-6-일)에타논 옥심 히드로클로라이드



[1526]

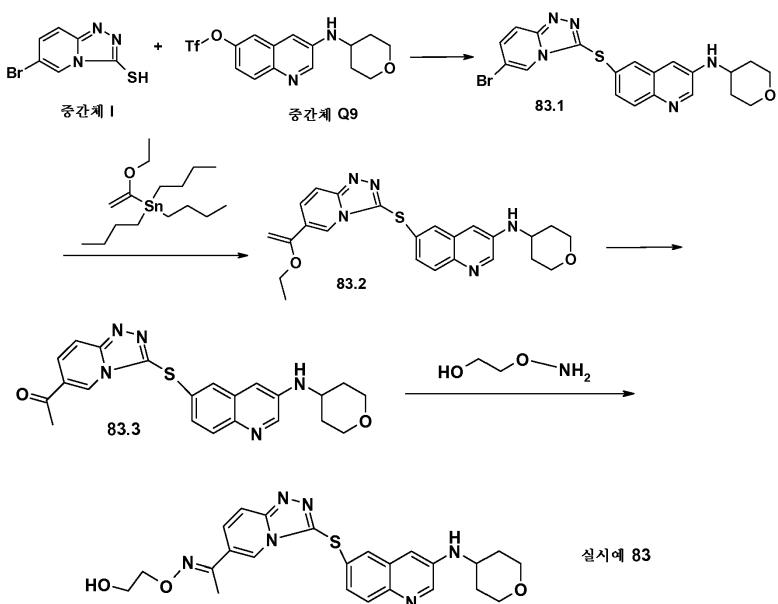
[1527] MeOH (3 ml) 중 (81.3) (12 mg, 0.026 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (7.11 mg, 0.102 mmol)의 용액에 2 방울의 HCl (2N)을 1-ml 시린지에 의해 첨가하여 pH가 약 3에 도달하도록 하고, 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 정제용 산 HPLC (구배 용리액 A/B 20/80 → 95/5. 이동상 A: TFA/CH₃CN 0.05%; 이동상 B: TFA/H₂O 0.05%)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 수집하고, BUCHI에 의해 30 mbar 하에 40°C에서 증발시켜 CH₃CN을 제거하였다. 나머지 용액을 동결건조시켜 표제 화합물 (8.1 mg, 수율 65.4%)을 수득하였다.

[1528]

설시 예 83 (반응식 2에 따른 방법 17)

[1529]

(E)-1-(3-(3-(테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 O-2-히드록시에틸 옥심 히드로클로라이드



[1530]

6-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-N-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)퀴놀린-3-아민 (83.1)

[1532] 마이크로웨이브 튜브에 중간체 I (200 mg, 0.869 mmol), 중간체 Q9 (327 mg, 0.869 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 mg, 0.087 mmol), 크산트포스 (55.3 mg, 0.096 mmol) 및 DIPEA (225 mg, 1.738 mmol)를 채우고, 이어서 DMF (5 mL)를 첨가하고, 그 후 반응물을 N_2 에 의해 5분 동안 버블링하고, 밀봉하고, 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 이스코, 용리액 MeOH/DCM 0 → 15%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (150 mg, 수율 37.8%)을 수득하였다.

[1533] LCMS (방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.0$, $t_{\text{R}} = 2.33 \text{ min}$.

[1534] 7-((6-(1-에톡시비닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일)티오)-N-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)퀴놀린-3-아민 (83.2)

[1535] 표제 화합물은 79.2의 합성법 (방법 13B)에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 제조하였다.

[1536] LCMS (방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.2$, $t_{\text{R}} = 2.55 \text{ min}$.

[1537] 1-(3-(3-(테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-에타논 히드로클로라이드 (83.3)

[1538] 표제 화합물은 81.3의 합성법 (방법 15C)에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 제조하였다.

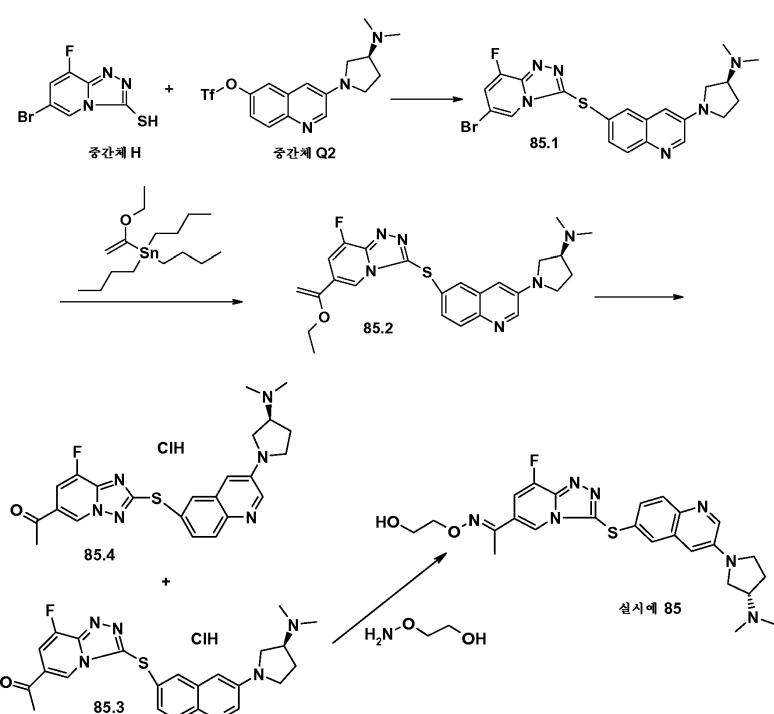
[1539] LCMS (방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.1$, $t_{\text{R}} = 2.10 \text{ min}$.

[1540] (E)-1-(3-(3-(테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)-에타논 0-2-히드록시에틸 옥심 히드로클로라이드 (실시예 83)

[1541] 표제 화합물은 실시예 81의 합성법 (방법 15D)에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 제조하였다.

[1542] 실시예 85 (반응식 2에 따른 방법 18)

[1543] (S,E)-1-{3-[3-(3-디메틸아미노-페롤리딘-1-일)-퀴놀린-6-일티오]-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일}-에타논 0-(2-히드록시-에틸)-옥심 히드로클로라이드



[1544]

[1545] (S)-1-(6-브로모-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸페롤리딘-3-아민 (85.1)

[1546] 마이크로웨이브 튜브에 중간체 H (600 mg, 2.419 mmol), 중간체 Q2 (314 mg, 0.806 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (148 mg,

0.161 mmol), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀) (103 mg, 0.177 mmol) 및 DIPEA (417 mg, 3.23 mmol)를 채우고, 이어서 DMF (20 ml)를 첨가하고, 그 후 반응물을 N₂에 의해 5분 동안 베블링하고, 밀봉하고, 마이크로웨이브에 의해 100°C에서 40분 동안 조사하였다. 이어서, 추가로 0.2 당량의 Pd₂(dba)₃ 및 추가로 0.22 당량의 크산트포스를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브에 의해 100°C에서 추가로 40분 동안 조사한 다음, 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 이스코, 용리액 MeOH/DCM 0 → 10%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (185 mg, 66.4% 순도, 수율 31.3%)을 수득하였다.

[1547] LCMS (방법 A): [M+H]⁺ = 486.8, t_R = 2.30 min.

[1548] (S)-1-(6-(6-(1-에톡시비닐)-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-N,N-디메틸페롤리딘-3-아민 (85.2)

[1549] DMF (10 ml) 중 (85.1) (175 mg, 0.359 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (37.8 mg, 0.054 mmol)의 용액을 N₂에 의해 5분 동안 베블링하였다. 트리부틸(1-에톡시비닐)스tan난 (195 mg, 0.539 mmol)을 첨가하였다. 반응 투브를 N₂에 의해 5분 동안 다시 플러싱하고, 밀봉하였다. 밀봉된 투브를 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 110°C에서 16시간 동안 계속하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 이스코, 용리액 MeOH/DCM 0 → 10%)에 의해 정제하여 목적 생성물 (40 mg, 30% 순도, 수율 6.98%)을 수득하였다.

[1550] LCMS (방법 A): [M+H]⁺ = 479.1, t_R = 1.92 min.

[1551] (S)-1-(3-(3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 히드로클로라이드 (85.3) 및 (S)-1-(2-((3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]페리딘-6-일)에타논 (85.4)

[1552] THF (10 ml) 중 (85.2) (40mg, 0.025 mmol, 30% 순도)의 용액에 2 방울의 HCl (2 N)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (구배 용리액: A/B 20/80 → 95/5, A = CH₃CN (0.05% TFA 함유), B = H₂O (0.05% TFA 함유))에 의해 정제하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 수득하였다.

[1553] (S)-1-(3-(3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 히드로클로라이드 (85.3, 4 mg, 수율 32.8%).

LCMS (방법 A):

[M+H]⁺ = 451.1, t_R = 1.46 min. ¹H NMR (400 MHz, 산화증수소) δ ppm 2.32 -

2.46 (m, 1H) 2.61 (s, 3H) 2.67 (m, 1H) 2.97 (s, 6H) 3.49 - 3.63 (m, 1H) 3.67 - 3.84 (m, 2H) 3.90 - 4.02 (m, 1H) 4.09 - 4.27 (m, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.72 - 7.83 (m, 2H) 7.87 - 7.97 (m, 2H) 8.61 (s, 1H) 8.89 (s, 1H).

[1554] (S)-1-(2-((3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일)티오)-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로-[1,5-a]페리딘-6-일)에타논 (85.4, 4 mg, 수율 32.8%).

LCMS (방법 A): [M+H]⁺ =

451.1, t_R = 1.77 min. ¹H NMR (400 MHz, 산화증수소) δ ppm 2.28 - 2.47 (m, 1H)

2.61 - 2.74 (m, 1H) 2.84 (s, 3H) 2.98 (s, 6H) 3.47 - 3.62 (m, 1H) 3.67 - 3.81 (m, 2H) 3.95 (t, 1H) 4.14 - 4.24 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.76 (br. s., 1H) 7.85 (s, 1H) 7.94 (d, 1H) 8.58 (br. s., 1H) 9.26 (s, 1H).

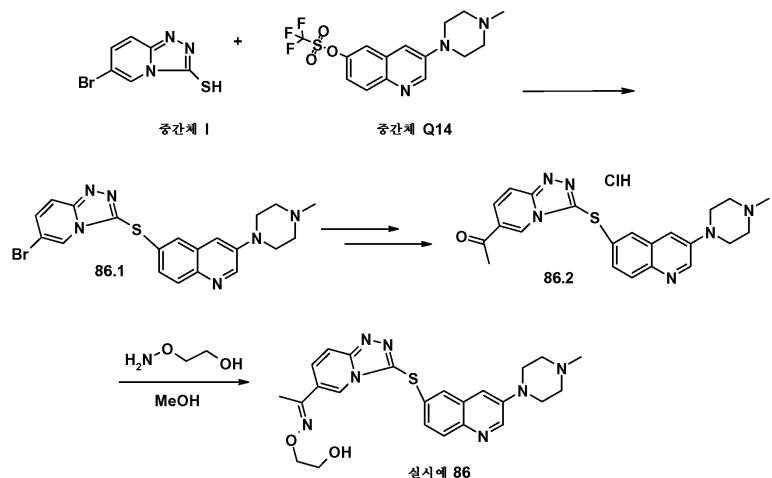
[1555] (S,E)-1-{3-[3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)-퀴놀린-6-일티오]-8-플루오로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일}-에타논 0-(2-히드록시-에틸)-옥심 히드로클로라이드 (실시예 85)

[1556] 표제 화합물은 실시예 81의 합성법 (방법 15D)에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 (85.3)으로부터 제조하였다.

[1557] 실시예 86 (방법 19)

[1558] (E)-1-(3-(3-(4-메틸페페라진-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 0-2-히드록

시에틸 옥심



[1561]

6-(6-브로모-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)-3-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린 (86.1)

[1563]

DMF (6 ml) 중 중간체 I (138 mg, 0.599 mmol), 중간체 Q14 (150 mg, 0.4 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36.6 mg, 0.04 mmol), 크산트포스 (46.2 mg, 0.08 mmol) 및 DIPEA (0.14 ml, 0.799 mmol)의 용액을 N_2 에 의해 10분 동안 버블링한 다음, 오일조에서 100°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.08 g, 44% 수율)을 수득하였다.

[1564]

LCMS (방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455/457$, $t_{\text{R}} = 1.7 \text{ min}$.

1-(3-(3-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 (86.2)

[1566]

디옥산 (6ml) 중 (86.1) (80 mg, 0.176 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12.3 mg, 0.018 mmol)의 용액을 N_2 에 의해 10분 동안 버블링한 다음, 트리부틸(1-에톡시비닐)스tan난 (127 mg, 0.351 mmol)을 첨가하고, 용액을 110°C에서 N_2 하에 3시간 동안 오일조에서 가열하였다. 반응 혼합물을 KF 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조밀질을 MeOH (10ml) 중에 용해시켰다. 수 방울의 3N HCl 용액을 첨가한 다음, 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리액: MeOH/DCM 0-10%)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 (0.16 g, >100%, 약간의 불순물 함유)로서 수득하였다.

[1567]

LCMS (방법 A): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.2$, $t_{\text{R}} = 1.45 \text{ min}$.

(E)-1-(3-(3-(4-메틸피페라진-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 O-2-히드록시에틸 옥심 (실시예 86)

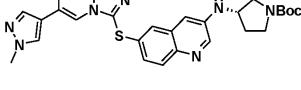
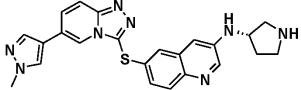
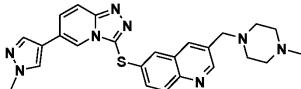
[1569]

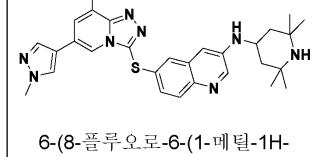
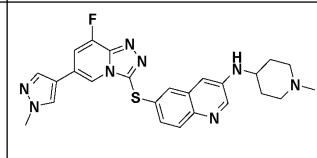
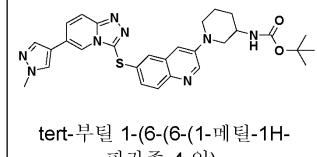
MeOH (10 ml) 중 (86.2) (120 mg, 0.287 mmol) 및 2-(아미노옥시)에탄올 (44.2 mg, 0.573 mmol)의 용액에 수 방울의 HCl (3 N)을 첨가하여 pH가 약 5에 도달하도록 한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 정제용 염기 HPLC (구배 용리액 A/B 20/80 → 95/5. 이동상 A: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 0.05%; 이동상 B: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 0.05%)에 의해 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 수율 15%)을 수득하였다.

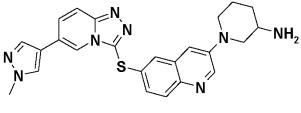
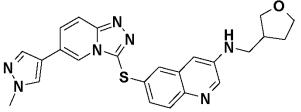
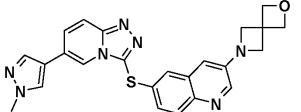
[1570]

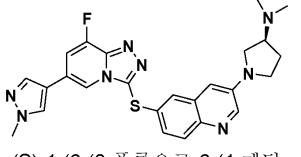
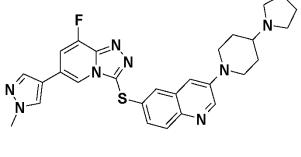
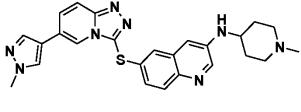
하기 표는 상기 기재된 본 발명의 화합물 및 기재된 방법에 따라 합성된 추가의 화합물의 구조 화학식 및 명칭 및 특성화 데이터를 제공한다.

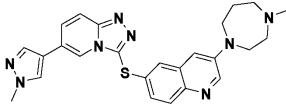
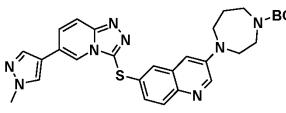
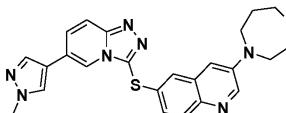
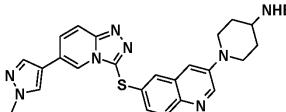
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
1		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 543, t _R = 2.40분. ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.90 (넓음, 1H), 4.38 (넓음, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67~3.63 (m, 1H), 3.53~3.47 (m, 1H), 3.43~3.37 (m, 1H), 3.26~3.24 (m, 1H), 2.35~2.27 (m, 1H), 2.02~2.00 (넓음, 1H), 1.44 (s, 9H).	1A	중간체 E + Q1
2		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 443, t _R = 1.65분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86~7.82 (m, 2H), 7.78~7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (넓음, 1H), 3.59~3.54 (m, 2H), 3.42~3.36 (m, 1H), 3.13~3.10 (m, 1H), 2.26~2.21 (m, 1H), 1.93~1.85 (넓음, 1H).	1B	실시예 1
3		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 471, t _R = 1.63분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78~7.75 (m, 2H), 7.67~7.62 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51~3.47 (m, 1H), 3.43~3.39 (m, 1H), 3.27~3.23 (m, 1H), 3.13~3.08 (m, 1H), 2.86~2.82 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.25~2.20 (m, 1H), 1.90~1.82 (m, 1H).	1A	중간체 E + Q2

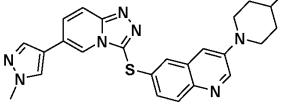
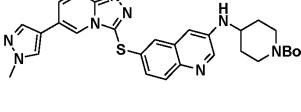
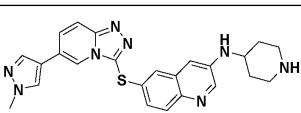
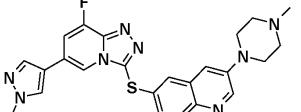
설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출 발 물질
4	 (S)-tert-부틸 3-(6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)파롤리딘-1-카르복실레이트	LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 543, t _R = 2.48분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83~7.80 (m, 2H), 7.74~7.67 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.02 (넓음, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.66~3.62 (m, 1H), 3.48~3.44 (m, 2H), 3.28~3.24 (m, 1H), 2.20~2.19 (m, 1H), 1.92~1.91 (m, 1H), 1.42 (d, 9H).	1A	중간체 E + Q3
5	 (S)-6-(6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-N-(파롤리딘-3-일)퀴놀린-3-아민	LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 443, t _R = 1.64분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82~7.79 (m, 2H), 7.72~7.63 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.21~7.14 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.95 (넓음, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69~3.45 (m, 1H), 3.21~3.17 (m, 1H), 3.14~3.09 (m, 1H), 3.00~2.99 (m, 1H), 2.87~2.84 (m, 1H), 2.23~2.16 (m, 1H), 1.93~1.77 (m, 1H).	1B	설시 예 4
6	 6-(6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)-3-((4-메틸파라졸-1-일)메틸)퀴놀린	LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 471, t _R = 1.59분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83~7.81 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.48 (넓음, 8H), 2.23 (s, 3H).	1A	중간체 E + Q4

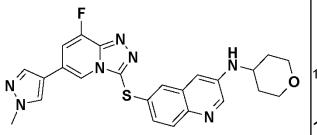
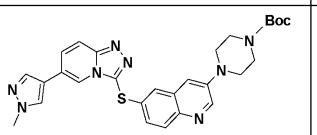
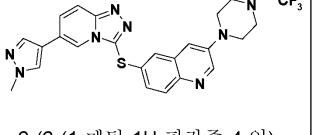
설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출 발 물질
7		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 531, t _R = 1.81분. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.22 (s, 7H), 1.04 (m, 8H).	2	중간체 F + Q31
8		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 489, t _R = 1.85분. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.41 (m, 2H).	2	중간체 F + Q34
9		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 458, t _R = 2.48분. ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90~7.86 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.49~7.46 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.79 (넓음, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (넓음, 1H), 3.52~3.50 (m, 1H), 3.27 (넓음, 1H), 3.13 (넓음, 1H), 3.01~2.97 (m, 1H), 1.89~1.87 (m, 2H), 1.76~1.74 (m, 1H), 1.57~1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).	1A	중간체 E + Q5

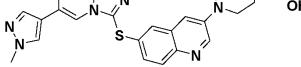
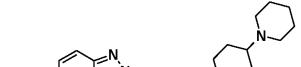
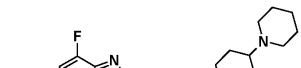
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
10		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 457, t _R = 1.68분. ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87~7.83 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47~7.45 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64~3.61 (m, 1H), 3.50~3.47 (m, 1H), 3.09~3.05 (m, 1H), 2.92~2.86 (m, 1H), 2.76~2.71 (m, 1H), 2.10~1.96 (m, 3H), 1.91~1.86 (m, 1H), 1.73~1.69 (m, 1H), 1.37~1.32 (m, 1H)	1B	실시예 9
11		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 458, t _R = 2.16분. ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81~7.78 (m, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.88~3.81 (m, 5H), 3.74~3.68 (m, 1H), 3.56~3.53 (m, 1H), 3.06 (d, 2H), 2.59~2.54 (m, 1H), 2.12~2.04 (m, 1H), 1.70~1.64 (m, 1H)	1A	중간체 E + Q6
12		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 456, t _R = 2.28분. ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82~7.77 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.90 (s, 3H)	1A	중간체 E + Q7

설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출 발 물 질
13		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 489, t _R = 1.62분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.39 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64~3.53 (m, 2H), 3.41~3.35 (m, 1H), 3.23~3.19 (m, 1H), 2.97~2.93 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.33~2.27 (m, 1H), 1.95~1.90 (m, 1H)	1A	중간체 F + Q2
14		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 529, t _R = 1.67분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41~7.38 (m, 2H), 3.89~3.85 (m, 5H), 2.82 (t, 2H), 2.66 (s, 4H), 2.27 (넓음, 1H), 2.08~2.05 (m, 2H), 1.81 (s, 4H), 1.67~1.62 (m, 2H)	1A	중간체 F + Q18
15		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 471, t _R = 1.68분. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).	2	중간체 E + Q34

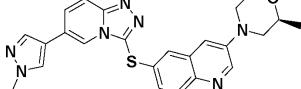
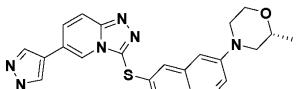
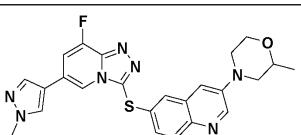
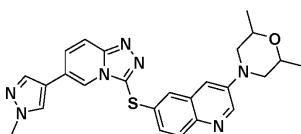
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
17	 3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린	LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 471, t _R = 2.29분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2.00 - 2.06 (m, 2H) 2.35 (s, 3H) 2.53 - 2.63 (m, 2H) 2.75 (m, 2H) 3.51 - 3.59 (m, 2H) 3.61 - 3.70 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 7.15 (s, 1H) 7.25 (d, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.69 - 7.81 (m, 2H) 7.81 - 7.90 (m, 2H) 8.05 (s, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.54 (d, 1H).	1A	중간체 E + Q10
18	 tert-부틸 4-(6-(6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트	LCMS (방법 O): [M+H] ⁺ = 557, t _R = 3.69분. ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 0.94 (s, 5H) 1.15 (s, 4H) 1.83 - 1.98 (m, 2H) 3.36 (m, 2H) 3.58 - 3.72 (m, 4H) 3.72 - 3.82 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 7.22 (s, 1H) 7.25 - 7.36 (m, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.70 - 7.83 (m, 2H) 7.83 - 7.92 (m, 2H) 8.07 (s, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.57 (s, 1H).	1A	중간체 E + Q11
19	 3-(1,4-디아제판-1-일)-6-(6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린	LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 457, t _R = 1.64분. ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.85 - 1.99 (m, 2H) 2.80 (t, 2H) 3.05 (t, 2H) 3.60 (t, 2H) 3.65 (t, 2H) 3.93 (s, 3H) 6.84 - 6.92 (m, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.85 (d, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.58 (d, 1H).	1B	실시예 18
20	 tert-부틸 1-(6-(6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]파리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)파페리딘-4-일카르바메이트	LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 557, t _R = 2.47분. ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.47 (s, 9H) 1.57 - 1.61 (m, 2H) 2.10 (d, 2H) 2.96 (t, 2H) 3.72 (d, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.51 (m, 1) 7.17 (s, 1H) 7.39 (d, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.89 (t, 1H) 8.20 (s, 1H)	1A	중간체 E + Q12

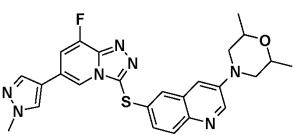
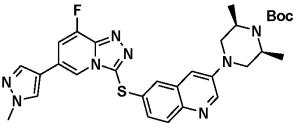
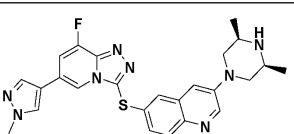
설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출 발 물질
21		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 457, t _R = 1.54 ^분 . ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.73-1.81 (m, 2H) 2.12 (d, 2H) 2.88 (t, 2H) 3.32 - 3.35 (m, 1H) 3.85 (d, 2H) 3.88 (s, 3H) 7.27 - 7.41 (m, 2H) 7.58 (s, 1H) 7.68-7.75 (m, 2H) 7.78-7.82 (m, 2H) 8.01 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.63 (s, 1H)	1B	설시 예 20
22		LCMS (방법 O): [M+H] ⁺ = 557, t _R = 2.52 ^분 . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.33 - 1.45 (m, 2H) 1.48 (s, 9H) 2.06 (d, 2H) 2.98 (t, 2H) 3.47 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 4.00 - 4.17 (m, 2H) 6.83 (s, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.86 (t, 2H) 8.20 (s, 1H) 8.37 (s, 1H)	1A	중간체 E + Q13
23		LCMS (방법 O): [M+H] ⁺ = 457, t _R = 2.33 ^분 . ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.65 - 1.84 (m, 2H) 2.23 (d, 2H) 3.18 (t, 2H) 3.48 (d, 2H) 3.62 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 7.04 (s, 1H) 7.14 (d, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.63 (m, 2H) 7.75 (m, 2H) 7.97 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.36 (br. s., 1H)	1B	설시 예 22
24		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 475, t _R = 1.63 ^분 . ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 2.49 (t, 4H), 2.21 (s, 3H)	2	중간체 F + Q14

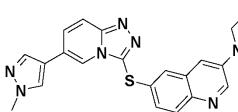
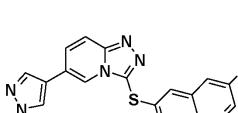
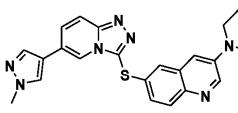
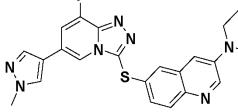
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
25		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 476, t _R = 2.21분. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.46 (s, 1H), 3.39 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)	2	중간체 F + Q9
26		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 543, t _R = 2.51분. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.50 (s, 9H) 3.26 (br, 4H) 3.64 (br, 4H) 3.96 (s, 3H) 7.25 (s, 1H) 7.41 - 7.57 (m, 3H) 7.61 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 8.02 - 8.08 (m., 1H) 8.21 (s, 1H) 8.72 (s, 1H)	1A	중간체 E + Q15
27		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 443, t _R = 1.62분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2.97 - 3.02 (m., 4H) 3.20 - 3.25 (m 4H) 3.87 (s, 3H) 7.22 - 7.34 (m, 2H) 7.56 (s, 1H) 7.67 - 7.71 (m, 2H) 7.73 - 7.85 (m, 2H) 7.99 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.61 (s., 1H)	1B	실시예 26
28		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 525, t _R = 2.42분. ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.72 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89~7.86 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51~7.46 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (t, 4H), 3.06 (q, 2H), 2.88 (t, 4H)	1C	실시예 27

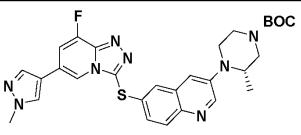
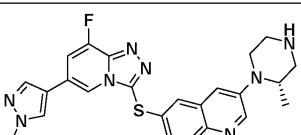
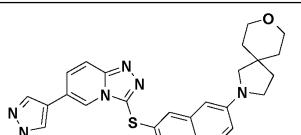
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
29		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 501, t _R = 1.35 ^분 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.88 - 2.03 (m, 2H) 2.62 - 2.67 (m, 4H) 2.83 - 3.03 (m, 2H) 3.47 - 3.70 (m, 6H) 7.12 (d, 1H) 7.23 (d, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.67 - 7.78 (m, 2H) 7.78 - 7.88 (m, 2H) 8.02 (s, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.52 (s, 1H)	1D	실시예 19
30		LCMS (방법 O): [M+H] ⁺ = 525, t _R = 1.00 ^분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.83 - 0.90 (m, 1H) 1.24 - 1.28 (m, 2H) 1.46 - 1.50 (m, 2H) 1.57 - 1.86 (m, 7H) 1.91 - 2.11 (m, 2H) 2.58 - 2.65 (m, 5H) 2.78 - 2.82 (m, 2H) 3.74 - 3.88 (m, 2H) 3.93 (s, 3H) 7.10 (s, 1H) 7.30 - 7.41 (m, 1H) 7.45 - 7.47 (m, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.83 - 7.87 (m, 2H) 8.19 (s, 1H) 8.71 (s, 1H)	1A	중간체 E + Q16
31		LCMS (방법 O): [M+H] ⁺ = 543, t _R = 1.72 ^분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.36 - 1.47 (m, 2H) 1.55 - 1.59 (m, 4H) 1.61 - 1.76 (m, 2H) 1.93 (d, 2H) 2.38 - 2.44 (m, 1H) 2.49 - 2.53 (m, 4H) 2.78 (t, 2H) 3.80 (d, 2H) 3.91 (s, 3H) 7.08 (s, 1H) 7.12 (d, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.60 - 7.64 (m, 2H) 7.81 (d, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.69 (s, 1H), .	1A	중간체 F + Q16

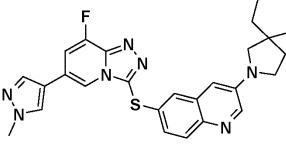
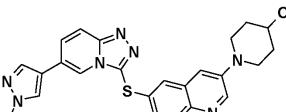
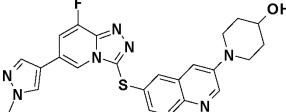
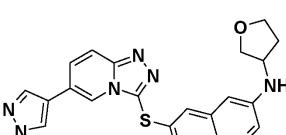
설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
32		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 525, t _R = 1.75분 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.12 - 1.38 (m, 5H) 1.67 (d, 1H) 1.82 (d, 2H) 1.95 (d, 2H) 2.31 - 2.35 (m, 1H) 2.74 - 2.84 (m, 4H) 3.34 - 3.38 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 7.32 - 7.44 (m, 2H) 7.69 (d, 1H) 7.74 - 7.91 (m, 4H) 8.02 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.71 (d, 1H)	1A	중간체 E + Q17
33		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 511, t _R = 1.67분 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.55 - 1.70 (m, 2H) 1.82 - 1.86 (m, 4H) 2.06 (d, 2H) 2.33 (t, 1H) 2.70 - 2.74 (m, 4H) 2.80 (t, 2H) 3.84 (d, 2H) 3.88 (s, 3H) 7.35 - 7.37 (m, 2H) 7.64 (s, 1H) 7.76 - 7.78 (m, 2H) 7.81 - 7.89 (m, 2H) 8.04 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 8.68 (s, 1H)	1A	중간체 E + Q9
34		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 519, t _R = 2.39분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3.35 - 3.46 (m, 8H) 3.94 (s, 3H) 6.89 - 7.01 (m, 3H) 7.18 (d, 1H) 7.26 - 7.33 (m, 2H) 7.39 (dd, 1H) 7.45 - 7.54 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.88 (t, 2H) 8.21 (s, 1H) 8.78 (d, 1H)	1A	중간체 E + Q19
35		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 458, t _R = 2.28분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.22 (d, 3H) 2.51 (t, 1H) 2.85 (td, 1H) 3.46 (t, 2H) 3.67 - 3.81 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 3.98 (dd, 1H) 7.04 (d, 1H) 7.25 - 7.33 (m, 1H) 7.38 - 7.47 (m, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.80 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.65 (d, 1H)	1A	중간체 E + Q20

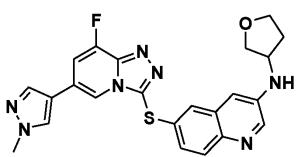
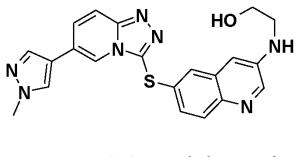
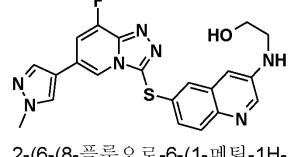
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
35 A	 (S)-2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르폴린	실시예 35의 키랄 분리에 의해 수득함		
35 B	 (R)-2-메틸-4-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린	실시예 35의 키랄 분리에 의해 수득함		
36	 4-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)-2-메틸모르풀린	LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 476, t _R = 2.31분. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.23 (d, 3H) 2.53 (t, 1H) 2.87 (td, 1H) 3.48 (t, 2H) 3.68 - 3.84 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.00 (dd, 1H) 7.07 (d, 1H) 7.12 (d, 1H) 7.30 (dd, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.80 (d, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.66 (d, 1H)	1A	중간체 F + Q20
37	 2,6-디 메틸-4-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일)모르풀린	LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 472, t _R = 2.39분. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.26 - 1.30 (m, 6H) 2.50 (t, 2H) 3.53 (d, 2H) 3.77 - 3.90 (m, 2H) 3.95 (s, 3H) 7.10 (d, 1H) 7.38 (dd, 1H) 7.44 - 7.51 (m, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.86 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.71 (d, 1H)	1A	중간체 E + Q21

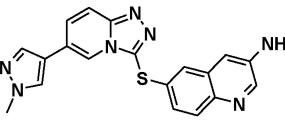
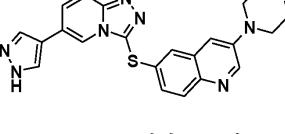
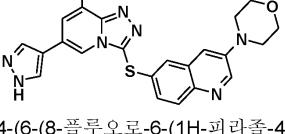
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
38		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 490, t _R = 2.42분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.28 - 1.32 (m, 6H) 2.52 (t, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.85 (br, 2H) 3.95 (s, 3H) 7.04 - 7.22 (m, 2H) 7.40 (d, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.73 (s, 1H)	1A	중간체 F + Q21
39		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 589, t _R = 2.63분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.37 (d, 6H) 1.50 (s, 9H) 3.06 (d, 2H) 3.51 (d, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.31 - 4.35 (m, 2H) 7.19 (d, 1H) 7.25 - 7.29 (m, 3H) 7.56 (d, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 8.70 (d, 1H)	1A	중간체 F + Q22
40		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 489, t _R = 1.71분 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.12 (d, 6H) 2.28 (t, 2H) 2.87 - 2.99 (m, 2H) 3.60 (d, 2H) 3.86 (s, 3H) 7.17 - 7.31 (m, 2H) 7.46 (d, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 8.55 - 8.62 (m, 1H)	1B	실시예 39

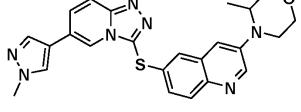
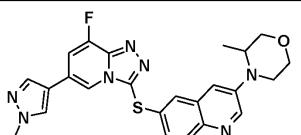
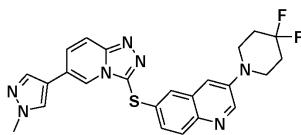
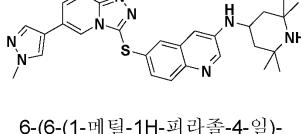
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
41		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 571, t _R = 2.64분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.37 (d, 6H) 1.51 (s, 9H) 3.02 (d, 2H) 3.49 (d, 2H) 3.96 (s, 3H) 4.30 - 4.34 (m, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.40 - 7.56 (m, 3H) 7.60 (s, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.89 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.70 (s, 1H)	1A	중간체 E + Q22
42		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 471, t _R = 1.69분 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.12 (d, 6H) 2.27 (t, 2H) 2.90 - 2.94 (m, 2H) 3.54 - 3.65 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 7.18 - 7.29 (m, 2H) 7.54 (d, 1H) 7.60 - 7.71 (m, 2H) 7.71 - 7.83 (m, 2H) 7.96 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.60 (d, 1H)	1B	실시예 41
43		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 472, t _R = 5.49분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.56 - 1.76 (m, 2H) 1.91 - 1.95 (m., 2H) 2.99 (t, 2H) 3.23 - 3.55 (m, 5H) 3.86 (s, 3H) 7.03 (s, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.33 - 7.47 (m, 2H) 7.60 (br, 2H) 7.74 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.63 (s, 1H)	1A	중간체 E + Q23
44		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 490, t _R = 2.31분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.67 - 1.82 (m, 2H) 1.96 - 2.09 (m, 2H) 2.99 - 3.15 (m, 2H) 3.38 (s, 3H) 3.41 - 3.47 (m, 1H) 3.50 - 3.62 (m, 2H) 3.94 (s, 3H) 7.06 - 7.21 (m, 2H) 7.35 (d, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.85 (d, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.78 (d, 1H)	1A	중간체 F + Q23

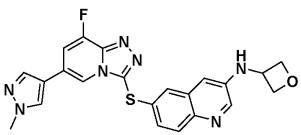
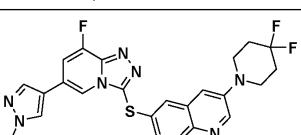
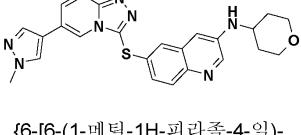
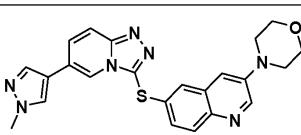
설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
45		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 575, t _R = 2.54분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.07 (d, 3H) 1.50 (s, 9H) 3.19 (d, 2H) 3.28 (br, 2H) 3.95 (s, 3H) 4.01 - 4.10 (m, 1H) 7.10 - 7.20 (m, 2H) 7.41 (dd, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.93 (d, 1H) 8.02 - 8.09 (m, 1H), 8.72 (d, 1H)	1A	중간체 F + Q24
46		LCMS (방법 N): [M+H] ⁺ = 475, t _R = 2.79분 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.12 (d, 3H) 2.86 - 3.03 (m, 2H) 3.07 - 3.29 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.01 (dt, 1H) 7.09 (d, 1H) 7.12 - 7.18 (m, 1H) 7.36 (dd, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.87 (d, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.72 (d, 1H)	1B	설시예 45
47		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 498, t _R = 2.33분 ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)	1A	중간체 E + Q25

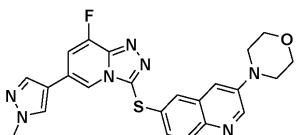
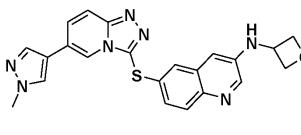
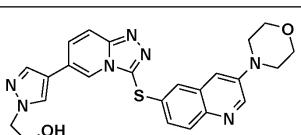
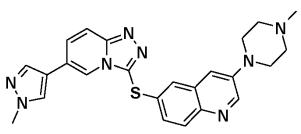
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
48		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 516, t _R = 2.37분 ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.47 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)	1A	중간체 F + Q25
49		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 458, t _R = 2.07분 ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 9.75 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 5.31 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)	1A & 1E	중간체 E + Q27
50		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 476, t _R = 2.10분 ¹ H-NMR (400MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)	1A & 1E	중간체 F + Q27
51		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 444, t _R = 2.11분 ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)	1A	중간체 E + Q26

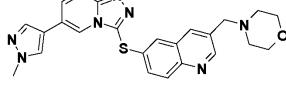
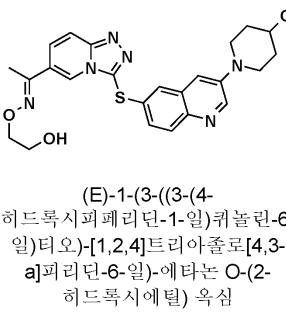
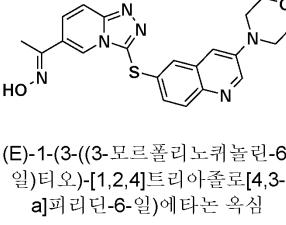
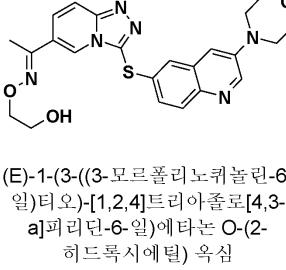
실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
52	 {6-[8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일슬파닐]-퀴놀린-3-일}- (테트라히드로-푸란-3-일)-아민	LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 462, t _R = 2.16분 ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).	1A	중간체 F + Q26
53	 2-(6-(6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올	LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 418, t _R = 1.95분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.51(s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.71 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 3.13 (d, 2H)	3	중간체 E + Q28
54	 2-(6-(8-플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-3-일티오)퀴놀린-3-일아미노)에탄올	LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 432, t _R = 3.03분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.45 (t, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.73 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.13 (d, 2H)	3	중간체 F + Q28

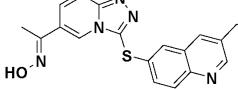
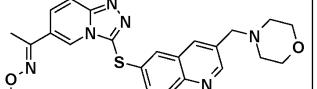
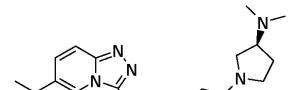
설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출 발 물질
55		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 392, t _R = 1.89분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 3.8 (s, 3H)	4	중간체 F + Q29
56		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 374, t _R = 1.85분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.80 (d, 2H), 8.64 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.05 (t, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 3.8 (s, 3H).	4	중간체 E + Q29
57		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 430, t _R = 2.10분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.23 (t, 4H)	5	중간체 C + Q33
58		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 448, t _R = 2.14분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.75 (t, 4H), 3.23 (t, 4H)	5	중간체 D + Q33

설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
59		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 458, t _R = 2.22분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.78 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (t, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H), 3.56 (dd, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.01 (s, 3H)	6	중간체 E + Q30
60		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 476, t _R = 2.26분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.78 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H), 3.57 (t, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.05 (t, 1H), 1.01 (s, 3H)	6	중간체 F + Q30
61		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 478, t _R = 2.45분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.84 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (t, 4H), 2.08 (m, 4H)	2	중간체 E + Q8
62		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 513, t _R = 1.80분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.55 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (d, 1H), 1.84 (d, 2H), 1.22 (m, 7H), 1.04 (m, 8H)	2	중간체 F + Q31

설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출 발 물질
64		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 448, t _R = 2.07 ^{b1} ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.45 (t, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.89 (t, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.84 (s, 3H)	2	중간체 F + Q36
67		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 496, t _R = 2.48 ^{b1} ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.84 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 (t, 4H), 2.08 (m, 4H)	8	중간체 F + Q8
68		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 458, t _R = 2.20 ^{b1} ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)	2	중간체 E + Q9
69		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 444, t _R = 2.09 ^{b1} ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 3.22 (t, 4H)	9	중간체 E + Q33

실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
70		LCMS(방법 B): [M+H] ⁺ =462, t _R =2.11분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 3.38 (t, 4H)	9	중간체 F + Q33
71		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 430, t _R = 2.04분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (t, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.87 (t, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.84 (s, 3H).	2	중간체 E + Q36
72		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 374, t _R = 1.99분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.0 (m, 5H), 7.76 (d, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.44 (s, 4H)	2	중간체 G + Q33
74		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 457, t _R = 1.63분 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 2.45 (t, 4H), 2.21 (s, 3H).	2	중간체 E + Q14

설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
75		LCMS (방법 B): [M+H] ⁺ = 458, t _R = 1.31분. ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.83 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.12 (s, 2H).	2	중간체 E + Q35
76		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 479.1, t _R = 2.122분. ¹ H-NMR (400MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75-7.78(m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32(d, 1H), 4.22-4.24(m, 2H), 3.78-3.82 (m, 3H), 3.65-3.77 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.95-2.00(m, 2H), 1.63-1.69 (m, 2H).	10 (4 단계)	중간체 I + Q27
77		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 421.1, t _R = 2.18분. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.11 (s, 3H) 3.25 (br. s., 4H) 3.66 - 3.87 (m, 4H) 7.34 (d, 1H) 7.43 (br. s., 1H) 7.61 (s, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.84 - 8.01 (m, 2H) 8.39 (s, 1H) 8.83 (s, 1H) 11.60 (s, 1H)	11 (4 단계)	중간체 I + Q33
78		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 465.2, t _R = 2.21분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2.24 (s, 3H) 3.43 (br. s., 4H) 3.82 (br. s., 2H) 3.88 (br. s., 4H) 4.28 (br. s., 2H) 7.69 (d, 1H) 7.86 (br. s., 1H) 7.90 (d, 1H) 7.99 (d, 1H) 8.04 - 8.20 (m, 2H) 8.52 (s, 1H) 9.02 (br. s., 1H)	12	중간체 77.3

실시예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
79	 (E)-1-(3-(3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 옥심	LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 435.1, t _R = 1.54분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2.14 (s, 3H) 2.48 (br. s., 4H) 3.69 (m, 6H) 7.65 (d, 1H) 7.81 (d, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.84 (s, 1H)	13 (4 단계)	중간체 I + Q35
80	 (E)-1-(3-((3-(모르폴리노메틸)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 O-(2-히드록시에틸) 옥심	LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 479.1, t _R = 1.60분. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.34 - 2.61 (br. s., 4H) 3.56 - 3.80 (m, 6H) 3.86 - 3.98 (m, 2H) 4.26 - 4.39 (m, 2H) 7.62 (dd, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.76 - 7.88 (m, 2H) 7.94 (br. s., 1H) 8.03 (d, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.88 (s, 1H)	14	중간체 79.3
81	 (S,E)-1-(3-(3-(3-(디메틸아미노)페롤리딘-1-일)퀴놀린-6-일티오)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]페리딘-6-일)에타논 O-2-히드록시에틸 옥심	LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 492.2, t _R = 1.64분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.30 - 2.44 (m, 1H) 2.57 - 2.72 (m, 1H) 3.01 (s, 6H) 3.46 - 3.60 (m, 1H) 3.67 - 3.84 (m, 4H) 3.90 (dd, 1H) 4.13 (quin, 1H) 4.21 - 4.30 (m, 2H) 7.41 (d, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.89 (d, 1H) 7.86 (d, 1H) 8.03 - 8.11 (m, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.60 (d, 1H)	15 (4 단계)	중간체 I + Q2

설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
82		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 448.0, t _R = 2.24분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.28 - 2.48 (m, 1H) 2.56 - 2.75 (m, 1H) 3.01 (s, 6H) 3.47 - 3.61 (m, 1H) 3.68 - 3.84 (m, 2H) 3.91 (dd, 1H) 4.13 (quin, 1H) 7.42 - 7.57 (m, 2H) 7.67 (d, 1H) 7.78 - 7.95 (m, 2H) 8.09 (dd, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.62 (d, 1H).	16	중간체 81.3
83		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 479.2, t _R = 2.21분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.50-1.60 (m, 2H) 2.03 (d, 2H) 2.05 (s, 3H) 3.55 (t, 2H) 3.58-3.68 (m, 2H) 3.81 (t, 1H) 3.97-4.00 (m, 2H) 4.27 (t, 2H) 7.48 (dd, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.70 (d, 1H) 7.85-7.89 (m, 2H) 8.09 (dd, 1H) 8.49-8.52 (m, 2H)	17 (4 단계)	중간체 I + Q2
84		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 435.0, t _R = 3.30분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 1.46 - 1.64 (m, 2H) 2.03 (d, 2H) 2.18 (s, 3H) 3.52 - 3.61 (m, 2H) 3.61 - 3.72 (m, 1H) 3.99 (dt, 2H) 7.48 (dd, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.82 - 7.86 (m, 1H) 7.86 - 7.92 (m, 1H) 8.10 (dd, 1H) 8.46 (s, 1H) 8.51 (d, 1H)	16	중간체 83.3

설 시 예	구조 명칭	LCMS (방법) NMR	방법	출발 물질
85		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 510.1, t _R = 1.73분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2.15 - 2.30 (m, 3 H) 2.30 - 2.45 (m, 1 H) 2.57 - 2.72 (m, 1 H) 3.01 (s, 6 H) 3.48 - 3.59 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.78 - 3.85 (m, 3 H) 3.90 (dd, J=10.79, 7.53 Hz, 1 H) 4.13 (quin, J=7.15 Hz, 1 H) 4.21 - 4.36 (m, 2 H) 7.41 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=11.80, 1.00 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.76 Hz, 1 H)	18 (4 단계)	중간체 H + Q2
86		LCMS (방법 A): [M+H] ⁺ = 478.0, t _R = 1.74분. ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 2.18 (s, 3H) 2.37 (s, 3H) 2.65 (m, 4H) 3..36 (m, 4H) 3.79 (t, 2H) 4.25 (t, 2H) 7.41 (dd, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.74 (d, 1H) 7.83 (m, 2H) 8.03 (d, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.75 (d, 1H)	19 (3 단계)	중간체 I + Q14

[1594]

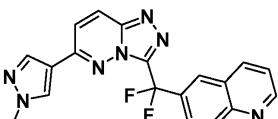
비교 실시 예

[1596]

하기 화합물은 비교 목적으로 사용하였으며, 인용된 참고문헌에 기재된 절차에 따라 합성하였다:

[1597]

비교화합물 번호 1: 6-{디플루오로-[6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]파리다진-3-일]-메틸}-퀴놀린 (JNJ-38877605)

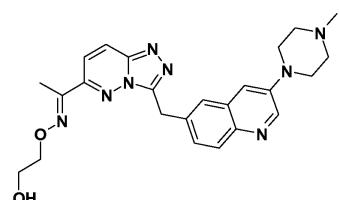


[1598]

6-{디플루오로-[6-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]파리다진-3-일]-메틸}-퀴놀린은 WO 2007/075567에 실시 예 61로서 개시되었다.

[1600]

비교화합물 번호 2: 1-{3-[3-(4-메틸-파페라진-1-일)-퀴놀린-6-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]파리다진-6-일}-에타논 0-(2-히드록시-에틸)-옥심



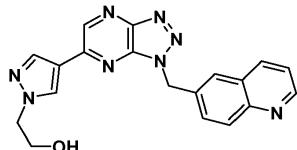
[1601]

1-{3-[3-(4-메틸-파페라진-1-일)-퀴놀린-6-일메틸]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]파리다진-6-일}-에타논 0-(2-히드록시-에틸)-옥심은 WO 2011/020861에 실시 예 63으로서 개시되었다.

[1603]

비교화합물 번호 3: 2-[4-(3-퀴놀린-6-일메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파라진-5-일)-파라졸-1-일]-에탄올

(PF-04217903)

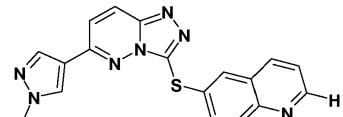


[1604]

[1605] 2-[4-(3-퀴놀린-6-일 메틸-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-5-일)-피라졸-1-일]-에탄올은 WO 2007/132308 및 WO 2009/068955에 실시예 209로서 개시되었다.

[1606]

비교화합물 번호 4: 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술파닐]-퀴놀린 (SGX523)



[1607]

[1608] 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술파닐]-퀴놀린은 WO 2008/051808에 실시예 4로서 개시되었다.

[1609]

본 발명에 따른 화합물의 활성을 하기 시험관내 및 생체내 방법에 의해 평가할 수 있었다.

1. c-Met 효소 검정 (EPK c-Met 프로파일링 검정)

[1611]

본 발명의 다수의 화합물을 하기와 같이 항체 기반 키나제 인산화 검정으로 검정하였다.

[1612]

정제된 재조합 GST-융합 단백질 (효소의 세포질 도메인 함유)을 사용하여 c-Met 수용체 티로신 키나제에 대한 EPK 키나제 검정을 개발하였다. GST-c-MET (969-1390)는 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1613]

본 키나제 검정은 란타스크린(LanthaScreen)TM 기술에 기반한다. 란타스크린TM은 란타나이드 킬레이트를 사용하여 다양한 결합 파트너들 사이의 상호작용을 측정하는 시간-분해 형광 공명 에너지 전달 (TR-FRET)의 검출이다. TR-FRET 키나제 검정에서는, 수명이 긴 란타나이드 공여자 종을 적합한 수용자 형광단으로 표지된 키나제 반응의 인산화된 생성물에 특이적으로 결합하는 항체에 접합시킨다. 이러한 항체-매개 상호작용은 란타나이드 공여자 및 수용자를 근접하게 하여 공명 에너지 전달이 일어날 수 있게 함으로써, FRET 신호를 검출가능하게 증가시킨다.

[1614]

키나제 반응은 384 웰 마이크로타이터 플레이트에서 10.05 μ L의 총 반응 부피로 수행하였다. 검정 플레이트는 "화합물 희석물의 제조"에 기재된 바와 같이 적절한 시험 농도의 시험 화합물을 웨딩 0.05 μ L씩 사용하여 제조하였다. ATP 용액 5 μ L를 효소-기질 믹스 (키나제 및 기질로 구성됨) 5 μ L와 합함으로써 반응을 개시하였다. 키나제 반응물 중 최종 농도는 25 mM 트리스/HCl, 1 mM DTT, 0.025% 트윈20(Tween20), 10 μ M 오르토바나듐산나트륨, 0.25% BSA, 0.5% DMSO, 10 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 2 μ M ATP, 50 nM 플루오레세인-PolyEAY(Fluorescein-PolyEAY) 및 0.3 nM 효소였다. 반응물을 60분 동안 실온에서 인큐베이션하고, 정지 완충제 (50 mM EDTA, 0.04% NP40, 20 mM 트리스/HCl) 5 μ L를 첨가하여 정지시켰다. 후속적으로, 검출 믹스 (50 mM 트리스/HCl, 2 mM DTT, 0.05% 트윈20, 20 μ M 오르토바나듐산나트륨, 1% BSA, 1nM Tb-PY20 항체) 5 μ L를 정지된 반응물에 첨가하였다. 암실에서 45분 동안 실온에서 인큐베이션한 후, 플레이트를 퍼킨엘머(PerkinElmer) 엔비전(Envision) 형광 판독기에서 측정하였다. 모든 검정에서 효소 활성에 대한 화합물의 효과를 선형 진전곡선으로부터 구하였고, 1개의 판독치 (종점 측정치)로부터 결정하였다.

[1615]

결과를 하기 표 1-A에 요약하였다. 본 발명의 "활성" 화합물은 본 효소 검정에서 500 nM 미만, 바람직하게는 100 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM 미만, 가장 바람직하게는 10 nM 미만의 IC₅₀을 가졌다.

[1616]

확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 각각의 예시된 화합물은 본 효소 검정에서 500 nM 미만의 IC₅₀ 값을 가졌다. 본 발명의 바람직한 화합물은 각각 본 효소 검정에서 100 nM 미만의 IC₅₀ 값을 가졌고, 가장 바람직한 화합물은 본 효소 검정에서 10 nM 미만의 IC₅₀ 값을 가졌다.

[1617] 본원에 기재된 바와 같은 일부 추가의 화합물에 대한 결과를 하기 표 1-B에 요약하였다.

[1618] 비교를 위해, 참조 실시예 및 비교 화합물에 대한 결과를 하기 표 1-C에 요약하였다.

[1619] <표 1-A> 본 발명의 화합물의 c-Met 억제 활성

실시예 번호	c-Met 생화학 IC ₅₀ [nM]	실시예 번호	c-Met 생화학 IC ₅₀ [nM]	실시예 번호	c-Met 생화학 IC ₅₀ [nM]
1	9	32	12	57	2
2	5	33	4	58	3
3	2	34	45	59	3
6	8	35	4	60	4
9	7	35A	5	61	4
10	3	35B	4	67	1
12	4	36	4	69	3
13	1	37	2	70	3
14	2	38	2	72	12
17	3	39	23	74	4
18	48	40	1	75	24
19	8	41	15	76	7
20	15	42	4	77	5
21	2	43	2	78	2
24	2	44	1	79	83
26	69	45	399	80	33
27	3	46	18	81	6
28	78	47	5	82	6
29	4	48	5	85	15
30	2	49	3	86	10
31	3	50	4		

[1620]

[1621] <표 1-B> 본 발명의 선택된 추가의 화합물의 c-Met 억제 활성

실시예 번호	c-Met 생화학 IC ₅₀ [nM]	실시예 번호	c-Met 생화학 IC ₅₀ [nM]	실시예 번호	c-Met 생화학 IC ₅₀ [nM]
4	11	23	11	56	13
5	6	25	4	62	6
7	3	51	4	64	8
8	1	52	2	68	5
11	4	53	1	71	6
15	4	54	8	83	8
22	19	55	1.3	84	8

[1622]

[1623] <표 1-C> 참조 및 비교 화합물의 c-Met 억제 활성

화합물 번호	c-Met 생화학 IC ₅₀ [nM]
참조 실시예 번호 16	312
참조 실시예 번호 63	3
참조 실시예 번호 65	18
참조 실시예 번호 66	3
참조 실시예 번호 73	5
비교화합물 번호 1 (JNJ-38877605)	3
비교화합물 번호 2	6
비교화합물 번호 3 (PF-04217903)	4
비교화합물 번호 4 (SGX523)	<10

[1624]

[1625] 2. GTL16 세포 생존율 검정:

[1626] GTL16 세포주는 위암 환자로부터 유도된다. GTL16은 유전자 증폭으로 인해 높은 수준의 c-Met 수용체 티로신 키나제를 발현한다. GTL16의 성장은 c-Met 키나제 활성에 고도로 의존적이며; 이에 따라 이것은 c-Met 키나제 억제제의 세포 활성을 모니터링하기 위한 세포-기반 검정으로서 이용된다.

[1627]

GTL16 세포를 96 웰 플레이트에서 DMEM 배지 (10% FBS, 및 1% 페니실린 및 스트렙토마이신 함유) 중에서 5000개 세포/웰/90 μL로 시딩하고, 부착을 위해 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 화합물의 10

배 연속 희석물을 세포에 $10 \mu\text{L}$ /웰로 첨가하였다. 최종 검정 부피는 $100 \mu\text{l}$ /웰이었다. 검정 플레이트를 37°C 에서 24시간 동안 5% CO_2 인큐베이터에서 인큐베이션하였다. 세포의 생존율을 셀타이터 글로(CellTiter Glo) (Cat# G7573 프로메가(Promega))를 사용하여 판매자에 의해 제안된 프로토콜에 따라 측정하였다. 간략하게, 플레이트를 실온에서 10분 동안 냉각시키고, 셀타이터 글로 시약 $100 \mu\text{l}$ 를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 10분 동안 진탕시켰다. 화학발광 광 단위를 엔비전 (퍼킨 엘머)에서 판독하였다. 모든 시험은 3별로 실행하였다. IC_{50} 은 스폿파이어(Spotfire) 소프트웨어를 이용하여 계산하였다.

[1628] 결과를 하기 표 2-A에 요약하였다. 본 발명의 "활성" 화합물은 본 효소 검정에서 1500 nM 미만, 바람직하게는 1000 nM 미만, 보다 바람직하게는 500 nM 미만, 보다 보다 바람직하게는 100 nM 미만, 보다 보다 바람직하게는 20 nM 미만, 가장 바람직하게는 10 nM 미만의 IC_{50} 을 가졌다.

[1629] 각각의 예시된 화합물은 본 효소 검정에서 1500 nM 미만의 IC_{50} 값을 가졌다. 본 발명의 바람직한 화합물은 각각 본 효소 검정에서 500 nM 미만의 IC_{50} 값을 가졌고, 보다 바람직한 화합물은 본 효소 검정에서 100 nM 미만의 IC_{50} 값을 가졌고, 가장 바람직한 화합물은 본 효소 검정에서 10 nM 미만의 IC_{50} 값을 가졌다.

[1630] 본원에 기재된 바와 같은 일부 추가의 화합물에 대한 결과를 하기 표 2-B에 요약하였다.

[1631] 비교를 위해, 참조 실시예 및 비교 화합물에 대한 결과를 하기 표 2-C에 요약하였다.

[1632] <표 2-A> 본 발명의 선택된 화합물의 c-Met 억제 활성

실시예 번호	GTL-16 증식 $\text{IC}_{50} [\text{nM}]$	실시예 번호	GTL-16 증식 $\text{IC}_{50} [\text{nM}]$	실시예 번호	GTL-16 증식 $\text{IC}_{50} [\text{nM}]$
1	2	31	0.4	57	10
2	6	32	4	58	8
3	1	33	4	59	11
6	27	34	1	60	11
9	3	35	0.4	61	2
10	21	35A	1	67	0.3
12	0.6	35B	4	69	3
13	0.4	36	0.9	70	1
14	2	37	0.9	72	86
17	3	38	3	74	2
18	105	39	9	75	10
19	35	40	1	76	54
20	1	41	6	77	8
21	36	42	0.6	78	3
24	0.9	43	0.3	79	1138
26	10	44	0.8	80	125
27	4	47	3	81	4
28	2	48	1	82	4
29	40	49	4	85	23
30	2	50	1	86	51

[1633]

<표 2-B> 본 발명의 선택된 추가의 화합물의 c-Met 억제 활성

실시예 번호	GTL-16 증식 $\text{IC}_{50} [\text{nM}]$	실시예 번호	GTL-16 증식 $\text{IC}_{50} [\text{nM}]$	실시예 번호	GTL-16 증식 $\text{IC}_{50} [\text{nM}]$
4	1	23	289	56	33
5	385	25	8	62	73
7	24	51	9	64	5
8	1	52	2	68	3
11	2	53	17	71	35
15	2	54	14	83	1
22	2	55	1	84	3

[1635]

[1636] <표 2-C> 참조 및 비교 화합물의 c-Met 억제 활성

화합물 번호	GTL-16 증식 IC ₅₀ [nM]
참조 실시예 번호 16	1182
참조 실시예 번호 63	8
참조 실시예 번호 65	10
참조 실시예 번호 66	3
비교화합물 번호 1 (JNJ-38877605)	<10
비교화합물 번호 3 (PF-04217903)	<10

[1637]

[1638] 3. hPDE3 검정

[1639] 포스포디에스테라제-3 (PDE3)은 시클릭 뉴클레오티드 제2 메신저의 조절을 담당하는 포스포디에스테라제의 패밀리 중 하나이다. 인간 PDE3은 cAMP 및 cGMP 둘 다에 대해 높은 친화도를 가지며, 광범위한 조직 및 세포 유형에 분포되어 있다. hPDE3의 억제제는 수축촉진제/혈관확장제, 항혈전제 및 항염증제로서 잠재적으로 유용하다 (문헌 [Komas et al. 1996]). PDE3을 억제하는 작용제는 원래 심부전의 치료를 위해 연구되었지만, 원치 않은 부정맥 부작용을 갖는다 (문헌 [Dart R.C., Medical Toxicology, Edition 3, page 708; Lippincott 2004]).

[1640] 상기 효소에서 화합물의 억제 잠재력을 측정하기 위한 PDE3 검정은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, cAMP 및 cGMP 수준은 문헌 [Hansen, R.S., and Beavo, J.A., PNAS 1982;79: 2788-92]에 기재된 바와 같이 삼중수소 함유 화합물 ³HcAMP 및 ³HcGMP를 사용하여 측정할 수 있다. 다수의 화합물로 구성된 화합물 풀을 스크리닝하기 위해, 문헌 [Bardelle, C. et al. (1999) Anal. Biochem. 275: 148-155]에 기재된 바와 같은 마이크로타이터 플레이트-기반 섬광 근접 검정 (SPA)을 적용할 수 있다. 다르게는, 재조합 단백질의 포스포디에스테라제 활성을 상업적으로 입수가능한 SPA 키트 (아머샴 파마시아(Amersham Pharmacia))를 사용하여 검정할 수 있다. PDE3에 대한 이러한 검정은, 예를 들어 문헌 [Kima et al. (2004) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol 14(9): 2099-2103]에 기재되었다. c-Met 억제제의 PDE3 억제 잠재력을 측정하기 위한 대안적 PDE3 검정은 WO 2010/138673에 개시되었다.

[1641] 인간 혈소판으로부터의 인간 PDE3에 대한 가능한 단리 방법은 문헌 [Ito et al. (1996) Cell Signal. 1996 Dec;8(8):575-81]에 개시되어 있다.

[1642] 본 검정에서는, 화학식 I의 화합물을 인간 PDE3을 억제하는 그의 능력에 대해, 아머샴 파마시아 바이오텍(Amersham Pharmacia Biotech)의 포스포디에스테라제 (PDE) [³H]-아데노신 3,5' 시클릭 포스페이트 ([³H]cAMP) 섬광 근접 검정 (SPA)에 기반한 검정으로 스크리닝하였다. 검정은 인간 혈소판 PDE3에 의한 [³H]cAMP의 [³H]5'-아데노시드 모노포스페이트 (5'-AMP)로의 가수분해에 기반한다. [³H]5'-AMP는 황산아연의 존재 하에 이트륨 실리케이트 SPA 비드에 의해 특이적으로 포획된다. [³H]5'-AMP가 비드에 결합할 때, β-입자가 방출되고, 그의 근접성에 의해 비드 내의 형광단을 여기시키고, 이에 따라 광을 생성한다. 비결합 방사능은 발광체로부터 너무 원거리에서 방출되기 때문에 유리 [³H]cAMP는 결과적으로 발광체를 활성화시키지 않으며, 이에 따라 광을 생성하지 않는다.

[1643] 물질

[1644] · 옵티플레이트(Optiplate) 및 탑실-S(TopSeal-S) (캔버라 팩커드(Canberra Packard))

[1645] · 인간 혈소판 PDE3 (인간 혈소판으로부터 부분적으로 정제됨) - 인간 혈소판 PDE3 활성의 적정 곡선을 수행하여 검정에서 요구되는 hPDE3의 농도를 최적화하였다.

[1646] · 이트륨 실리케이트 SPA 비드 및 [³H]cAMP (아머샴)

[1647] · 트리스-염기, 염화마그네슘, 에틸렌디아민테트라아세트산 (이나트륨 염), 소 혈청 알부민 BSA 및 cAMP (시그마(Sigma))

[1648] 용액 및 완충제:

[1649] · 검정 완충제: 7.56 g 트리스-염기를 대략 800 mL 증류수 중에 용해시키고, pH를 1 M 염산을 사용하여 7.5로 조정하였다. 10.3 mL 1 M 염화마그네슘 및 4.25 mL 0.5 M EDTA를 첨가하였다. 용액을 증류수를 사용하여 1 L

로 만들고, 4°C에서 보관하였다. 사용 당일에 상기 용액 18 mL를 제거하고, 2 mL 5 mg/ml BSA를 여기에 첨가하였다.

[1650] · 효소 완충제: 10 mM 트리스-HCl (pH 7.5), 1mM EDTA

[1651] · 이트륨 실리케이트 SPA 비드: 1 바이알을 28 mL 중류수 중에 재구성하고, 4°C에서 보관하였다.

[1652] 검정

[1653] 검정은 옵티플레이트 (캔버라 팩커드)의 웰당 100 μ L의 최종 부피로 수행하였다. DMSO/중류수 중에 용해된 시험 화합물의 10 μ L 분취액을 옵티플레이트 플레이트의 웰에 넣고, 이어서 80 μ L '검정 믹스' (5.5 μ L [3 H]cAMP 및 88 μ L "비방사성" cAMP를 검정 완충제를 사용하여 8.8 mL로 희석하였음)를 첨가하였다. 10 μ L hPDE3 (50 μ L 스톡 hPDE3 용액을 효소 완충제를 사용하여 2.5 mL로 50배 희석하였음)을 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, 모든 웰에 50 μ L 이트륨 실리케이트 SPA 비드 (실온으로 미리 가온됨)를 첨가함으로써 반응을 종결시켰다. 플레이트를 실온에서 적어도 15분 동안 인큐베이션하였다. 탑실-S를 제조업체의 지침서에 따라 사용하여 플레이트를 밀봉하고, 팩커드 탑카운트(TopCount)를 사용하여 계수하였다 (각 웰을 1분 동안 계수함). IC₅₀ 값은 비-선형 회귀를 이용하여 결정하였다.

[1654] 일부 예시적인 화합물의 결과를 하기 표 3-A에 요약하였다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 본 효소 검정에서 높은 IC₅₀ 값, 바람직하게는 5 μ M 초과, 보다 바람직하게는 10 μ M 초과, 가장 바람직하게는 30 μ M 초과의 IC₅₀ 값을 가졌다. 확인할 수 있는 바와 같이, 각각의 예시된 화합물은 본 효소 검정에서 10 μ M 초과의 IC₅₀ 값을 가졌다. 본원에 기재된 바와 같은 일부 추가의 화합물에 대한 결과를 하기 표 3-B에 요약하였다.

[1655] 비교를 위해, 참조 실시예 및 비교 화합물에 대한 결과를 하기 표 3-C에 요약하였다. 데이터로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 상이한 코어 구조를 갖는 비교 화합물은 유의하게 보다 낮은 PDE3 IC₅₀ 값을 나타내었다.

[1656] <표 3-A> 본 발명의 선택된 화합물의 PDE3 억제 활성

실시예 번호	hPDE3 IC ₅₀ [μ M]
3	14
6	30
10	17
13	24
21	30
27	17
30	25
31	30
32	26
34	30
35A	16
42	29
43	20
46	30
47	12
50	30
57	10
58	13
59	6
61	12
69	>30
70	>30
74	18
76	14
77	12
78	28
79	>30
80	30
82	11
85	30
86	27

[1657]

[1658] <표 3-B> 본 발명의 선택된 추가의 화합물의 PDE3 억제 활성

실시예 번호	hPDE3 IC ₅₀ [μM]
8	30
15	30
22	15
23	30
51	7
53	14
54	13
55	>30
56	17
62	18
68	10
83	20
84	6

[1659]

[1660] <표 3-C> 참조 및 비교 화합물의 PDE3 억제 활성

화합물 번호	c-Met 생화학 IC ₅₀ [nM]
참조 실시예 번호 63	15
참조 실시예 번호 66	>30
참조 실시예 번호 73	7
비교화합물 번호 1 (JNJ-38877605)	4
비교화합물 번호 2	4
비교화합물 번호 3 (PF-04217903)	7
비교화합물 번호 4 (SGX523)	3

[1661]

4. 원숭이 간 시토졸 분획에서의 대사 안정성

[1663]

본 발명의 화합물을, 고령 종양의 치료를 위한 임상 개발에 진입한 c-MET 억제제인 6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-3-일티오)퀴놀린 (SGX523)에 대해 보고된 명백한 종 의존성 독성의 최근 공개문헌 (문헌 [Diamond et al. (2010) DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Vol. 38, No. 8, 1277-1285])의 관점에서 그의 대사 안정성과 관련하여 분석하였다. SGX523으로 치료된 환자는 신세관에서의 결정 침착물로부터 유발되는 것으로 추정되는 손상된 신장 기능을 나타내었다. SGX523의 대사물 프로파일링은 대사물 [6-(6-(1-메틸-1H-페라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]페리다진-3-일티오)퀴놀린-2(1H)-온 (M11)]이 원숭이 및 인간 간 S-9에 의해 생성되었고, 래트 S-9에 의해 보다 덜한 정도로 생성되었고, 반면에 개 S-9 인큐베이션에서는 M11이 부재하였음을 나타내었다. 알데히드 옥시다제 (AO)는 SGX523 그 자체보다 현저하게 덜 가용성인 2-퀴놀리논-SGX523 대사물의 생성을 일으킨 것으로 나타났다. 결론적으로, 상기 대사물은 임상 연구에서 보고된 폐쇄성 신병증의 관찰에 연관되어 있을 가능성이 있으며, 독성학적 평가를 위한 가장 적절한 비임상 종을 선택하기 위해 약물 개발 초기에 철저한 대사적 평가를 수행할 필요가 있다.

[1664]

인간 알데히드 옥시다제 (AO)와 관련된 본 발명의 화합물의 대사 안정성은, 높은 수준의 AO도 또한 가지며 인간 상황과 가장 비슷한 원숭이 간 시토졸을 사용하여 분석하였다 (문헌 [Pryde et al. (2010) "Aldehyde Oxidase: An Enzyme of Emerging Importance in Drug Discovery" J. Med. Chem. 53, 8441-8460]).

[1665]

인큐베이션 프로토콜

[1666]

시험 화합물을 DMSO 중에 10 mM로 용해시키고, H₂O 중 0.6% ACN을 사용하여 10 μM (1000배)로 희석하였다. 10-μM 용액을 H₂O를 사용하여 2 μM로 추가로 희석하였다. 400-μL 반응계에서, 시험 화합물 및 시토졸에 대한 최종 농도는 각각 1 μM 및 2 mg/ml였다. 원숭이 간 시토졸은 풀링된 원숭이 간 시토졸 (수컷 시노), 20 mg/ml [아이페이즈 파마 서비스(iPhase Pharma Service; 중국 베이징), 카탈로그# 6CMCC1, 로트# 6MCMCC001]이었다. 반응 혼합물에 첨가한 부피는 하기와 같았다:

시약	최종 농도	스톡	400 uL
인산칼륨 완충제 (pH 7.4)	50 mM	500 mM	40 uL
원숭이 간 시토졸	2 mg/ml	20 mg/ml	40 uL
시험 화합물	1 μM	2 μM	200 uL
H ₂ O			120 uL

[1667]

37°C에서 10분 동안 예비 인큐베이션한 다음, 시험 화합물의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. 특정 반응 시점 (30, 60 및 120분)에, 반응 분취액 (25 μL)을 제거하고, 내부 표준물 (125 ng/ml JNJ-38877605)을 함유하는 아세토니트릴 (100 μL)의 첨가에 의해 반응을 종결시켰다. 시점 0의 경우에는, 먼저 아세토니트릴의 첨가에 의해 시토졸 분획을 종결시키고, 이어서 기질을 첨가하였다. 모든 샘플을 ~3400xg에서 4°C에서 10분 동안 원심 분리하였다. 상청액을 H₂O 중에 1:1 (v/v)로 희석하고, LC-MS/MS에 의해 분석하였다.

[1669]

시험관내 클리어런스 계산

[1670]

각각의 마이크로솜 제거율인 k_{mic} 는 단별로 시험한 4-지점 제거 곡선에 기반하였다. 반응 플레이트에 대한 LC-MS/MS 미가공 데이터를 TA 및 IS에 대한 적분된 분석물 피크 면적으로 변환시켰다. 이를 값을 분석물:IS 피크 면적 비로 전환시켜, 데이터 비교를 정규화할 수 있었다. 반응 시점 (예를 들어, 0, 30, 60, 120분)을 0분과 비교하여 남아있는 TA %의 자연 로그에 대해 플롯팅하였다 (상대적 피크 면적 비에 기반함). 상기 클리어런스 플롯의 기울기인 k_{mic} 를 이용하여 시험관내 반감기를 계산하였다.

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{-k_{mic}}$$

[1671]

선형 반응 동역학에 초점을 맞추기 위해, 가능한 한 전부, <10%의 남아있는 TA를 나타내는 데이터 지점을 클리어런스 플롯 기울기의 규정으로부터 일반적으로 배제하였다. 반응 $t_{1/2}$ 는 시험관내 고유 클리어런스 값인 CL_{int} (μ L/분/mg 마이크로솜 단백질)를 계산하는데 이용되는 코어 실험값이다.

$$CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \bullet \frac{V}{M}$$

[1673]

상기 식에서, V는 인큐베이션 부피 (μ L)이고, M은 인큐베이션 중의 마이크로솜 단백질 함량 (mg)이다.

결과

[1676]

일부 예시적인 화합물의 결과를 하기 표 4-A에 요약하였다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 본 검정에서 높은 시험관내 반감기 $t_{1/2}$, 바람직하게는 250분 초과, 보다 바람직하게는 500분 초과 및 1000분 초과, 가장 바람직하게는 5000분 초과 또는 심지어 보다 높은 $t_{1/2}$ 를 가졌다.

[1677]

확인할 수 있는 바와 같이, 각각의 예시된 화합물은 본 검정에서 우수한 대사 안정성을 입증하였다. 본 발명의 바람직한 화합물은 대사적으로 안정하고/거나, 신체에서 바람직하지 않은 효과를 갖지 않는 대사물을 생성한다. 예를 들어, 형성된 대사물은 정상적인 신장 기능에 간섭하지 않거나 또는 제한된 간섭을 갖는다.

[1678]

본원에 기재된 바와 같은 일부 추가의 화합물에 대한 결과를 하기 표 4-B에 요약하였다.

[1679]

비교를 위해, 참조 실시에 및 비교 화합물에 대한 결과를 하기 표 4-C에 요약하였다.

[1680]

표로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 특히 퀴놀린 고리의 3-위치에 치환기를 전혀 갖지 않는 화합물은 본 검정에서 낮은 대사 안정성을 나타내었다.

[1681]

<표 4-A> 본 발명의 선택된 화합물의 대사 안정성

실시예 번호	t _{1/2} [분]	실시예 번호	t _{1/2} [분]	실시예 번호	t _{1/2} [분]
2	1879	37	653	74	4527
3	447	40	11628	75	34931
6	19143	43	882	76	1698
10	3093	47	540	77	9999
13	350	50	1856	78	2334
17	606	59	642	80	6352
21	500	61	838	82	2019
27	7002	69	19143	85	917
29	608	70	3656	86	3544
33	891	72	1141		

[1682]

<표 4-B> 본 발명의 추가의 선택된 화합물의 대사 안정성

실시예 번호	t _{1/2} [분]	실시예 번호	t _{1/2} [분]	실시예 번호	t _{1/2} [분]
5	1347	23	1498	64	3
7	351	25	185	68	271
8	1106	51	5	83	228
11	144	52	6	84	207
15	414	62	8404		

[1684]

<표 4-C> 참조 및 비교 화합물의 대사 안정성

화합물 번호	t _{1/2} [분]
참조 실시예 번호 66	407
비교화합물 번호 2	542
비교화합물 번호 4 (SGX523)	284

[1685]

추가로, 본 발명의 특정의 바람직한 화합물은 생체내에서 우수한 노출을 갖고/거나, 유리한 용해도 프로파일을 갖는다. 생체이용률, 약동학적 프로파일 및 용해도를 측정하기 위한 검정은 당업계에 널리 공지되어 있다.

[1686]

본 발명의 특정의 바람직한 화합물은 생체내에서, 그 자신이 유리한 용해도 프로파일을 가짐으로써 생체내에서 바람직하지 않은 효과를 회피하거나 제한하는 대사물을 생성한다.

[1687]

당업자라면, 일상적인 수준을 넘지 않는 실험을 이용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태 및 방법에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 특허청구범위에 포함되는 것으로 의도된다.