



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0058042
(43) 공개일자 2023년05월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7000394

(22) 출원일자(국제) 2021년06월09일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년01월04일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2021/051428

(87) 국제공개번호 WO 2021/250399

국제공개일자 2021년12월16일

(30) 우선권주장

2008749.0 2020년06월09일 영국(GB)

(71) 출원인

아이피투아이피오 이노베이션스 리미티드

영국 런던 엔1씨 4에이쥬 킹스 크로스 판크라스
스퀘어 3 2층

(72) 발명자

윌트락 가빈

영국 딜 켄트 씨티14 6이와이 쿤스트리트 45 샌데
시스 메디컬 케미스트리 엘티디 내

푸처 매튜

영국 런던 에스더블유7 2에이제트 런던 그레이터
테크놀로지 앤드 메디슨 익지비션 로드 임페리얼
컬리지 오브 사이언스 내

(74) 대리인

특허법인 플러스

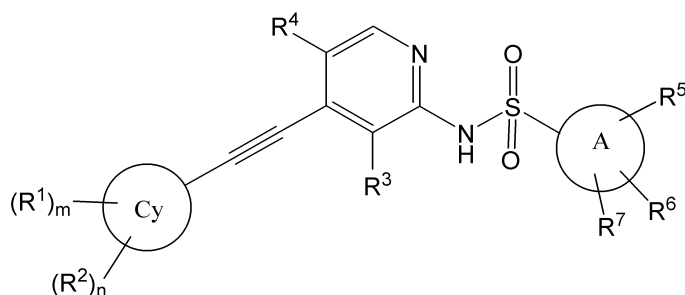
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 GCN2 억제제로서 유용한 4-에티닐피리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I(여기서, 치환체들은 본 명세서에서 추가로 상세히 제시된 바와 같음)의 화합물을 제공한다. 이 화합물은 GCN2의 강력한 억제제이며 우수한 약동학적 특성을 갖는다. 이 화합물은 다양한 병태, 특히 암의 치료 또는 예방에 유용하다. 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 화합물 및 조성물의 용도를 추가로 제공한다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

C07D 487/04 (2022.08)

C07D 513/04 (2013.01)

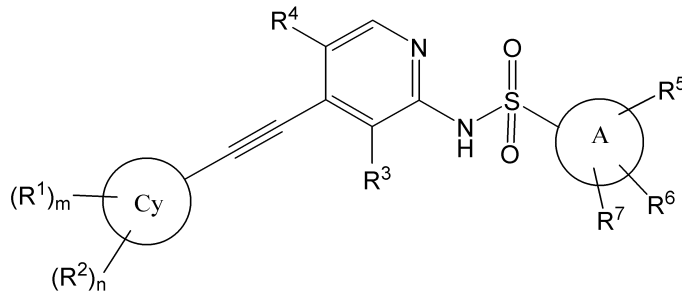
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아마이드, 카르바메이트, 또는 그러한 에스테르, 아마이드 또는 카르바메이트의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염:

[화학식 I]



(상기 식에서,

Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 기이고;

m은 0 또는 1이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

존재하는 경우, R¹은 -NH₂; -NR^A(C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₁₋₆알킬); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); -NR^A(OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₃₋₆사이클로알킬); 및 -NR^A(적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기(여기서, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 -O-C₁₋₃알킬; OH; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); N(C₁₋₆알킬)₂; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로

치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환됨))로 이루어진 군으로부터 선택되고;

존재하는 경우, R^1 는 수소; OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기(여기서, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-3}$ 알킬; OH; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

존재하는 경우, 각각의 R^2 는 옥소; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬; OH; $=O$; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$; 시아노; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3 은 할로젠이고;

R^4 는 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 페닐; 나프틸; 및 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로

이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}알킬)$; 및 $N(C_{1-6}알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}알킬)$; $N(C_{1-6}알킬)_2$; 선택적으로 치환된 페닐; 선택적으로 치환된 나프틸; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기; 및 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 페닐, 나프틸, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기, 및 C_{3-11} 사이클로알킬은 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

R^7 은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}알킬)$; 및 $N(C_{1-6}알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택됨).

청구항 2

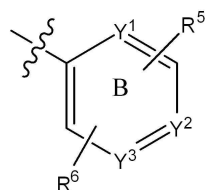
제1항에 있어서,

A는 페닐; 및 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 6원 또는 7원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택되는(예를 들어, A는 페닐; 및 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로 1개의 추가 N 헤테로원자를 포함하는 6원 또는 7원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택되는), 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

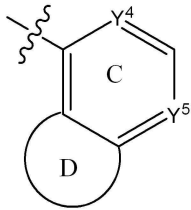
A는 하기 화학식 B의 선택적으로 치환된 6원 아릴, 비-방향족 헤테로사이클 기 또는 헤테로아릴 고리인, 화합물:



(상기 식에서, Y^1 , Y^2 및 Y^3 중 2개는 CH이고 나머지 하나는 CH 또는 N이고;

R^5 는 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 및 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^6 은 할로젠; OH; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬; 및 하기 화학식의 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고:



여기서, 고리 C는 선택적으로 치환된 6원 방향족 고리이고; 고리 D는 선택적으로 추가로 치환된 5원, 6원 또는 7원 고리이고;

Y^4 및 Y^5 중 하나는 탄소 원자이고, 다른 하나는 탄소 원자 또는 질소 원자이고;

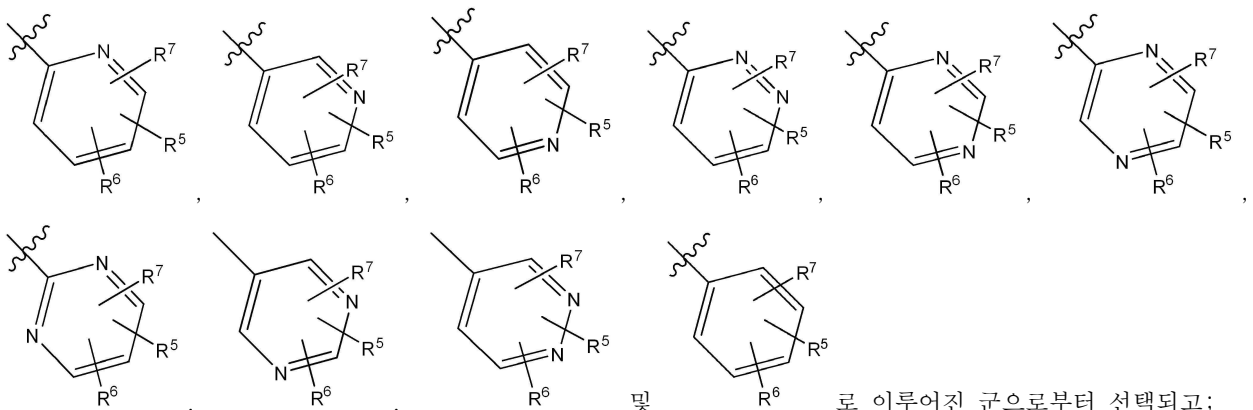
상기 C 고리는 할로젠; OH; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환되고;

상기 D 고리는 할로젠; OH; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환됨).

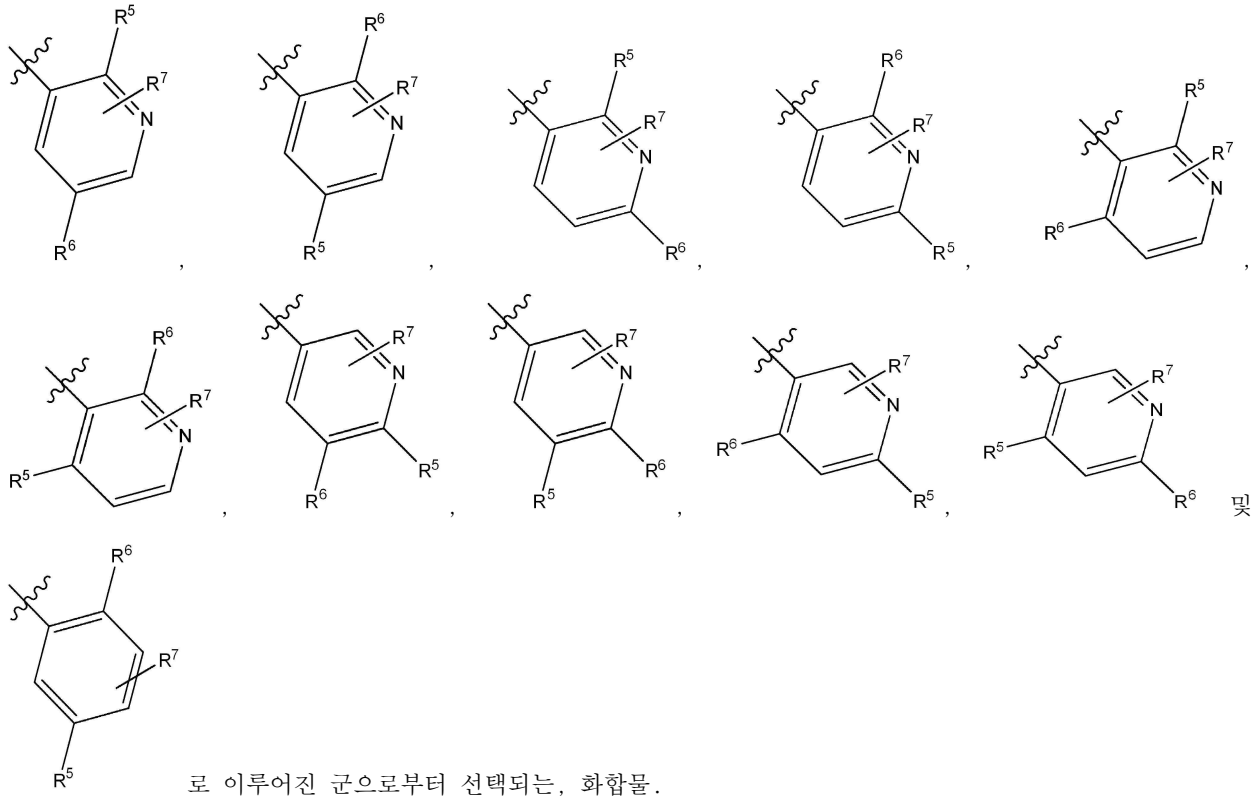
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

A는



더 바람직하게는, A는



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁶은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁷은 수소인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

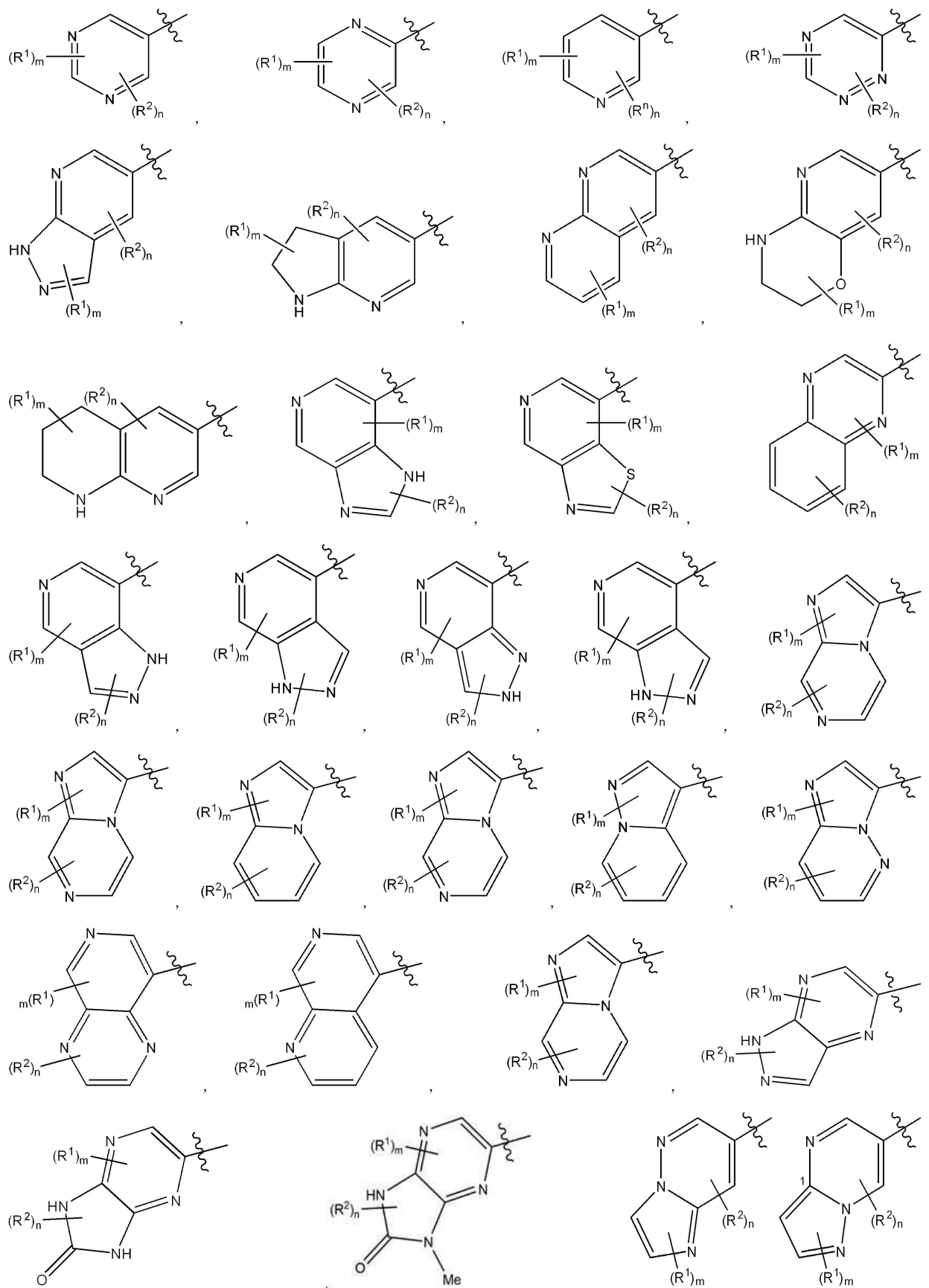
R⁴는 H인, 화합물.

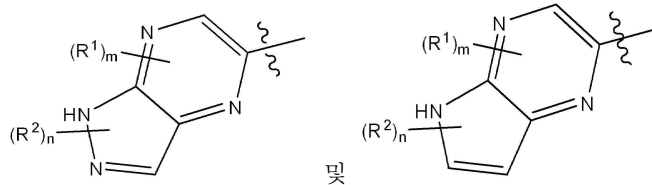
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 추

가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 9원 또는 10원 헤테로아릴 기이고; 예를 들어 Cy는

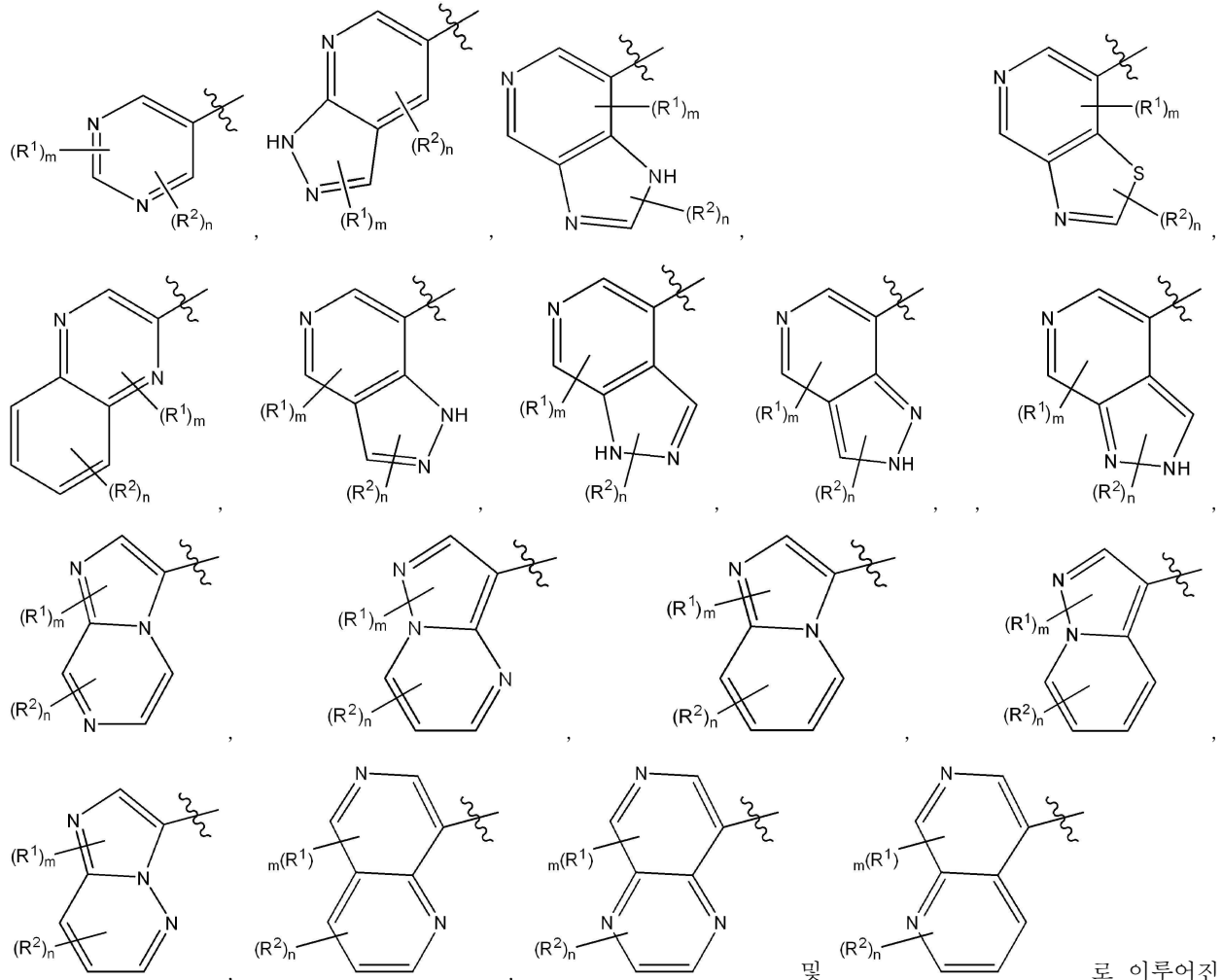




및

로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

예를 들어, Cy는



군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

Cy는 1, 2 또는 3개의 N 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 헤테로아릴 기인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

m은 0 또는 1이고; n은 0 또는 1인, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

존재하는 경우, R¹은 -NH₂; -NR^A(C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된

O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬); -NR^A (OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₁₋₆알킬); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); 및 -NR^A(OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₃₋₆사이클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

존재하는 경우, R^A는 수소인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

존재하는 경우, R¹은 -NH₂인, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

존재하는 경우, 각각의 R²는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 -O-C₁₋₆알킬; 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 또는 제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁵는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁶은 수소; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); N(C₁₋₆알킬)₂; 선택적으로 치환된 페닐; 선택적으로 치환된 나프틸; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또

는 11원 헤테로아릴 기; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기; 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 페닐, 나프틸, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기, 및 C₃₋₁₁사이클로알킬은 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

R⁷은 수소; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고(더 바람직하게는, R⁷은 수소이고); 예를 들어,

R⁵는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁶은 수소; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁷은 수소; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더 바람직하게는, R⁷은 수소인, 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 1);

N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-클로로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 2);

N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 3);

N-{4-[2-(8-아미노-1,7-나프티리딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

드 (실시예 4);

5-클로로-N-{4-[2-(피리도[3,4-b]피라진-8-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 5);

5-클로로-N-{4-[2-(1,6-나프티리딘-8-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 6);

N-{4-[2-(7-아미노피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 7);

N-{4-[2-(8-아미노이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 8);

5-클로로-N-{4-[2-(퀴놀살린-2-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 9);

N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에티닐]-3,5-다이플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 10);

N-{4-[2-(8-아미노이미다조[1,2-a]피라진-3-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 11);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드 (실시예 12);

N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드 (실시예 13);

2,5-다이클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에티닐)피리딘-2-일]벤젠-1-설폰아미드 (실시예 14);

N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2,5-다이클로로벤젠-1-설폰아미드 (실시예 15);

N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2,5-다이클로로-3-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드 (실시예 16);

2,5-다이클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-3-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드 (실시예 17);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 18);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{[1,3]티아졸로[4,5-c]피리딘-7-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 19);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 20);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 21);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 22);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 23);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 24);

5-클로로-N-(3-플루오로-4-(2-[2-(메틸아미노)피리미딘-5-일]에티닐)피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

(실시예 25);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 26);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피라진-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 27);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 28);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 29);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 30);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 31);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 32);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 33);

N-{4-[2-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 34);

N-{4-[2-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 35);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 36);

5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{3-메톡시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 37); 및

N-[4-(2-{5-아미노피리도[3,4-b]피라진-8-일}에티닐)-3-플루오로피리딘-2-일]-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 38),

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아미드, 카르바메이트, 또는 그러한 에스테르, 아미드 또는 카르바메이트의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 조성물은 적어도 하나의 추가 치료제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 추가 치료제는 1-아스파라기나제 또는 프로테아좀 억제제인, 약제학적 조성물.

청구항 20

의약으로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제17항 내지 제19항 중 어느

한 항에 따른 조성물.

청구항 21

GCN2의 억제제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 22

암(예를 들어, 고형암 및 혈액암), 당뇨병성 망막병증, 심근 허혈, 당뇨병성 심근병증, 알레르기성 기도 염증, 독소루비신-유발 심장독성 및 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는 암이고, 상기 암은 결장직장암(예컨대, 결장직장암, 직장암, 항문암, 가족성 결장직장암, 유전성 비용종증 결장직장암, 위장관 기질 종양), 폐암(예컨대, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 악성 중피종), 중피종, 췌장암(예컨대, 췌관암, 췌장 내분비 종양), 인두암, 후두암, 식도암, 위암(예컨대, 유두상 선암종, 점액성 선암종, 선편평상피암종), 십이지장암, 소장암, 유방암(예컨대, 침윤성 유관암, 유관 상피내암, 염증성 유방암), 난소암(예컨대, 난소 상피 암종, 성선외생식세포종양, 난소 생식 세포 종양, 난소 저악성 잠재 종양), 고환 종양, 전립선암(예컨대, 호르몬-의존성 전립선암, 비-호르몬 의존성 전립선암, 거세-저항성 전립선암), 간암(예컨대, 간종양, 일차 간암, 간외담관암), 갑상선암(예컨대, 수질성 갑상선 암종), 신장암(예컨대, 신세포 암종(예컨대, 투명 세포 신세포 암종), 신우요관의 이행 상피 암종), 자궁암(예컨대, 자궁경부암, 자궁체부암, 자궁 육종), 임신성 용모막 암종, 뇌암(예컨대, 수모세포종, 신경교종, 교모세포종, 송과체성 성상 세포종, 모양세포성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 뇌하수체 선종), 망막 모세포종, 피부암(예컨대, 기저세포암종, 악성 흑색종(흑색종)), 육종(예컨대, 횡문근육종, 평활근육종, 연부조직 육종, 방추 세포 육종, 골육종), 악성 골 종양, 방광암, 및 혈액암(예컨대, 다발성 골수종, 무증상 골수종, 형질세포종, 백혈병(예컨대, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(만성 백혈병의 아세포발증 포함)), 비-호지킨 림프종, 악성 림프종, 호지킨병, 만성 골수증식성 질환), 및 알려지지 않은 원발성 핵의 암)으로 이루어진 군으로부터 선택되고/되거나;

상기 질환 또는 장애는 MYC 돌연변이를 갖는 암(즉, MYC 유전자에 돌연변이가 있는 암)인, 화합물 또는 조성물.

청구항 24

포유류에서 GCN2의 억제제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애, 예를 들어, 암(예를 들어, 고형암 및 혈액암), 당뇨병성 망막병증, 심근 허혈, 당뇨병성 심근병증, 알레르기성 기도 염증, 독소루비신-유발 심장독성 및 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 치료적 유효량을 상기 포유류에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

GCN2의 억제제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애, 예를 들어, 암(예를 들어, 고형암 및 혈액암), 당뇨병성 망막병증, 심근 허혈, 당뇨병성 심근병증, 알레르기성 기도 염증, 독소루비신-유발 심장독성 및 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 억제학적 조성물, 및 의약으로서의 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 GCN2(general control nonderepressible 2)의 억제제이므로, 다양한 병태의 치료 또는 예방에 유

[0001]

용할 수 있으며, 특히 암과 같은 질환의 치료에 사용하기에 유용할 수 있다.

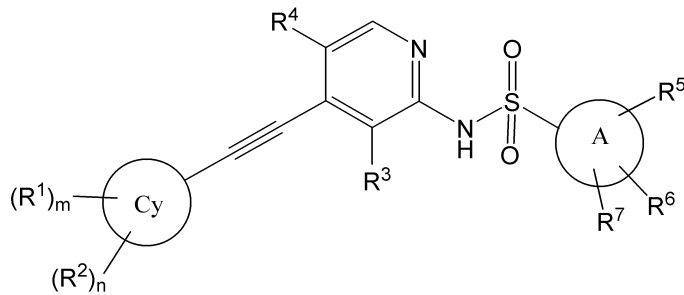
배경 기술

- [0002] EIF2AK4에 의해 인코딩된 키나제 GCN2는 아미노산 부족에 대한 세포 적응의 중추적 조절 인자이다(문헌[Castilho, B. A., et al (2014) Biochim Biophys Acta 1843, 1948-1968]). GCN2는 낮은 아미노산 수준의 결과로서 하전되지 않은 tRNA가 축적될 때 활성화된다(문헌[Romano, P. R., et al (1998) AutMol Cell Biol 18, 2282-2297; and Wek, S. A., et al (1995) Mol Cell Biol 15, 4497-4506]). 활성화된 GCN2는 그의 유일하게 알려진 표적인 번역 개시 인자 eIF2 α 를 인산화하여 전반적인 단백질 합성을 약화시킨다. GCN2는 또한 mTORC1의 Sestrin2-매개 억제제를 조절하고 오토파지(autophagy)를 유도한다(문헌[Talloczy, Z., et al (2002) Proc Natl Acad Sci U S A 99, 190-195]; 문헌[Wengrod, J., et al (2015) Sci Signal 8, ra27]; 문헌[B'Chir, W., et al (2013) Nucleic Acids Res 41, 7683-7699]; 문헌[Ye, J., et al (2015) Genes Dev 29, 2331-2336]; 및 문헌[Ravindran, R., et al (2016) Nature 531, 523-527]). 이러한 GCN2 효과들은 함께 아미노산 부족으로부터 세포의 회복을 촉진한다.
- [0003] 고형 종양에서, GCN2 신호 전달은 영양 결핍 상태에서의 암세포 생존에 중요하다(문헌[Wang, Y., et al (2013) Neoplasia 15, 989-997]; 문헌[Ye, J., et al (2010) EMBO J 29, 2082-2096]; 및 문헌[Parzych, K., et al (2019) Oncogene 38, 3216-3231]). GCN2는 또한 번역 속도가 암 세포의 생물에너지 능력(bioenergetic capacity) 및 생존과 양립가능한 것을 보장하도록 단백질 합성을 조정함으로써, MYC-유도 종양 진행에서 핵심 역할을 하는 것으로 나타났다(문헌[Tameire, F., et al (2019) Nat Cell Biol 21, 889-899]; 및 문헌[Schmidt, S., et al. (2019) Nat Cell Biol 21, 1413-1424]). 더욱이, 일부 종양은 항암 면역 공격으로부터의 보호를 위해 골수 GCN2 신호에 의존할 수 있다(문헌[Halaby, M. J., et al (2019). Sci Immunol 4(42), eaax8189]). GCN2 결핍은 아스파라기나제 치료의 항종양 효과를 향상시킨다(문헌[Ye, J., et al (2010) EMBO J 29, 2082-2096]; 및 문헌[Bunpo, P., et al (2009) J Biol Chem 284, 32742-32749]). 중요하게는, GCN2가 결핍된 마우스는 필수 아미노산이 부족한 식이를 섭취하지 않는 한 육안 병리를 나타내지 않는다(문헌[Anthony, T. G., et al (2004) J Biol Chem 279, 36553-36561]; 및 문헌[Zhang, P., et al (2002) Mol Cell Biol 22, 6681-6688]). 종합하면, 이러한 데이터는 GCN2 억제가 다양한 범위의 암에서 효과적인 암 치료법일 수 있음을 시사한다.
- [0004] 프로테아좀 억제제가 세포 내 아미노산 부족을 유발하며, 이 효과는 프로테아좀 억제제 치료 시 다발성 골수종 세포 사멸의 주요 원인일 수 있음이 또한 밝혀졌다(문헌[Parzych, K., et al (2015) Cell death & disease 6, e2031]; 문헌[Suraweera, A., et al (2012) Mol Cell 48, 242-253]; 및 문헌[Vabulas, R. M., and Hartl, F. U. (2005) Science 310, 1960-1963]). 따라서 GCN2 억제는 다발성 골수종의 치료에서 프로테아좀 억제제와 조합하여 특히 효과적일 것으로 예상된다.
- [0005] 알려진 GCN2 억제제는 거의 없다. 국제특허 공개 WO 2018/030466호(타케다 파마슈티칼 컴퍼니 리미티드(Takeda Pharmaceutical Company Limited))는 알키닐-페닐 코어를 갖는 일련의 GCN2 억제제 화합물을 개시한다. 다른 GCN2 억제제 화합물은 문헌[Fujimoto, J. et al (2019) ACS Med. Chem. Lett 10(1), 1498-1503], 및 미국 특허 출원 공개 제2019/0233411호 및 미국 특허 출원 공개 제2019/0233425호에 개시되어 있다.
- [0006] 추가의 GCN2 억제제 화합물, 특히 높은 효능을 갖는 GCN2 억제제 화합물, 및 양호한 약동학적 특성, 예컨대 양호한 용해도를 갖고, 따라서 예를 들어, 암의 치료를 위한 의약으로서 사용될 수 있는 GCN2 억제제 화합물에 대한 당업계의 요구가 있다.

발명의 내용

- [0007] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아마이드, 카르바메이트, 또는 그러한 에스테르, 아마이드 또는 카르바메이트의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염을 제공한다:

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] (상기 식에서,

[0011] Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 기이고;

[0012] m은 0 또는 1이고;

[0013] n은 0, 1 또는 2이고;

[0014] 존재하는 경우, R¹은 -NH₂; -NR^A(C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₁₋₆알킬); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); -NR^A(OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₃₋₆사이클로알킬); 및 -NR^A(적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기(여기서, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 -O-C₁₋₃알킬; OH; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); N(C₁₋₆알킬)₂; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₃₋₄사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환됨))로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0015] 존재하는 경우, R^A는 수소; OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 -C₁₋₆알킬; -C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃

알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기(여기서, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-3}$ 알킬; OH; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] 존재하는 경우, 각각의 R^2 는 옥소; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬; OH; $=O$; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$; 시아노; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] R^3 은 할로젠이고;

[0018] R^4 는 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0019] A는 페닐; 나프틸; 및 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R^5 는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); 및 $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] R^6 은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠, OH, 및

1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); N(C₁₋₆알킬)₂; 선택적으로 치환된 페닐; 선택적으로 치환된 나프틸; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기; 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 페닐, 나프틸, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기, 및 C₃₋₁₁사이클로알킬은 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0022] R⁷은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[0023] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 또한 제공한다.

[0024] 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공하며, 여기서 상기 조성물은 적어도 하나의 추가 치료제를 추가로 포함한다.

[0025] 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I에 따른 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.

[0026] 본 발명은 GCN2의 억제자가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I에 따른 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.

[0027] 본 발명은 암(예를 들어, 고형암 및 혈액암)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 I에 따른 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.

[0028] 본 발명은 포유류에서 GCN2의 억제자가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방(예를 들어, 포유류에서 암의 치료 또는 예방)을 위한 방법을 추가로 제공하며, 이 방법은 화학식 I에 따른 화합물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 포유류에 투여하는 단계를 포함한다.

[0029] 본 발명은 GCN2의 억제자가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방(예를 들어, 암의 치료 또는 예방)을 위한 의약의 제조를 위한 화학식 I에 따른 화합물의 용도를 추가로 제공한다.

[0030] 본 발명의 다양한 실시 형태의 추가의 유리한 특징이 종속항에서 그리고 하기 '발명을 실시하기 위한 구체적인 내용' 내에서 정의된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본 발명은 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0032] 본 발명의 화합물은 GCN2의 강력한 억제제인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 GCN2 활성 및/또는 개시 인자 eIF2α의 번역을 억제하여, 대사에서 전반적인 단백질 합성을 약화시킨다.

[0033] 본 발명의 화합물은 우수한 약동학적 특성을 갖는다. 특히, 이들은 수성 매질에서 양호한 용해도를 갖는다.

본 발명의 화합물은 또한 양호한 생체이용률 및 매우 적합한 "약물-유사" 약동학적 특성을 갖는다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 용도를 또한 제공한다.

[0034] 서론에 언급된 바와 같이, 국제특허 공개 WO 2018/030466호(타케다 파마슈티칼 컴퍼니 리미티드)는 알킬닐-페닐 코어를 갖는 일련의 GCN2 억제제 화합물을 개시한다. 본 발명의 화합물은 놀랍게도 국제특허 공개 WO 2018/030466호에 개시된 화합물과 비교하여 우수한 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 본 명세서의 데이터에 의해 입증된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 수성 매질에서 현저히 더 용해성이고, 이들은 또한 GCN2 활성의 억제에서 강한 효능을 갖는다.

[0035] 또한, 본 발명의 화합물은 GCN2에 대한 양호한 키나제 선택성을 갖는 것으로 본 발명자들에 의해 밝혀졌다. 본 발명의 화합물의 키나제 선택성은, 키놈스캔(KINOMEScan)TM 분석에서, 국제특허 공개 WO 2018/030466호의 화합물의 키나제 선택성보다 우수한 것으로 본 발명자들에 의해 밝혀졌다.

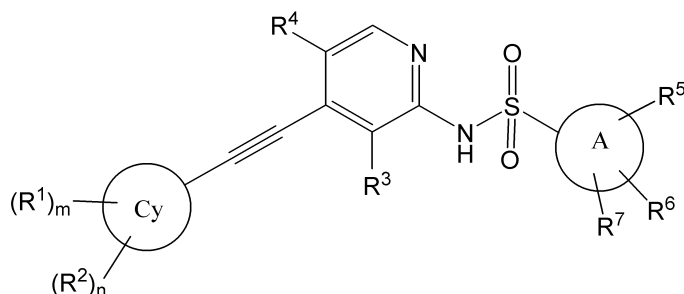
[0036] 본 발명의 실시는, 달리 지시되지 않는 한, 유기 화학, 약리학, 분자 생물학(제조합 기술 포함), 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 통상적인 기술을 사용한다. 이러한 기술은 문헌에서, 예컨대 문헌["Comprehensive Organic Synthesis" (B. M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992)]; 문헌["Handbook of Experimental Immunology" (D. M. Weir & C. C. Blackwell, eds., 1986)]; 문헌["Current Protocols in Molecular Biology" (F. M. Ausubel *et al.*, eds., 1987, and periodic updates)]; 및 문헌["Current Protocols in Immunology" (J. E. Coligan *et al.*, eds., 1991)]에서 설명되며, 이들 문헌의 각각은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.

[0037] 본 발명의 다양한 태양이 하기 섹션들에서 기술되지만; 하나의 특정 섹션에 기술된 본 발명의 태양은 임의의 특정 섹션으로 한정되지 않아야 한다. 또한, 변수가 정의를 수반하지 않는 경우, 변수의 이전 정의(들)가 적용될 수 있다.

[0038] 본 발명의 실시 형태

[0039] 본 발명은 하기 일반 화학식 I에 따른 화합물(예를 들어, 화합물은 하기에 기재된 바와 같은 화학식 IA 또는 화학식 IB의 화합물임), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아마이드, 카르바메이트, 또는 그러한 에스테르, 아마이드 또는 카르바메이트의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염을 제공한다:

[0040] [화학식 I]



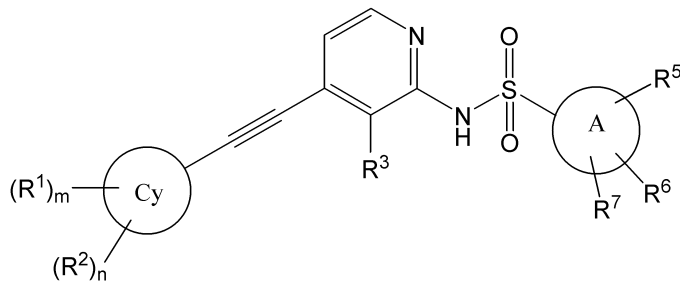
[0041] 본 발명의 화합물에 존재하는 치환체에 따라, 화합물은 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 키랄(비대칭) 중심을 포함할 수 있거나, 또는 화합물 전체가 키랄일 수 있다. 모든 개별 입체이성질체 뿐만 아니라 이들의 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0043] 부분입체이성질체 혼합물은, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정과 같은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의한 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 키랄 HPLC 컬럼에 의해 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물(예를 들어, 키랄 알코올 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드와 같은 키랄 보조제)과의 반응에 의해 부분입체이성질체 혼합물로 전환하여 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환(예를 들어, 가수분해)함으로써 또한 분리될 수 있다.

[0044] 예를 들어 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나 탄소 원자가 탄소-13 원자로 대체된 동위원소 형태가 또한 본 발명에 포함된다. 소정 동위원소 형태는 유익한 생물학적 특성, 예를 들어 다른 동위원소 형태에 비해 개선된 대사 안정성 또는 향상된 치료 활성을 가질 수 있거나; 또는 특정 동위원소 형태가 생물학적 이미징 목적에 유용할 수 있으며, 예를 들어, 탄소-11, 질소-13, 산소-15 또는 불소-18 동위원소 변이체가 양전자 방출 단층촬영에 사용될 수 있다.

[0045] 한 가지 바람직한 실시 형태에서, R^4 는 수소이며, 즉, 본 발명의 화합물은 화학식 IA의 화합물이다:

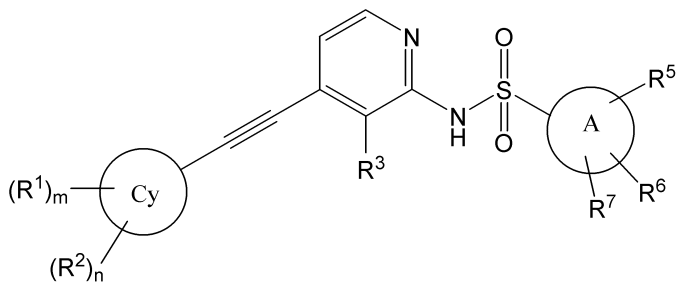
[0046] [화학식 IA]



[0047]

[0048] 또 다른 특히 바람직한 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IB의 화합물이다:

[0049] [화학식 IB]



[0050]

[0051] 상기 식에서,

[0052] m은 0 또는 1이고;

[0053] n은 0이고;

[0054] R^1 은 아미노이고;

[0055] Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴 기, 예를 들어, 피리미디닐, 피라졸로피리디닐, 나프티리디닐(예를 들어, 1,7-나프티리디닐 및 1,6- 나프티리디닐), 피리도피라지닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 퀴놀살리닐 또는 이미다조피라지닐이다.

[0056] R^3 은 할로젠, 예를 들어, F이고;

[0057] A는 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원 헤테로아릴 기, 예를 들어, 피리디닐이고;

[0058] R^5 는 할로젠이고;

[0059] R^6 은 0-C₁₋₃알킬이고;

[0060] R^7 은 수소이다.

[0061] 일 실시 형태에서, -A(R^5 , R^6 , R^7)은 2-C₁₋₃알콕시 5-할로피리디닐, 예를 들어, 2-메톡시-5-클로로피리디드-3-일이다.

[0062] 본 발명의 화합물에서, R^3 은 할로젠이고, 예를 들어, R^3 은 F 또는 Cl이다. 바람직한 일 실시 형태에서, R^3 은 F이다.

[0063] 본 발명의 화합물에서, R^4 는 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 일 실시 형태에서,

R^4 는 수소, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 바람직한 실시 형태에서, R^4 는 수소 및 F로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0064] 매우 바람직한 일 실시 형태에서, R^4 는 수소이다.

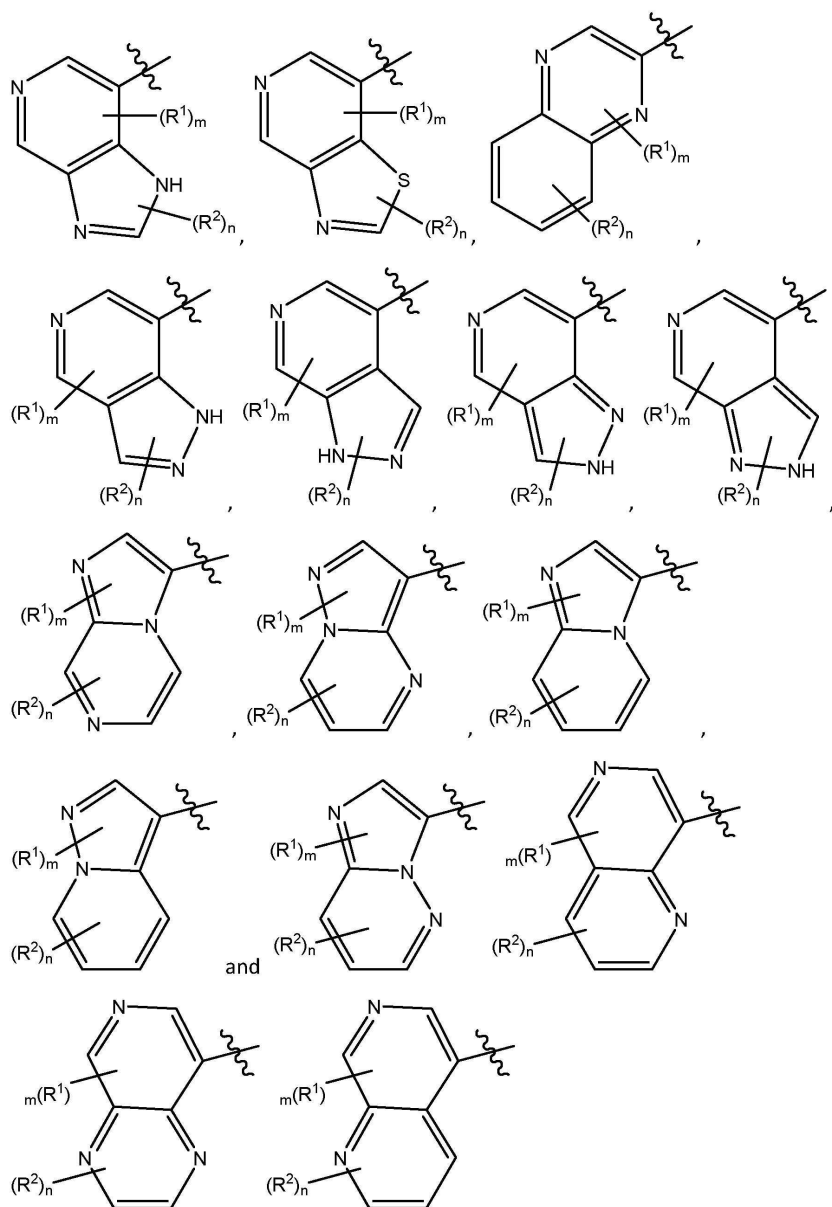
[0065] 다른 매우 바람직한 실시 형태에서, R^3 은 F 또는 Cl이고; R^4 는 수소이다.

[0066] 본 발명의 화합물에서, Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 헤테로아릴 기이다.

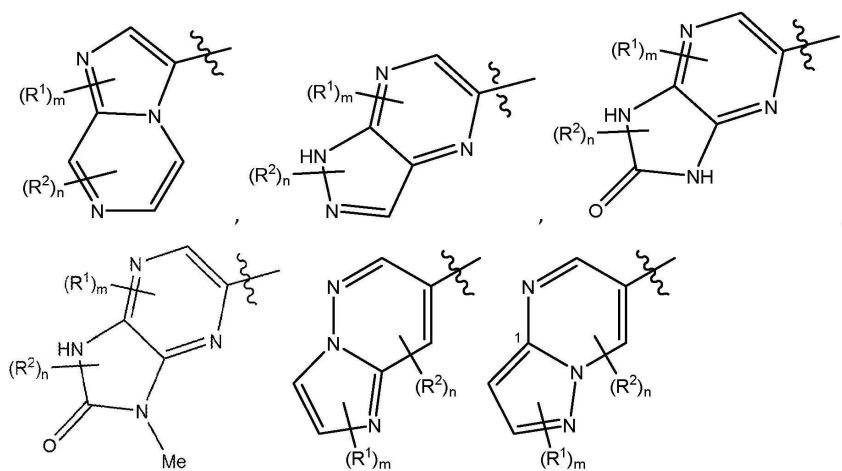
[0067] 바람직하게는, Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 헤테로아릴 기이다.

[0068] 바람직한 일 실시 형태에서, Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S(바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 헤테로아릴 기이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S(바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기이거나; Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S(바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원 헤테로아릴 기이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S(바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자(바람직하게는 선택적으로 1개의 추가 헤테로원자)를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기이거나; Cy는 적어도 2개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S(바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개의 추가 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원 헤테로아릴 기이다.

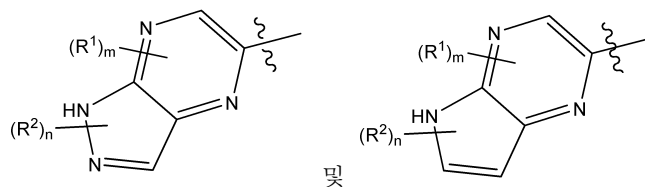
[0069] Cy가 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로 1, 2 또는 3개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 헤테로아릴 기인 소정 실시 형태에서, 헤테로아릴은 피리딜(즉, 피리디닐), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 테트라하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴, 아이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 벤조[a]이미다졸릴), 벤조피라졸릴(예를 들어, 벤조[e]피라졸릴), 벤조피리다지닐(예를 들어, 벤조[b]피리다지닐, 인돌리닐, 피리도이미다졸릴(예를 들어, 피리도[2,3-a]이미다졸릴, 피리도[3,4-a]이미다졸, 피리도[3,4-d]이미다졸), 피리도티아졸릴(예를 들어, 피리도[3,4-d]티아졸릴), 피리도피라졸릴(예를 들어, 피리도[3,4-c]피라졸릴, 피리도[3,4-d]피라졸릴 또는 피리도[3,4-e]피라졸릴) 피리도피리딜(예를 들어, 피리도[2,3-c]피리딜) 및 피라지노피리딜(예를 들어, 피라지노[2,3-c]피리딜)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 하나의 특히 바람직한 실시 형태에서, Cy는 피리미디닐 기이다.



[0072]



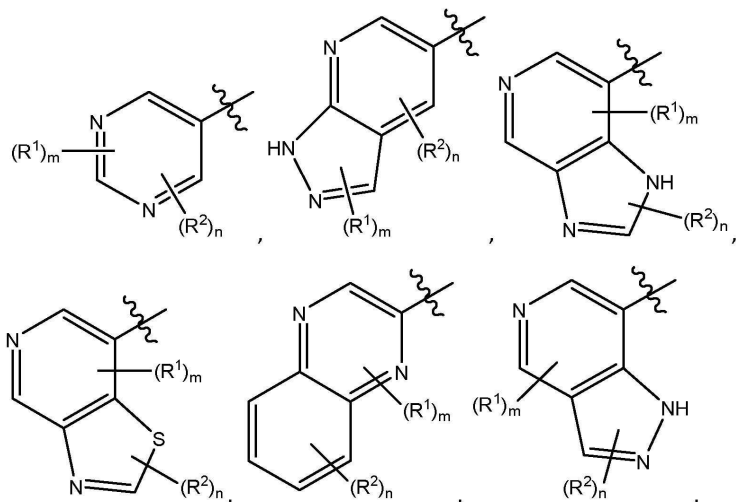
[0073]



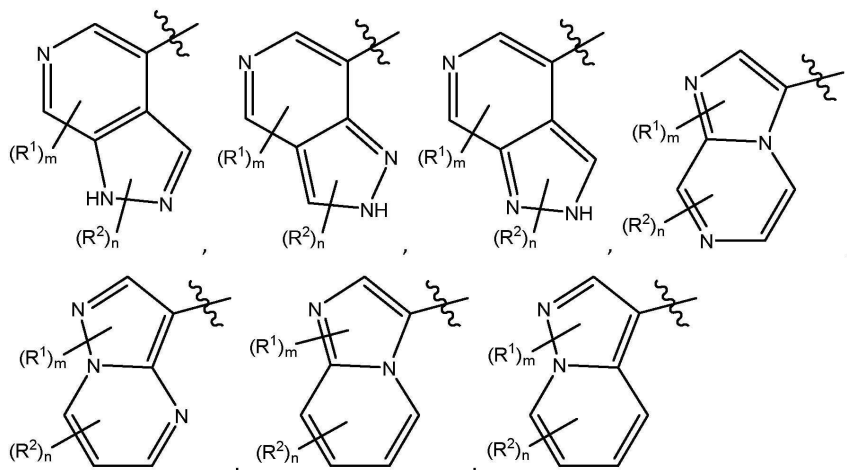
[0074]

및

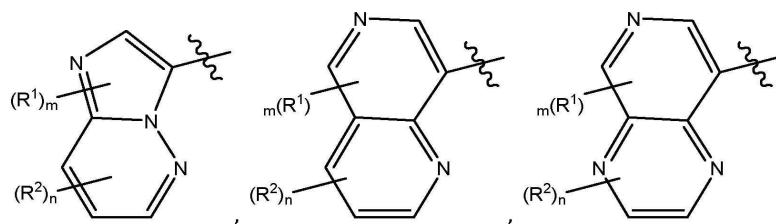
[0075] 더 바람직하게는, Cy는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



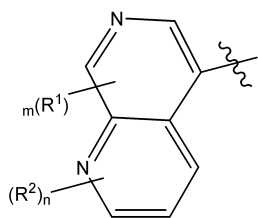
[0076]



[0077]

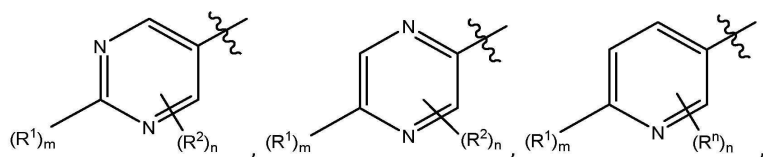


[0078]

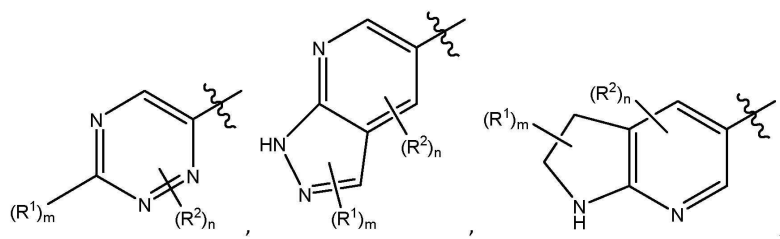
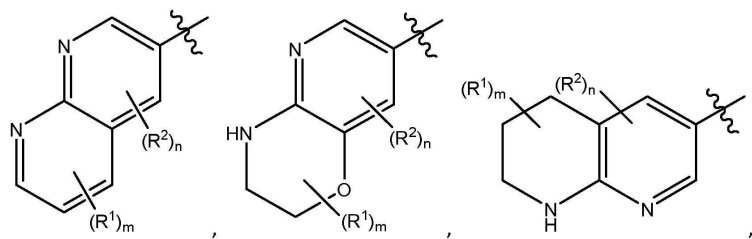
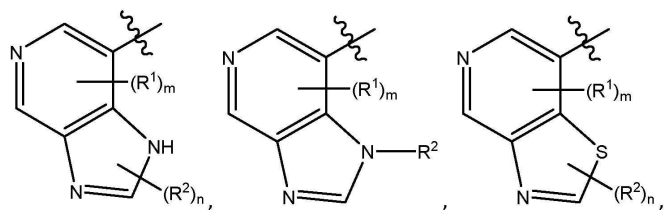
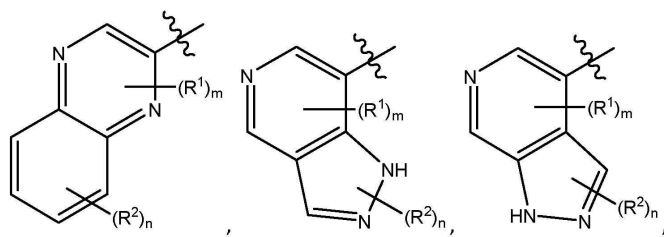
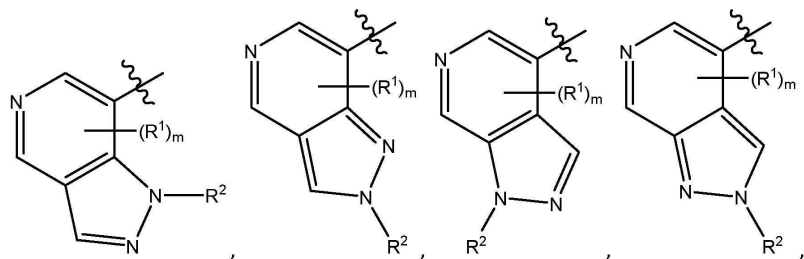


[0079]

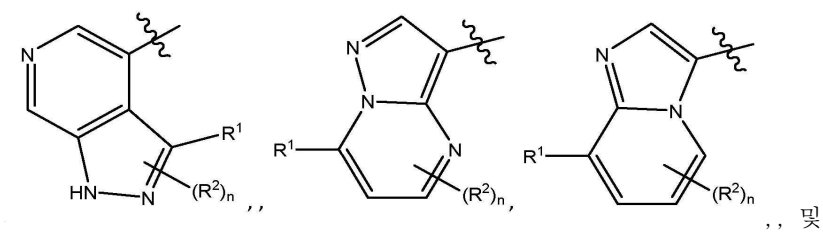
[0080] 소정 실시 형태에서, 바람직하게는 Cy는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



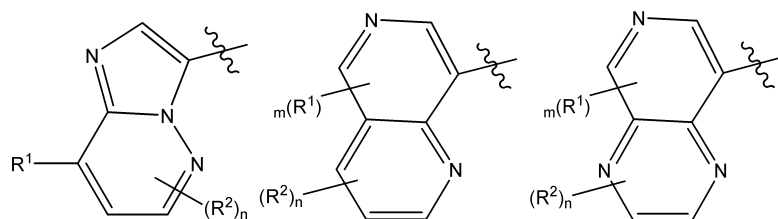
[0081]



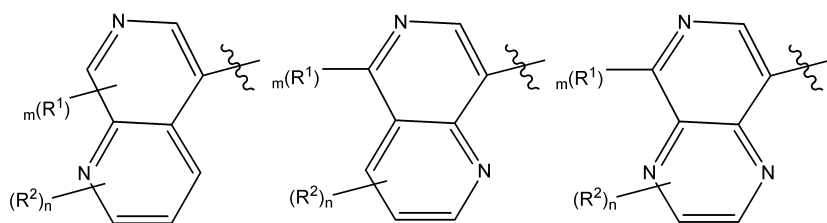
[0082]



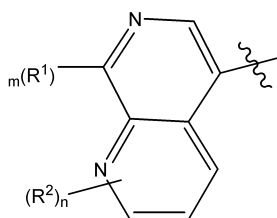
[0083]



[0084]

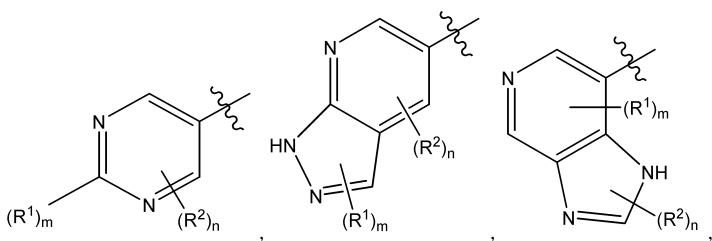


[0085]

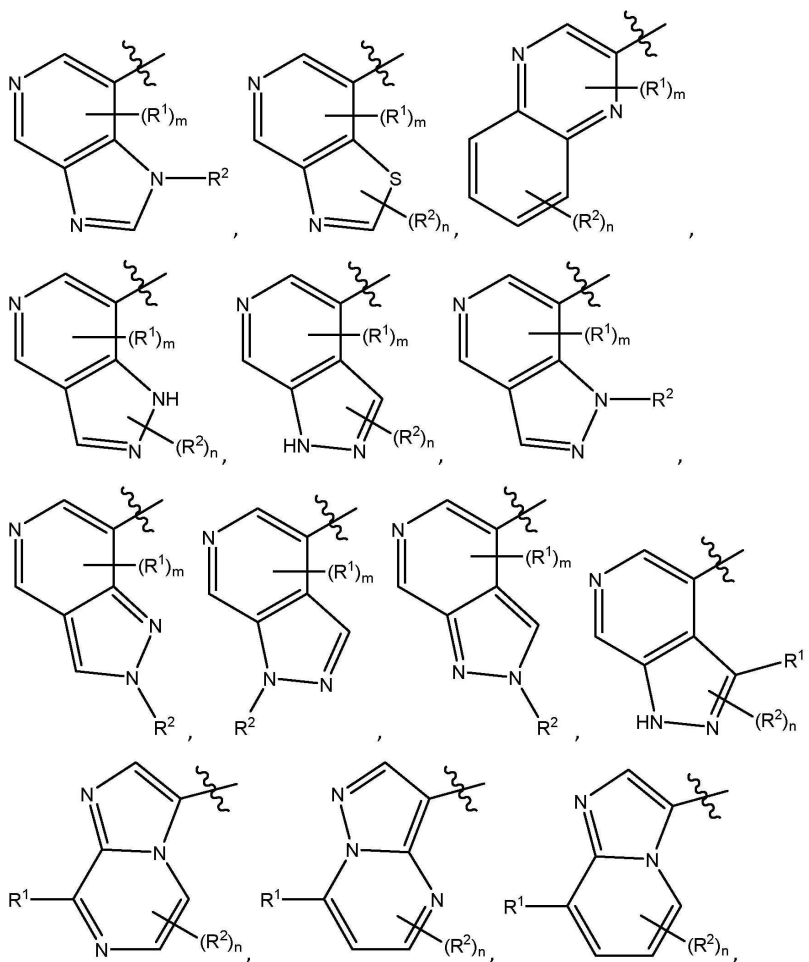


[0086]

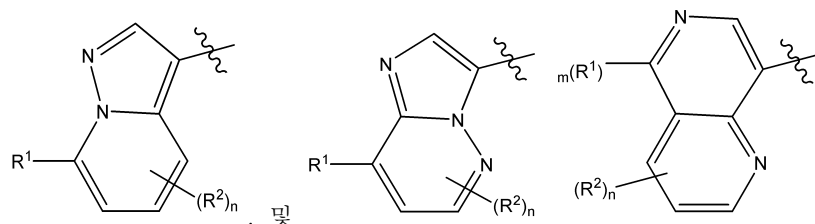
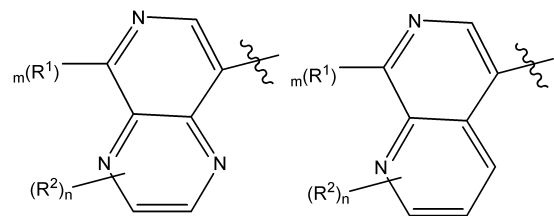
[0087] 더 바람직하게는, Cy는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



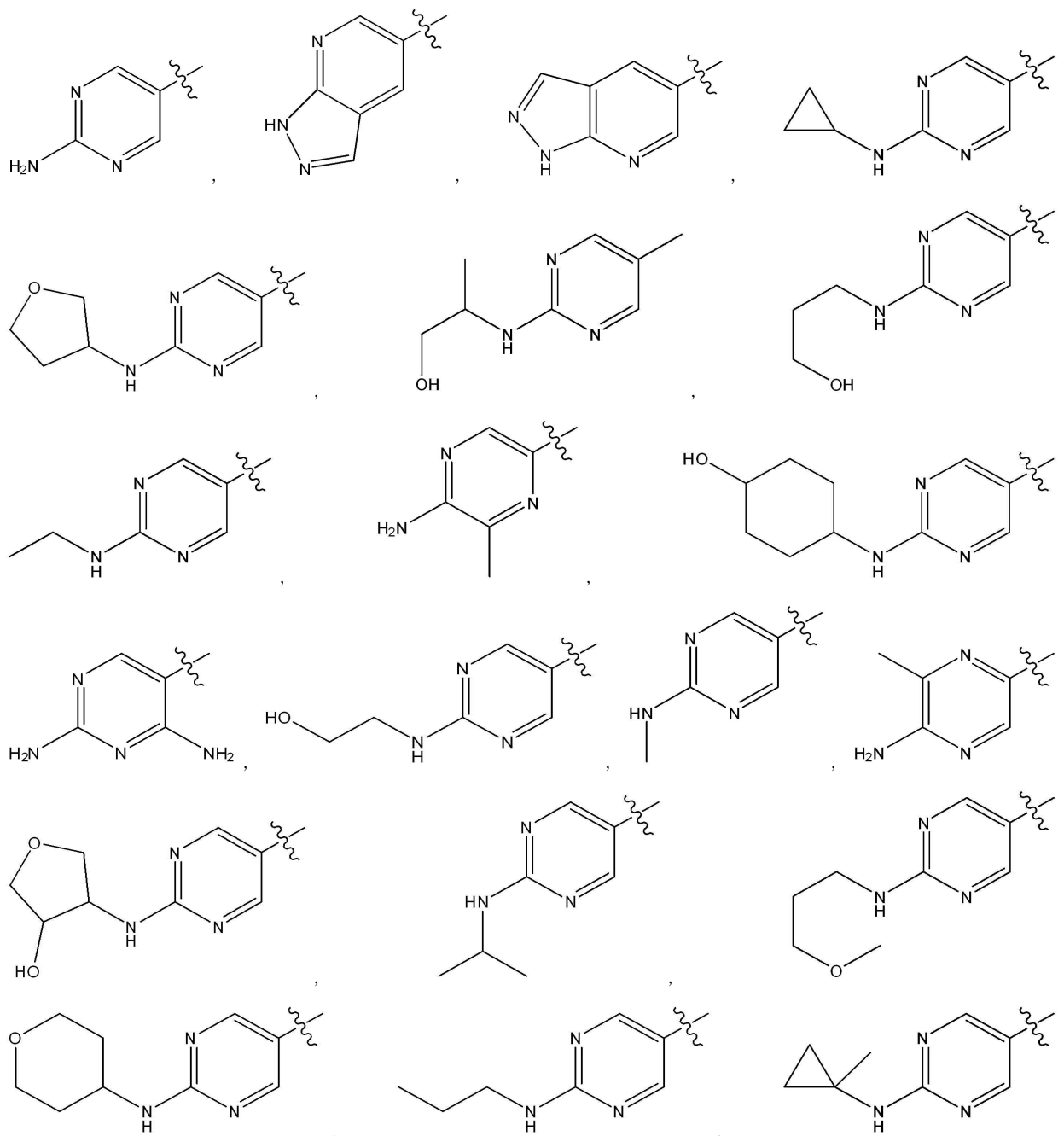
[0088]

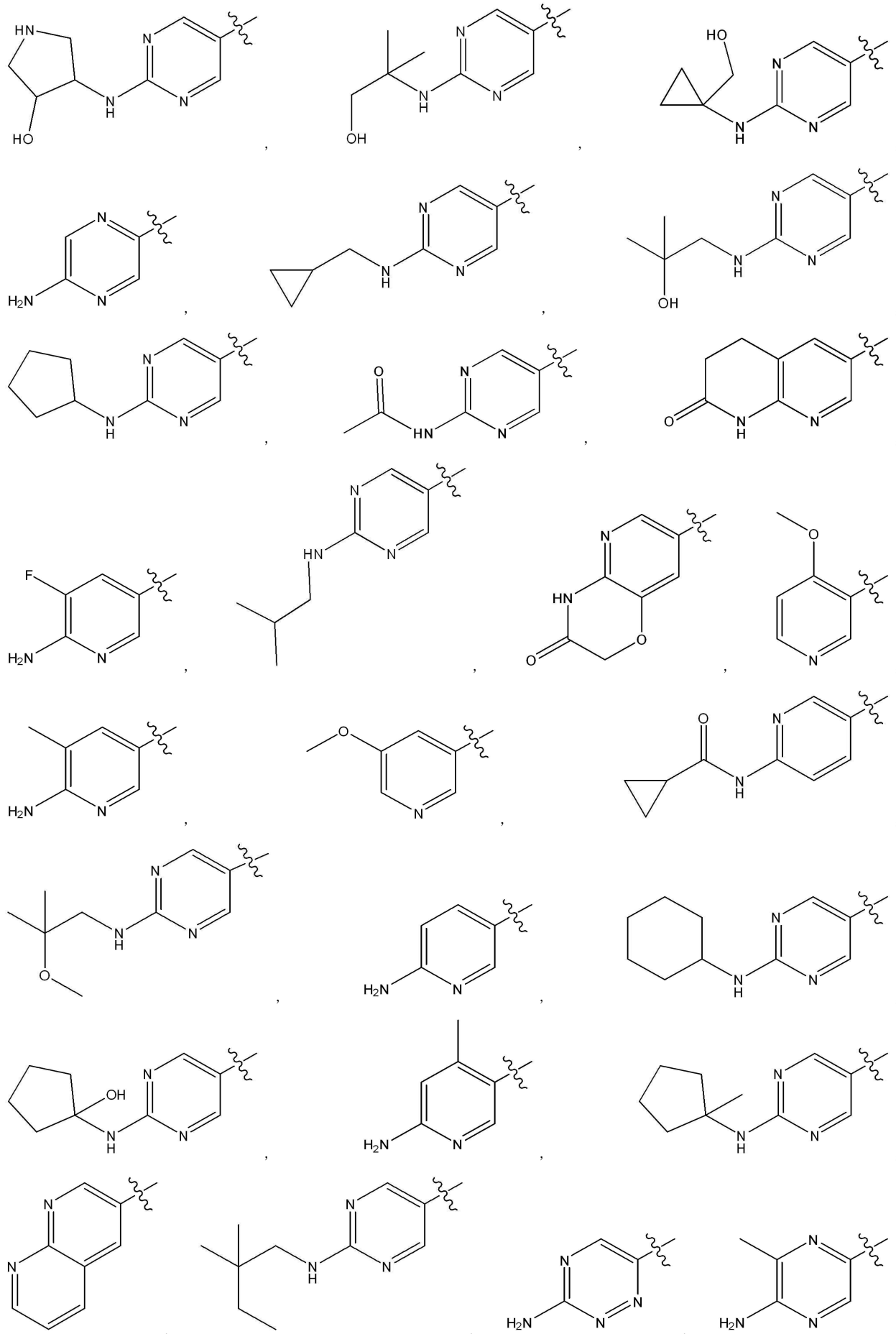


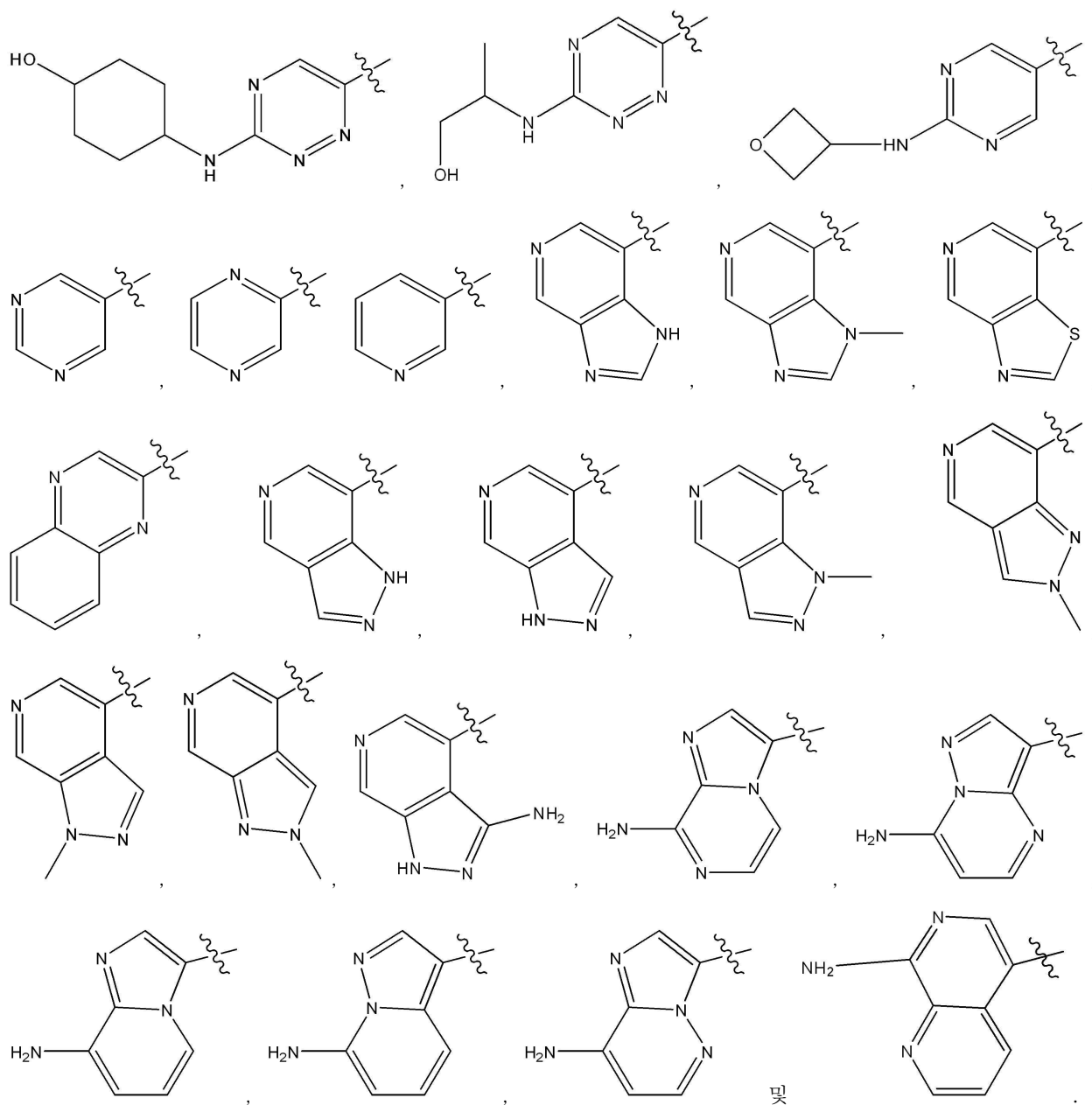
[0089]



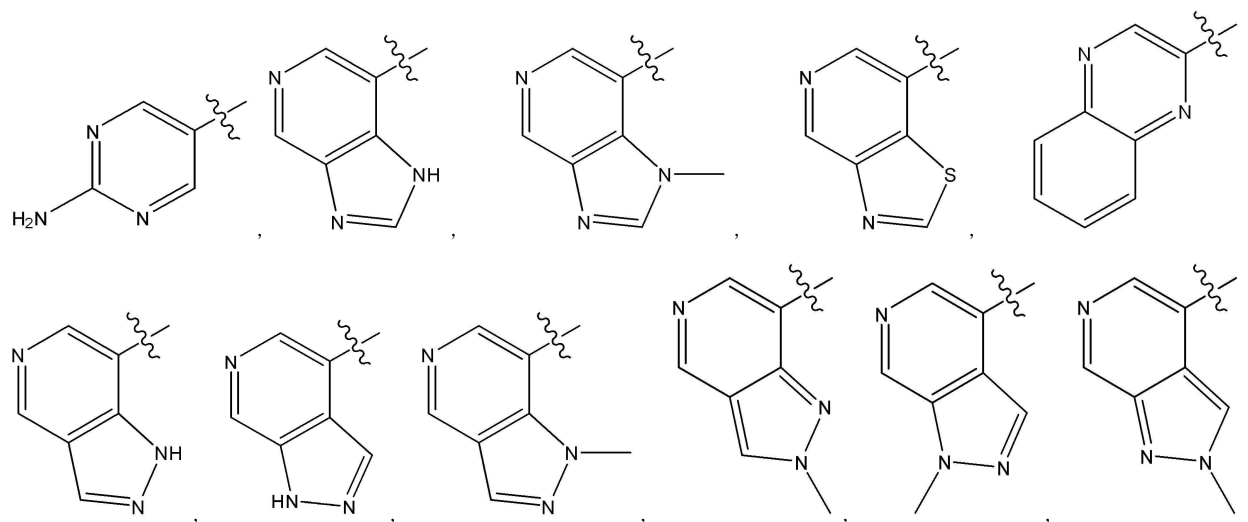
[0092] 소정 실시 형태에서, Cy는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

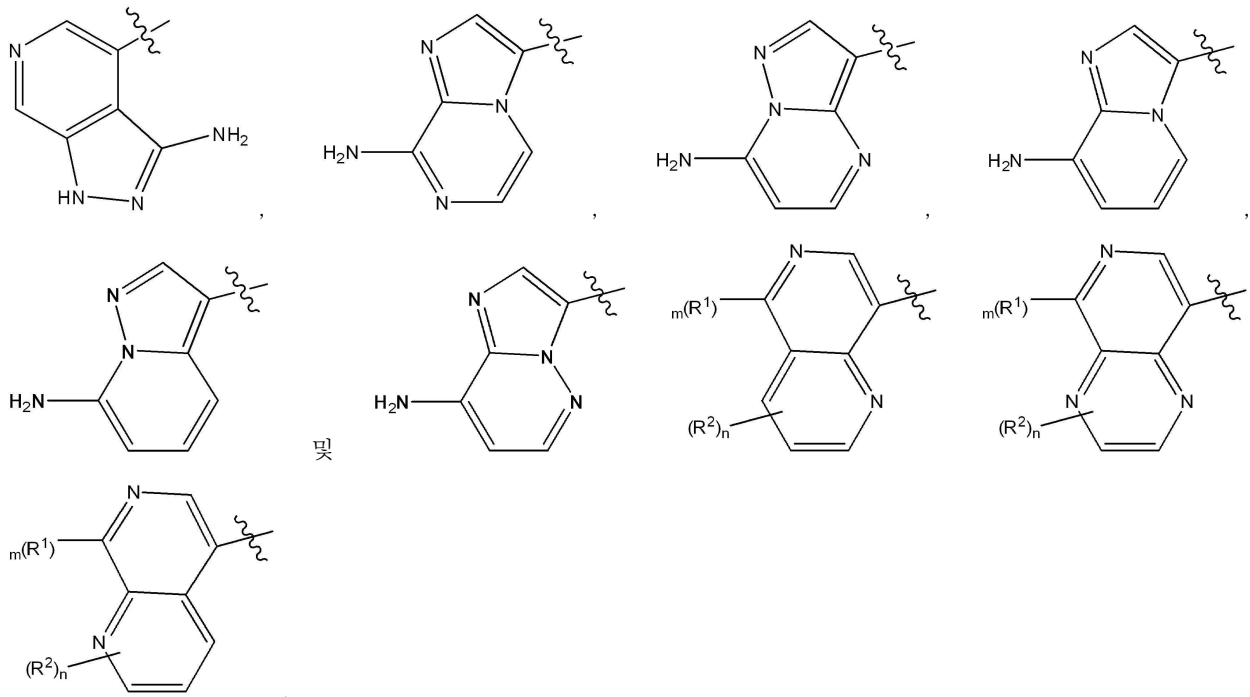






[0094] 더 바람직하게는, Cy는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:





- [0096] 의심의 여지를 없애기 위해, 함께 융합된 2개 이상의 고리를 포함하는 고리 시스템이 도시되고 R^1 및/또는 R^2 기 위치가 고리 상에 고정되지 않도록 R^1 및/또는 R^2 기가 도시된 경우, R^1 및/또는 R^2 기는 임의의 고리 상의 임의의 화학적으로 실현가능한 지점에 결합될 수 있다.
- [0097] 본 발명의 화합물에서, m 은 0 또는 1이고; n 은 0, 1 또는 2이다. 일 실시 형태에서, m 은 0 또는 1이고; n 은 0 또는 1이다.
- [0098] 소정의 바람직한 실시 형태에서, m 은 1이고; n 은 0, 1 또는 2이다(더 바람직하게는 n 은 0 또는 1이다). 바람직한 일 실시 형태에서, m 은 1이고; n 은 1이다. 또 다른 바람직한 실시 형태에서, m 은 1이고; n 은 0이다.
- [0099] 소정 실시 형태에서, m 은 0이고; n 은 0, 1 또는 2이다(더 바람직하게는 n 은 0 또는 1이다). 일 실시 형태에서, m 은 0이고; n 은 1이다. 다른 실시 형태에서, m 은 0이고; n 은 0이다. 다른 실시 형태에서, m 은 0이고; n 은 2이다.
- [0100] 본 발명의 실시 형태에서, 존재하는 경우, R^1 은 $-NH_2$; $-NR^A(C_{1-6}\text{알킬})$ (예를 들어, $-NR^A(C_{1-3}\text{알킬})$); $-NR^A(OH)$, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}\text{알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 $C_{1-6}\text{알킬}$ (예를 들어, $-NR^A(OH)$, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}\text{알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 $C_{1-3}\text{알킬}$); $-NR^A(OH)$, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}\text{알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $C(O)C_{1-6}\text{알킬}$ (예를 들어, $-NR^A(OH)$, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}\text{알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $C(O)C_{1-3}\text{알킬}$); $-NR^A(C_{0-3}\text{알킬렌}-C_{3-6}\text{사이클로알킬})$ (여기서, 상기 사이클로알킬은 OH , 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $C_{1-3}\text{알킬}$, $C_{1-3}\text{알킬}-OH$, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}\text{알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); $-NR^A(C_{0-3}\text{알킬렌}-C_{3-6}\text{헤테로사이클로알킬})$ (여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH , 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $C_{1-3}\text{알킬}$, $C_{1-3}\text{알킬}-OH$, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}\text{알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨));

$-\text{NR}^{\text{A}}(\text{OH}, \text{할로젠}, 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{C}_{1-3}\text{알킬}, \text{C}_{1-3}\text{알킬-OH}, \text{ 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } \text{C}(\text{O})\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬})$; 및 $-\text{NR}^{\text{A}}$ (적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기(여기서, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $\text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } \text{C}_{1-3}\text{알킬}$; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $\text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } -\text{O-C}_{1-3}\text{알킬}$; OH; NH_2 ; $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$; $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-3}\text{알킬-OH}$, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $\text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } \text{C}_{3-4}\text{사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1 \text{ 또는 } 2\text{개의 치환체로 선택적으로 치환됨}))$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0101]

바람직한 일 실시 형태에서, R^{A} 는 수소이고, 따라서, 존재하는 경우, R^1 은 $-\text{NH}_2$; $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$ (예를 들어, $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{알킬})$); $-\text{NH}(\text{OH}, \text{할로젠}, \text{ 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 치환된 } \text{C}_{1-6}\text{알킬})$ (예를 들어, $-\text{NH}(\text{OH}, \text{할로젠}, \text{ 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 치환된 } \text{C}_{1-3}\text{알킬})$); $-\text{NH}(\text{OH}, \text{할로젠}, \text{ 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } \text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{알킬})$ (예를 들어, $-\text{NH}(\text{OH}, \text{할로젠}, \text{ 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } \text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}\text{알킬})$); $-\text{NH}(-\text{C}_{0-3}\text{알킬렌-C}_{3-6}\text{사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{C}_{1-3}\text{알킬}, \text{C}_{1-3}\text{알킬-OH, 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환됨}))$; $-\text{NH}(-\text{C}_{0-3}\text{알킬렌-C}_{3-6}\text{헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{C}_{1-3}\text{알킬}, \text{C}_{1-3}\text{알킬-OH, 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환됨}))$; $-\text{NH}(\text{OH}, \text{할로젠}, 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{C}_{1-3}\text{알킬}, \text{C}_{1-3}\text{알킬-OH, 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } -\text{C}(\text{O})\text{C}_{3-6}\text{사이클로알킬})$; 및 $-\text{NH}(\text{적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 } 1 \text{ 또는 } 2\text{개의 추가 헤테로원자를 포함하는 } 5\text{원 또는 } 6\text{원 헤테로아릴 기(여기서, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } \text{C}_{1-3}\text{알킬}$; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $\text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } -\text{O-C}_{1-3}\text{알킬}$; OH; NH_2 ; $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$; $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $\text{C}_{1-3}\text{알킬}$, $\text{C}_{1-3}\text{알킬-OH}$, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $\text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 선택적으로 치환된 } \text{C}_{3-4}\text{사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1 \text{ 또는 } 2\text{개의 치환체로 선택적으로 치환됨}))$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0102]

본 발명의 일 실시 형태에서, 존재하는 경우, R^1 은 $-\text{NH}_2$; $-\text{NR}^{\text{A}}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})$; $-\text{NR}^{\text{A}}(\text{OH}, \text{할로젠}, \text{ 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } \text{O-C}_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 기로 치$

환된 C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₁₋₆알킬); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); 및 -NR^A(OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₃₋₆사이클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0103] 본 발명의 일 실시 형태에서, 존재하는 경우, R¹은 -NH₂; -NR^A(C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬); -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)); 및 -NR^A(C₀₋₃알킬렌-C₃₋₆헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬, C₁₋₃알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨))로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0104] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 존재하는 경우, R¹은 -NH₂; -NR^A(C₁₋₆알킬) (예를 들어, -NR^A(C₁₋₃알킬)); 및 -NR^A(OH, 할로젠, 및 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬) (예를 들어, -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₃알킬))로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] 본 발명의 바람직한 일 실시 형태에서, 존재하는 경우, R¹은 -NH₂이다.

[0106] R¹이 -NR^A(C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬); 또는 -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₁₋₆알킬)일 수 있는 실시 형태에서; C₁₋₆알킬 기는 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 및 헥실로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0107] R¹이 -NR^A(C₁₋₆알킬); -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬); 또는 -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C(O)C₁₋₆알킬)일 수 있는 소정 실시 형태에서; C₁₋₆알킬은 C₁₋₄알킬 기(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸 기), 또는 C₁₋₃알킬 기(예를 들어, 메틸, 에

틸, n-프로필, 또는 i-프로필 기)일 수 있다.

[0108] R^1 이 $-NR^A(C_{0-3}\text{알킬렌}-C_{3-6}\text{사이클로알킬})$ (여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); 또는 $-NR^A(OH, \text{할로젠}, 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } C_{1-3}\text{알킬}, C_{1-3}\text{알킬-OH}, \text{ 및 } 1, 2 \text{ 또는 } 3\text{개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 } O-C_{1-3}\text{알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 } C(O)C_{3-6}\text{사이클로알킬})$ 일 수 있는 실시 형태에서, 바람직하게는 C_{3-6} 사이클로알킬 기는 모노사이클릭 C_{3-6} 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{3-6} 사이클로알킬 기이다.

[0109] R^1 이 $-NR^A(C_{0-3}\text{알킬렌}-C_{3-6}\text{헤테로사이클로알킬})$ (여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)일 수 있는 실시 형태에서, 바람직하게는 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬 기는 모노사이클릭 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬, 예를 들어 아지리딘, 옥시란, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸라딘, 피페리딘, 다이옥산, 모르폴린, 다이티안, 옥사티안, 및 티오모르폴린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬 기이다.

[0110] R^1 이 NR^A (적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기(여기서, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-3}$ 알킬; OH; NH_2 ; $NH(C_{1-6}\text{알킬})$; $N(C_{1-6}\text{알킬})_2$; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환됨)일 수 있는 실시 형태에서, 바람직하게는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S, 더 바람직하게는 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함한다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 피리딜(즉, 피리디닐), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아아졸릴, 1,2,4-티아다리아아졸릴, 및 아이소티아아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0111] 본 발명의 화합물에서, 존재하는 경우, R^A 는 수소; OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬(예를 들어, OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-3}$ 알킬); $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택

적으로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬(예를 들어, OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-3}$ 알킬); OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기(여기서, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-3}$ 알킬; OH; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0112]

일 실시 형태에서, 존재하는 경우, R^A 는 수소; OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬; 및 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0113]

일 실시 형태에서, 존재하는 경우, R^A 는 수소; OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬; $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); 및 $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0114]

일 실시 형태에서, 존재하는 경우, R^A 는 수소; 및 OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬(예를 들어, OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-3}$ 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0115] 바람직한 일 실시 형태에서, 존재하는 경우, R^A 는 수소이다.
- [0116] R^A 가 OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬; 또는 OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬일 수 있는 실시 형태에서; C_{1-6} 알킬 기는 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 및 헥실로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0117] R^A 가 OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬; 또는 OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬일 수 있는 소정 실시 형태에서; C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알킬 기(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸 기), 또는 C_{1-3} 알킬 기(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 또는 i-프로필 기)이다.
- [0118] R^A 가 $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨); 또는 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-C(O)C_{3-6}$ 사이클로알킬일 수 있는 실시 형태에서, 바람직하게는 C_{3-6} 사이클로알킬 기는 모노사이클릭 C_{3-6} 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{3-6} 사이클로알킬 기이다.
- [0119] R^A 가 $-C_{0-3}$ 알킬렌- C_{3-6} 헤테로사이클로알킬(여기서, 상기 헤테로사이클로알킬은 OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환됨)일 수 있는 실시 형태에서, 바람직하게는 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬 기는 모노사이클릭 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬, 예를 들어 아지리딘, 옥시란, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸라딘, 피페리딘, 다이옥산, 모르폴린, 다이티안, 옥사티안, 및 티오모르폴린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬 기이다.
- [0120] R^A 가 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기일 수 있고, 상기 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-3}$ 알킬; OH; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$; 시아노; OH, 할로젠, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬-OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-4} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환되는 실시 형태에서, 바람직하게는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S, 더 바람직하게는 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함한다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 5원 또는 6원 헤테로아릴 기는 피리딜(즉, 피리디닐), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아자졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴, 및 아이소티아졸릴로 이루어

진 군으로부터 선택된다.

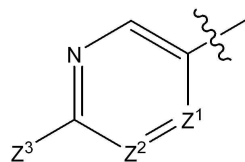
[0121] 본 발명의 화합물에서, 존재하는 경우, 각각의 R^2 는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬); 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬 (예를 들어, 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-3}$ 알킬); OH; $=O$; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬) (예를 들어, NH C_{1-3} 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬)₂ (예를 들어, NC_{1-3} 알킬)₂; 시아노; 및 할로젠, OH, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0122] 일 실시 형태에서, 존재하는 경우, 각각의 R^2 는 옥소; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬; OH; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0123] 일 실시 형태에서, 존재하는 경우, 각각의 R^2 는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬; 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0124] 일 실시 형태에서, 존재하는 경우, 각각의 R^2 는 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-3}$ 알킬; 및 OH로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0125] 일 실시 형태에서, Cy는 하기 화학식을 갖는 선택적으로 치환된 질소 함유 6원 방향족 고리이다:



[0126] 상기 식에서, Z^1 은 CH 또는 N이고;

[0128] Z^2 는 CH 또는 N이고;

[0129] Z^3 은 수소 또는 선택적으로 치환된 아미노 기(예를 들어, 수소, NH_2 , 또는 1 또는 2개의 치환체를 갖는 아미노 기(여기서, 치환체는 C_{1-6} 알킬 기, C_{2-6} 알케닐 기, C_{3-10} 사이클로알킬 기, C_{3-14} 아릴 기, C_{7-26} 아르알킬 기, C_{1-6} 알킬-카르보닐 기, C_{6-14} 아릴-카르보닐 기, C_{1-16} 아르알킬-카르보닐 기, 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릴카르보닐

기, 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릴카르보닐 기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐 기, 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릭 기, 카르바모일 기, 모노- 또는 다이- C_{1-6} 알킬-카르바모일 기,

[0130] 모노- 또는 다이- C_{7-16} 아르알킬-카르바모일 기, C_{1-6} 알킬설포닐 기 및 C_{6-14} 아릴설포닐 기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 선택적으로 치환체 군 A:

[0131] (1) 할로겐 원자, (2) 니트로 기, (3) 시아노 기, (4) 옥소 기, (5) 하이드록시 기, (6) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시 기, (7) C_{6-14} 아릴옥시 기(예컨대, 페녹시, 나프톡시) (8) C_{7-16} 아르알킬옥시 기(예컨대, 벤질옥시), (9) 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릴옥시 기(예컨대, 피리딜옥시), (10) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릴옥시 기(예컨대, 모르폴리닐옥시, 피페리디닐옥시), (11) C_{1-6} 알킬-카르보닐옥시 기(예컨대, 아세톡시, 프로파노일옥시), (12) C_{6-14} 아릴-카르보닐옥시 기(예컨대, 벤조일옥시, 1-나프토일옥시, 2-나프토일옥시), (13) C_{1-6} 알콕시-카르보닐옥시 기(예컨대, 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시, 프로폭시카르보닐옥시, 부톡시카르보닐옥시), (14) 모노- 또는 다이- C_{1-6} 알킬-카르바모일옥시 기(예컨대, 메틸카르바모일옥시, 에틸카르바모일옥시, 다이메틸카르바모일옥시, 다이에틸카르바모일옥시), (15) C_{6-14} 아릴-카르바모일옥시 기(예컨대, 페닐카르바모일옥시, 나프틸카르바모일옥시), (16) 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릴카르보닐옥시 기(예컨대, 니코티노일옥시) (17) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릴카르보닐옥시 기(예컨대, 모르폴리닐카르보닐옥시, 피페리디닐카르보닐옥시),

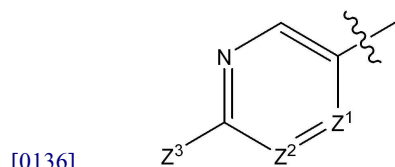
[0132] (18) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬설포닐옥시 기(예컨대, 메틸설포닐옥시, 트라이플루오로메틸설포닐옥시), (19) C_{1-6} 알킬 기로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴설포닐옥시 기(예컨대, 페닐설포닐옥시, 톨루엔설포닐옥시), (20) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬티오 기, (21) 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릭 기, (22) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릭 기, (23) 포르밀 기, (24) 카르복시 기, (25) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬-카르보닐 기, (26) C_{6-14} 아릴-카르보닐 기, (27) 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릴카르보닐 기, (28) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릴카르보닐 기, (29) C_{1-6} 알콕시-카르보닐 기, (30) C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐 기(예컨대, 페닐옥시카르보닐, 1-나프틸옥시카르보닐, 2-나프틸옥시카르보닐), (31) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐 기(예컨대, 벤질옥시카르보닐, 페네틸옥시카르보닐), (32) 카르바모일 기, (33) 티오카르바모일 기, (34) 모노- 또는 다이- C_{1-6} 알킬-카르바모일 기, (35) C_{6-14} 아릴-카르바모일 기(예컨대, 페닐카르바모일), (36) 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릴카르바모일 기(예컨대, 피리딜카르바모일, 티에닐카르바모일), (37) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릴카르바모일 기(예컨대, 모르폴리닐카르바모일, 피페리디닐카르바모일), (38) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬설포닐 기, (39) C_{6-14} 아릴설포닐 기, (40) 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릴설포닐 기(예컨대, 피리딜설포닐, 티에닐설포닐), (41) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬설포닐 기, (42) C_{6-14} 아릴설포닐 기(예컨대, 페닐설포닐, 1-나프틸설포닐, 2-나프틸설포닐) (43) 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릴설포닐 기(예컨대, 피리딜설포닐, 티에닐설포닐), (44) 아미노 기, (45) 모노- 또는 다이- C_{1-6} 알킬아미노 기(예컨대, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 아이소프로필아미노, 부틸아미노, 다이메틸아미노, 다이에틸아미노, 다이프로필아미노, 다이부틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노), (46) 모노- 또는 다이- C_{6-14} 아릴아미노 기(예컨대, 페닐아미노), (47) 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릴아미노 기(예컨대, 피리딜아미노), (48) C_{7-16} 아르알킬아미노 기(예컨대, 벤질아미노), (49) 포르밀아미노 기, (50) C_{1-6} 알킬-카르보닐아미노 기(예컨대, 아세틸아미노, 프로파노일아미노, 부타노일아미노), (51) (C_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬-카르보닐) 아미노 기(예컨대, N-아세틸-N-메틸아미노), (52) C_{6-14} 아릴-카르보닐아미노 기(예컨대, 페닐카르보닐아미노, 나프틸카르보닐아미노), (53) C_{1-6} 알콕시-카르보닐아미노 기(예컨대, 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, 프로폭시카르보닐아미노, 부톡시카르보닐아미노, tert-부톡시카르보닐아미노), (54) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐아미노 기(예컨대, 벤질옥시카르보닐아미노), (55) C_{1-6} 알킬설포닐아미노 기(예컨대, 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노), (56) C_{1-6} 알킬 기로 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴설포닐아미노 기(예컨대, 페닐설포닐아미노, 톨루엔설포닐아미노), (57) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기, (58) C_{2-6} 알케닐 기, (59) C_{2-6} 알킬닐 기, (60) C_{3-10} 사이클로알킬 기,

(61) C_{3-10} 사이클로알케닐 기 및 (62) C_{6-14} 아릴 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체를 가짐);

[0133] 또는 수소 또는 전술한 바와 같은 R^1 기)이거나,

[0134] 또는 Z^2 와 Z^3 은 서로 결합되어 선택적으로 치환된 고리(예를 들어, 선택적으로 치환된 4, 5, 6 또는 7 고리, 예컨대 선택적으로 치환된 4, 5, 6 또는 7 아릴, 헤테로아릴, 비-방향족 카르보사이클릭, 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 고리 (예를 들어, 치환체 군 A로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 전술한 바와 같은 1개의 R^1 기 및/또는 1 또는 2개의 R^2 기로 선택적으로 치환됨))를 형성한다.

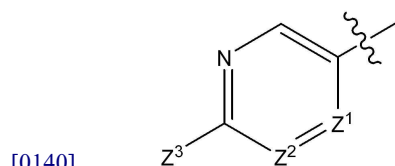
[0135] 일 실시 형태에서, Cy는 이고;



[0137] Z^1 과 Z^2 의 조합(Z^1 , Z^2)은 (CH, N), (N, CH) 또는 (N, N)이고;

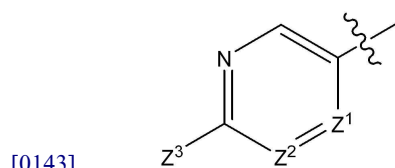
[0138] Cy는 (1) C_{1-6} 알킬 기 및 (2) 아미노 기 ($-NH_2$)로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 추가로 치환되고; Z^3 은 (1) OH 및 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릭 기로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기, (2) 1, 2 또는 3개의 OH 기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬 기, (3) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릭 기 및 (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기로 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릭 기로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 아미노 기($-NH_2$)이거나; Z^2 와 Z^3 은 서로 결합되어 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클을 형성한다.

[0139] 이러한 실시 형태에서, Cy는



[0141] 이고, Z^1 과 Z^2 의 조합(Z^1 , Z^2)은 (CH, N), (N, CH) 또는 (N, N)이고; Cy는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기로 선택적으로 추가로 치환되고; Z^3 은 (1) 1 내지 3개의 OH 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기, (2) 1 내지 3개의 OH 기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬 기 및 (3) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릭 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 아미노 기($-NH_2$)이거나; Z^2 와 Z^3 은 서로 결합되어 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클을 형성한다.

[0142] 이러한 실시 형태에서, Cy는



[0144] 이고, Z^1 과 Z^2 의 조합(Z^1 , Z^2)은 (CH, N)이고;

[0145] Cy는 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기로 선택적으로 추가로 치환되고; Z^3 은 (1) 1 내지 3개의 OH 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기, (2) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬 기 및 (3) 3원 내지 14

원 비-방향족 헤테로사이클릭 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 아미노기(-NH₂)이다.

[0146] 본 발명의 화합물에서, A는 페닐; 나프틸; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0147] 일 실시 형태에서, A는 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, A는 피리딜(즉, 피리디닐), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트라이아지닐, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 테트라하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴, 아이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 및 인돌리닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히 바람직한 일 실시 형태에서, A는 피리딜이다.

[0148] 일 실시 형태에서, A는 페닐; 나프틸; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

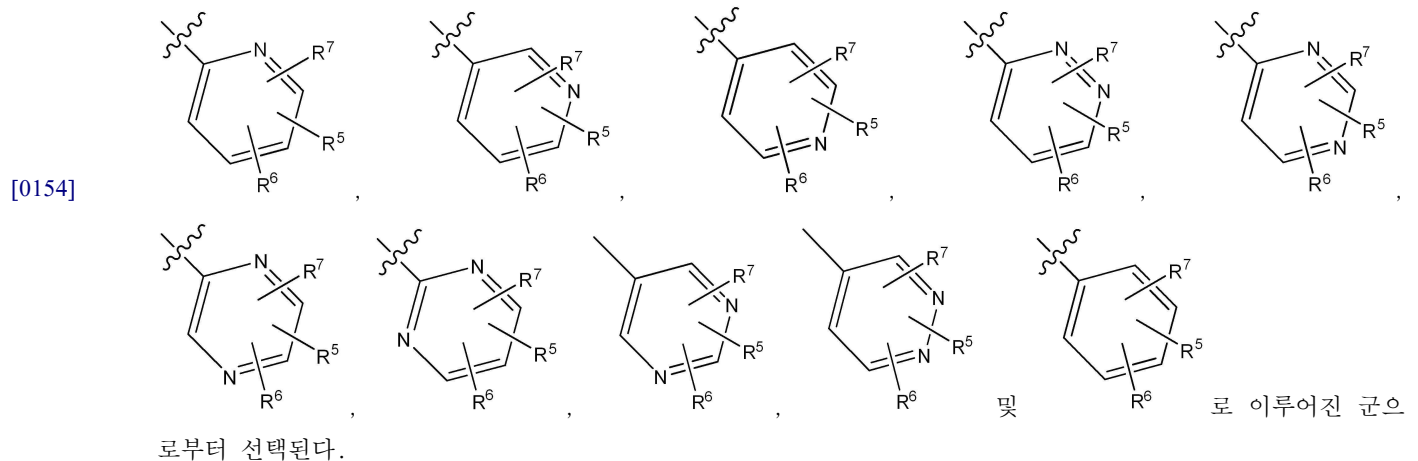
[0149] 다른 실시 형태에서, A는 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0150] 바람직한 일 실시 형태에서, A는 피리딜(즉, 피리디닐), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 및 인돌리닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

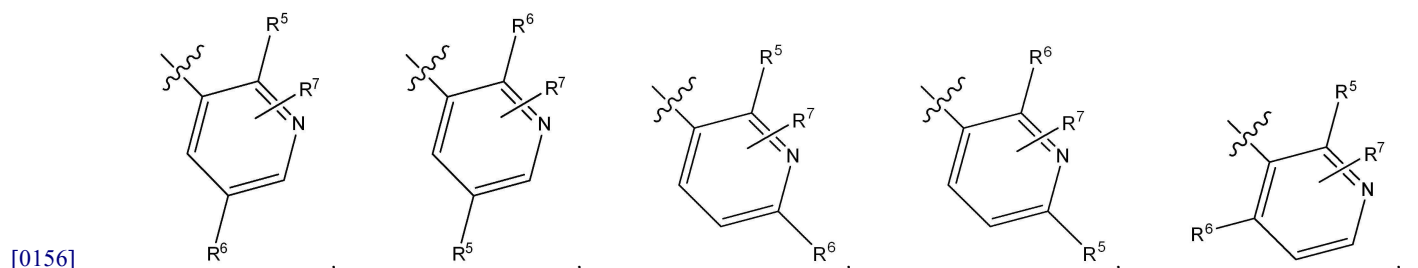
[0151] 바람직한 일 실시 형태에서, A는 페닐, 피리딜, 피라지닐, 피리다지닐 및 피리미디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

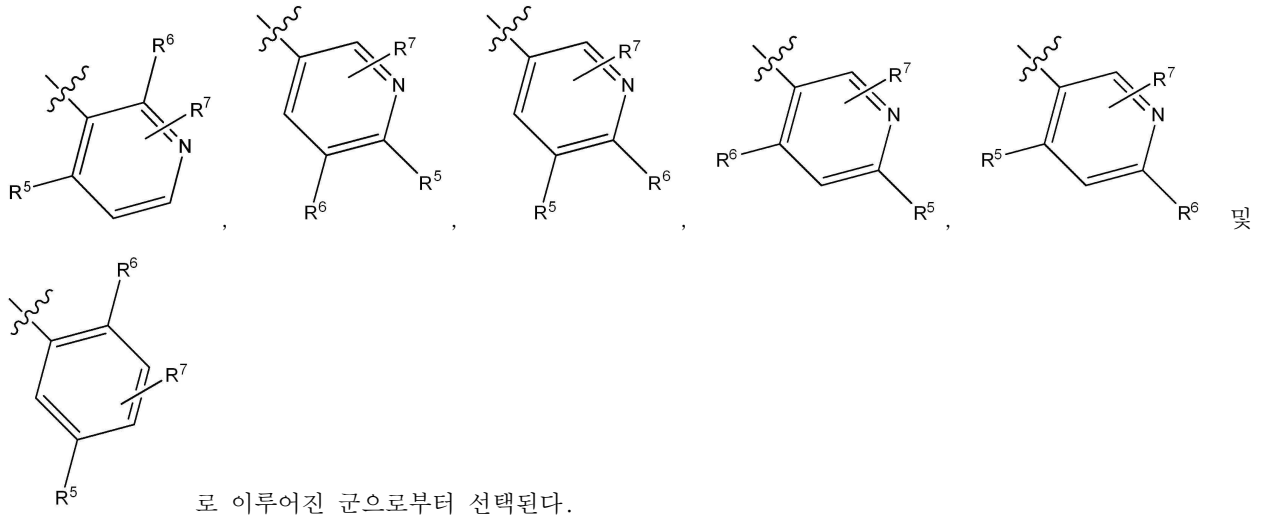
[0152] 특히 바람직한 일 실시 형태에서, A는 피리딜 기이다. 다른 바람직한 일 실시 형태에서, A는 페닐 기 또는 피리딜 기이다.

[0153] 바람직한 일 실시 형태에서, A는

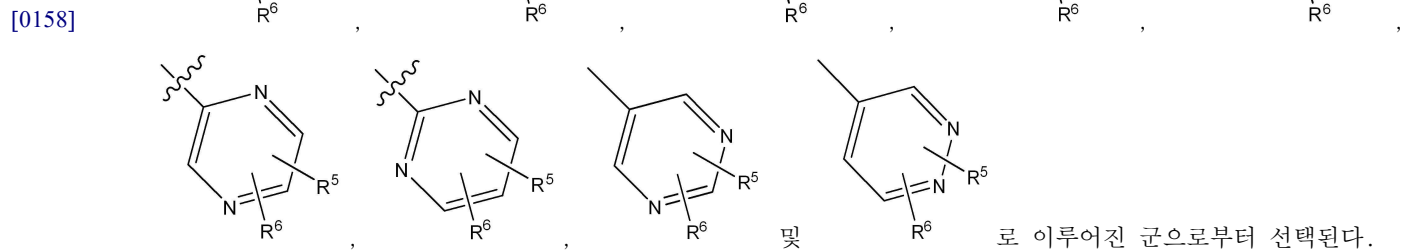


[0155] 더 바람직하게는, A는

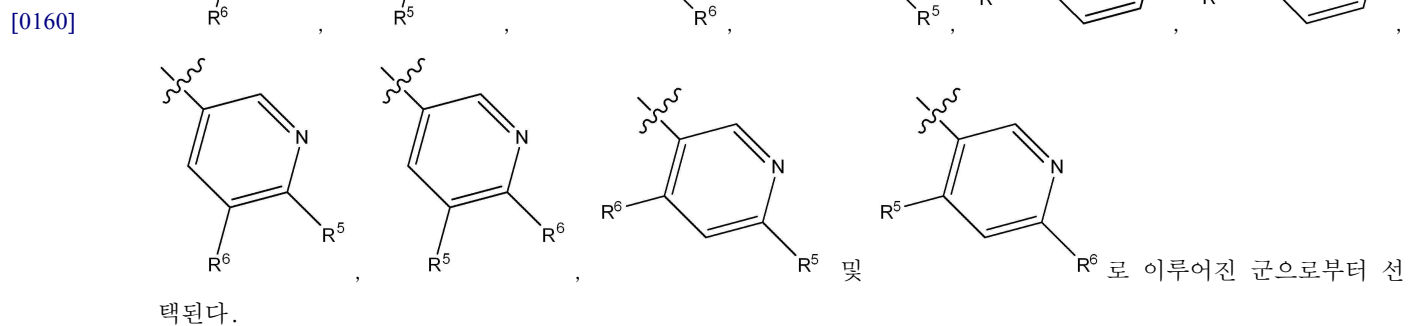




[0157] 바람직한 일 실시 형태에서, R^7 은 수소이고, A는



[0159] 다른 바람직한 실시 형태에서, R^7 은 수소이고, A는



[0161] 본 발명의 화합물에서, R^5 는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); 및 $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 로 이루어

진 군으로부터 선택된다.

- [0162] 바람직한 일 실시 형태에서, R^5 는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0163] 바람직한 일 실시 형태에서, R^5 는 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0164] 바람직한 일 실시 형태에서, R^5 는 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0165] 일 실시 형태에서, R^5 는 수소; 할로젠; OH; 할로젠 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0166] 다른 실시 형태에서, R^5 는 수소; 할로젠; OH; 할로젠 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0167] 본 발명의 화합물에서, R^6 는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$; 선택적으로 치환된 페닐; 선택적으로 치환된 나프틸; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기; 및 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 페닐, 나프틸, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기, 및 C_{3-11} 사이클로알킬은 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된다.
- [0168] R^6 이 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 나프틸, 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기, 또는 선택적으로 치환된 C_{3-11} 사이클로알킬인 실시 형태에서, 바람직하게는 상기 페닐, 나프틸, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사

이클 기, 또는 C₃₋₁₁사이클로알킬은 할로젠; OH; 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된다. 예를 들어, 상기 페닐, 나프틸, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기, 또는 C₃₋₁₁사이클로알킬은 할로젠; OH; 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다. 예를 들어, 상기 페닐, 나프틸, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기, 또는 C₃₋₁₁사이클로알킬은 할로젠; OH; 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개의 기로 선택적으로 치환된다.

[0169] 바람직한 일 실시 형태에서, R⁶은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0170] 바람직한 일 실시 형태에서, R⁶은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 바람직한 일 실시 형태에서, R⁶은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0172] 다른 바람직한 실시 형태에서, R⁶은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0173] 다른 바람직한 실시 형태에서, R⁶은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0174] 일 실시 형태에서, R⁶은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0175] 다른 실시 형태에서, R⁶은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 1, 2 또는 3개

의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0176] 본 발명의 화합물에서, R^7 은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); 및 $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0177] 바람직한 일 실시 형태에서, R^7 은 수소이다.
- [0178] 일 실시 형태에서, R^7 은 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0179] 다른 실시 형태에서, R^7 은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0180] 다른 실시 형태에서, R^7 은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0181] 일 실시 형태에서, R^7 은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0182] 다른 실시 형태에서, R^7 은 할로젠; OH; 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0183] 특히 바람직한 일 실시 형태에서, R^5 는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); 및 $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0184] R^6 은 수소; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬; NH_2 ; $NH(C_{1-6}$ 알킬); $N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$; 선택적으로 치환된 페닐; 선택적으로 치환된 나프틸; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기; 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S)로 이루어진 군

로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 선택적으로 치환된 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기; 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 페닐, 나프틸, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기, 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 비-방향족 헤테로사이클 기, 및 C₃₋₁₁사이클로알킬은 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₃알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0185] R⁷은 수소; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 바람직하게는, R⁷은 수소이다.

[0186] 다른 특히 바람직한 실시 형태에서, R⁵는 수소; 할로젠; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0187] R⁶은 수소; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

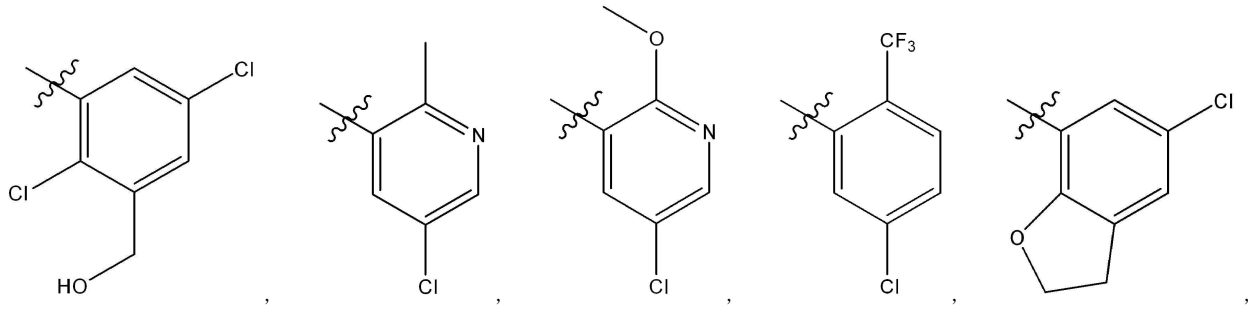
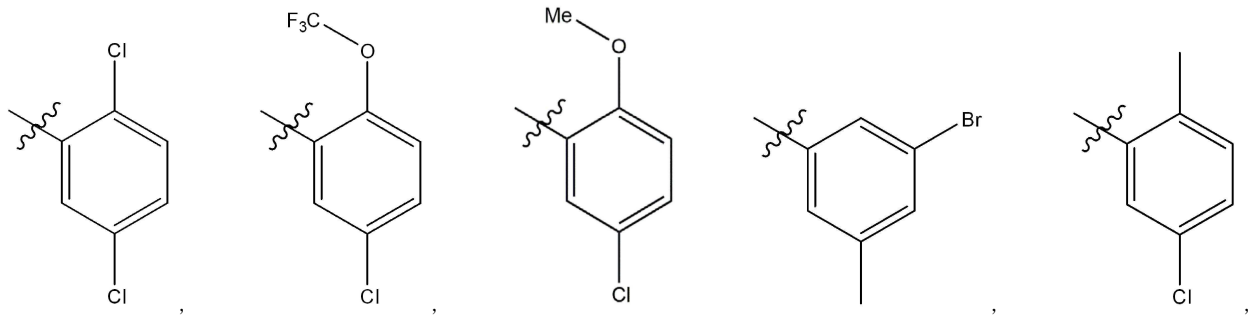
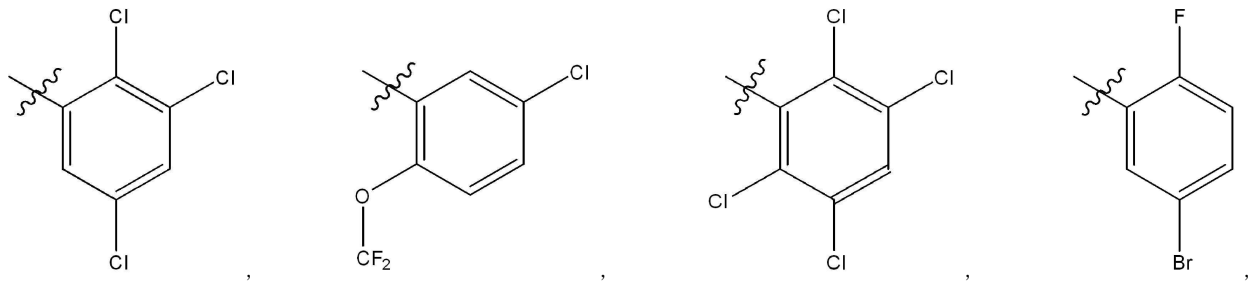
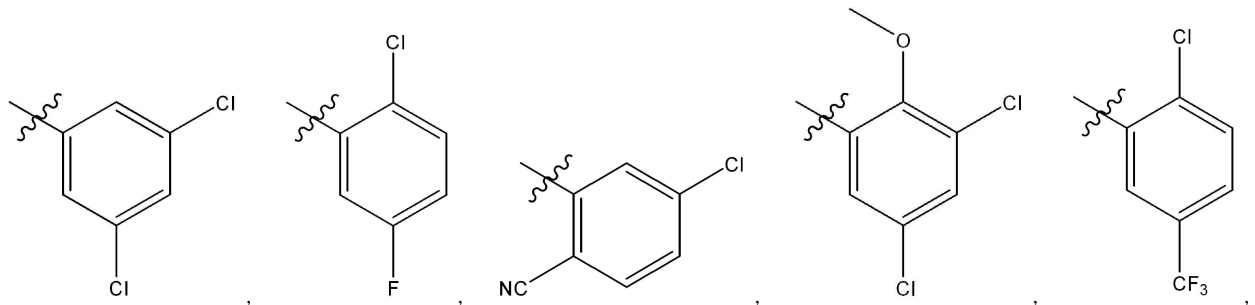
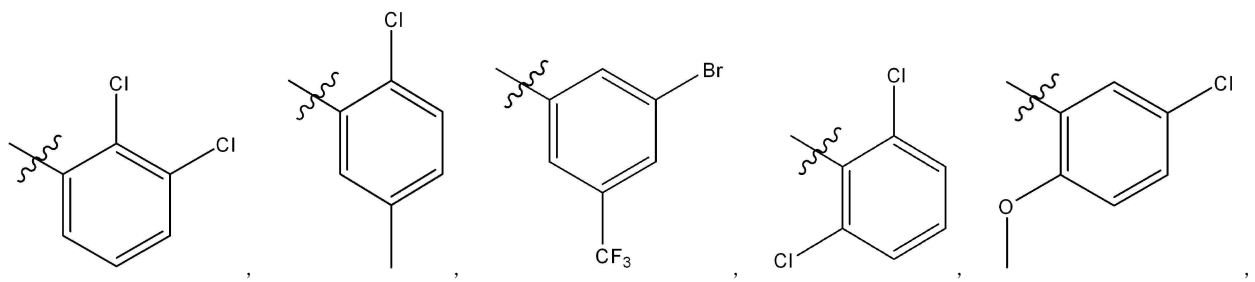
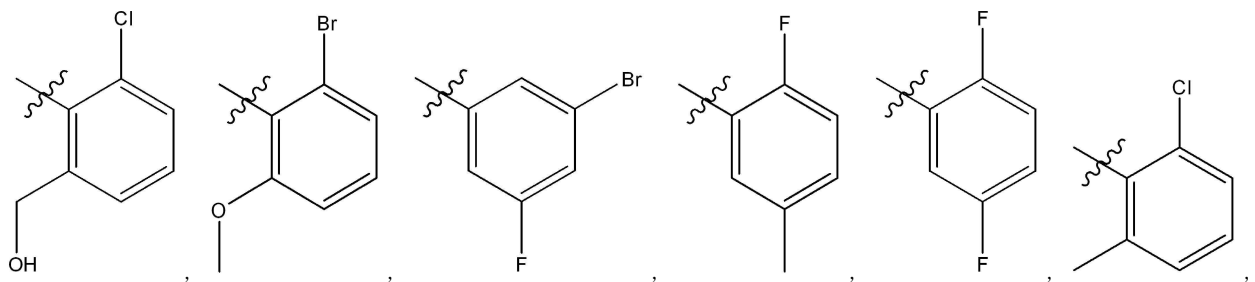
[0188] R⁷은 수소; OH; 시아노; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬; NH₂; NH(C₁₋₆알킬); 및 N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 바람직하게는, R⁷은 수소이다.

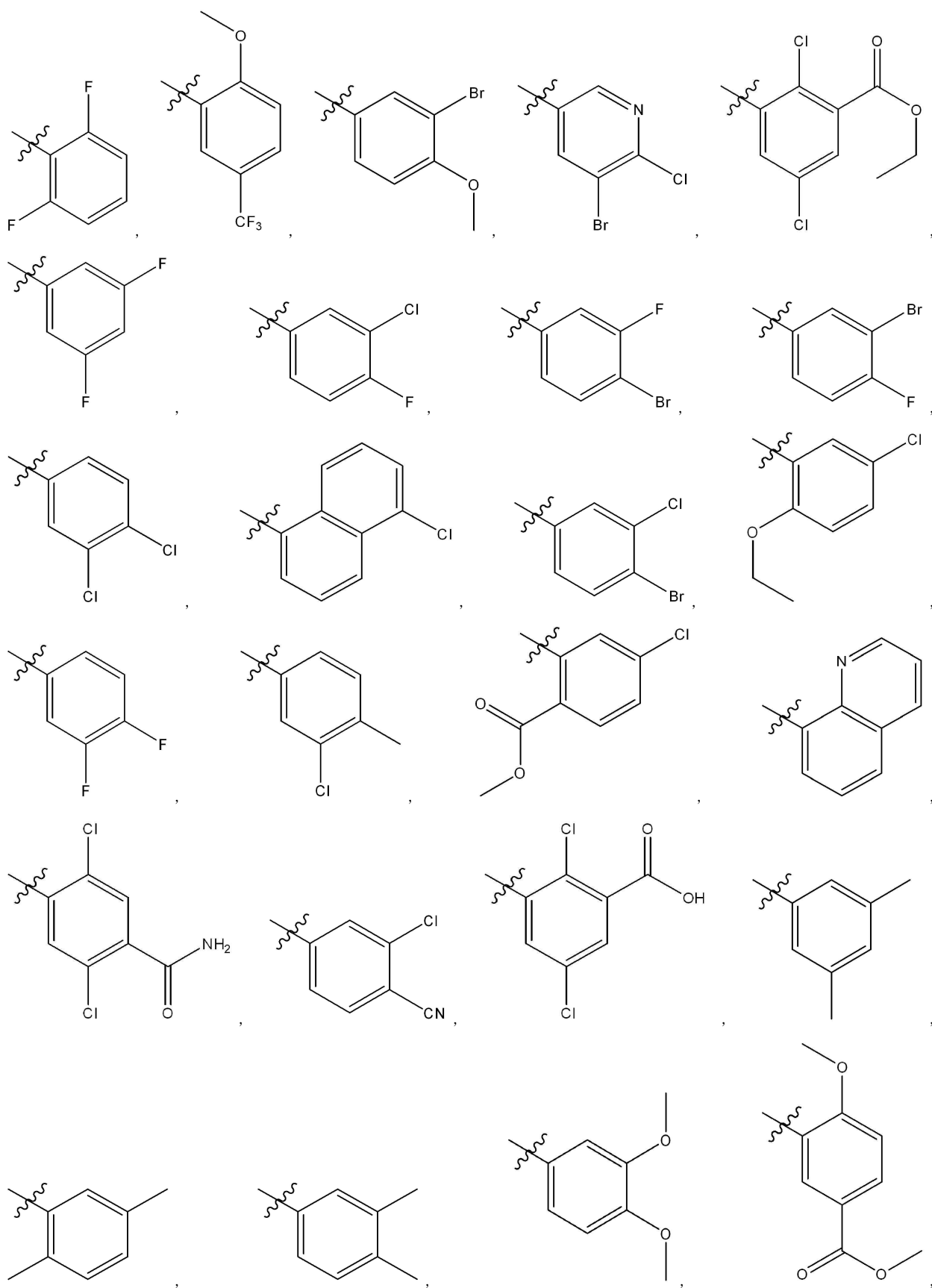
[0189] 다른 특히 바람직한 실시 형태에서, R⁵는 수소; 할로젠; OH; 할로젠 및 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

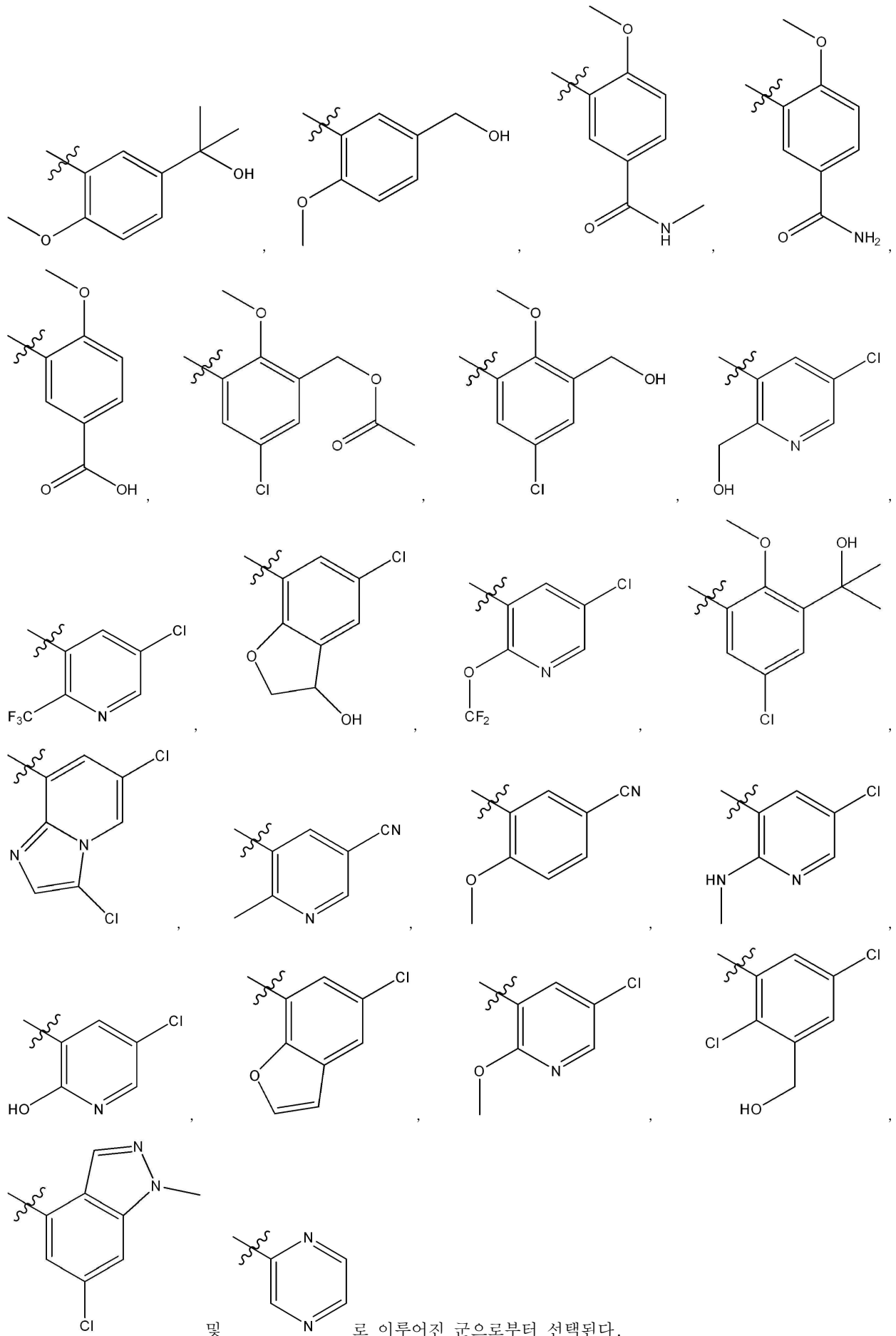
[0190] R⁶은 수소; OH; 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0191] R⁷은 수소; OH; 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 1, 2 또는 3개의 할로젠 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 바람직하게는, R⁷은 수소이다.

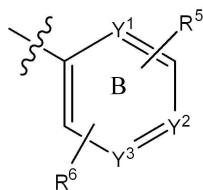
[0192] 바람직한 일 실시 형태에서 A는







[0194] 소정 실시 형태에서, A는 선택적으로 치환된 하기 화학식 B의 6원 아릴 또는 헤테로아릴 고리이다:

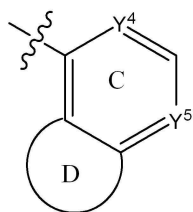


[0195]

[0196] (상기 식에서, Y^1 , Y^2 및 Y^3 중 2개는 CH이고 나머지 하나는 CH 또는 N이고;

[0197] R^5 는 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 및 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0198] R^6 은 할로젠; OH; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬; 및 하기 화학식의 고리로 이루어진 군으로부터 선택되고:



[0199]

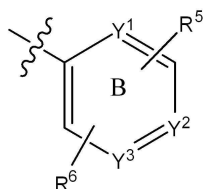
[0200] 여기서, 고리 C는 선택적으로 치환된 6원 방향족 고리이고; 고리 D는 선택적으로 추가로 치환된 5원, 6원 또는 7원 고리이고;

[0201] Y^4 및 Y^5 중 하나는 CH이고, 다른 하나는 CH 또는 N이고;

[0202] 상기 C 고리는 할로젠; OH; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환되고;

[0203] 상기 D 고리는 할로젠; OH; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 할로젠, OH 및 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 선택적으로 치환됨).

[0204] 소정 실시 형태에서, A는 (1) 화학식:



[0205]

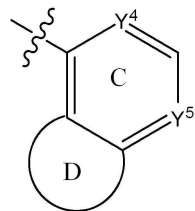
[0206] (상기 식에서, Y^1 , Y^2 및 Y^3 의 조합(Y^1 , Y^2 , Y^3)은 (CH, CH, CH) 또는 (CH, CH, N)이고;

[0207] R^5 는 (1) 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트라이플루오로메틸, 또는 (3) 메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로메틸로 선택적으로 치환된 하이드록시 기이고;

[0208] R^6 은 (1) 할로젠 원자, (2) 시아노 기, (3) 할로젠 원자 및 하이드록시 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체

로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기, (4) 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시 또는 (5) 모노- 또는 다이- C_{1-6} 알킬아미노 기이고;

[0209] 고리 B는 (1) 할로젠 원자, (2) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기 및 (3) C_{1-6} 알콕시 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 추가로 치환됨), 또는 (2) 화학식:



[0210]

[0211] (상기 식에서, Y^4 및 Y^5 의 조합(Y^4, Y^5)은 (CH, CH)이고;

[0212] 고리 C는 1 내지 3개의 할로젠 원자로 선택적으로 추가로 치환되고;

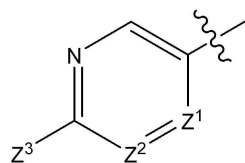
[0213] 고리 D는 5원 내지 7원 방향족 헤테로사이클 또는 5원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클이고;

[0214] 고리 D는 (1) 할로젠 원자 및 (2) 하이드록시 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 추가로 치환됨)이다.

[0215] 이러한 실시 형태에서, R^4 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자일 수 있다.

[0216] 이러한 실시 형태에서, R^3 은 불소 원자 또는 염소 원자일 수 있다.

[0217] 이러한 실시 형태에서, Cy는

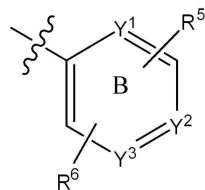


[0218]

[0219] 일 수 있고, Z^1 과 Z^2 의 조합(Z^1, Z^2)은 (CH, N), (N, CH) 또는 (N, N)이고;

[0220] Cy는 (1) C_{1-6} 알킬 기 및 (2) 아미노 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 추가로 치환되고; Z^3 은 (1) 하이드록시 기 및 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릭 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기, (2) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬 기, (3) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릭 기 및 (4) 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기로 선택적으로 치환된 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클릭 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 아미노 기이거나; Z^2 와 Z^3 은 서로 결합되어 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클을 형성한다.

[0221] 소정 실시 형태에서, A는 (1) 화학식:



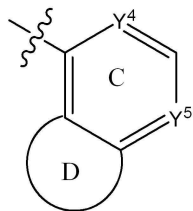
[0222]

[0223] (상기 식에서, Y^1, Y^2 및 Y^3 의 조합(Y^1, Y^2, Y^3)은 (CH, CH, CH) 또는 (CH, CH, N)이고;

[0224] R^5 는 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트라이플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트라이플루오로메틸로 치환된 하이드록시 기이고;

[0225] R^6 은 (1) 할로겐 원자, (2) 할로겐 원자 및 하이드록시 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시 기이고;

[0226] 고리 B는 (1) 할로겐 원자 및 (2) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 추가로 치환됨), 또는 (2) 화학식:



[0227]

[0228] (상기 식에서, Y^4 와 Y^5 의 조합(Y^4 , Y^5)은 (탄소 원자, 탄소 원자 원자)이고;

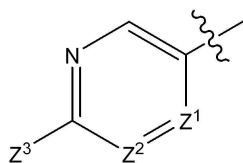
[0229] 고리 C는 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 추가로 치환되고;

[0230] 고리 D는 5원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클임)이다.

[0231] 이러한 실시 형태에서, R^4 는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자일 수 있다.

[0232] 이러한 실시 형태에서, R^3 은 불소 원자 또는 염소 원자일 수 있다.

[0233] 이러한 실시 형태에서, Cy는

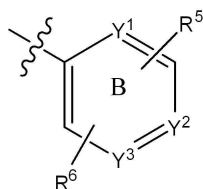


[0234]

[0235] 일 수 있고, Z^1 과 Z^2 의 조합(Z^1 , Z^2)은 (탄소 원자, 질소 원자), (질소 원자, 탄소 원자) 또는 (질소 원자, 질소 원자)이고; Cy는

[0236] 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기로 선택적으로 추가로 치환되고; Z^3 은 (1) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기, (2) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬 기 및 (3) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릭 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 아미노 기이거나; Z^2 와 Z^3 은 서로 결합되어 5원 내지 14원 방향족 헤테로사이클을 형성한다.

[0237] 소정 실시 형태에서, A는 (1) 화학식:



[0238]

[0239] (상기 식에서, Y^1 , Y^2 및 Y^3 의 조합(Y^1 , Y^2 , Y^3)은 (CH, CH, CH) 또는 (CH, CH, N)이고;

[0240] R^5 는 (1) 염소 원자, 브롬 원자, (2) 메틸, 트라이플루오로메틸, 또는 (3) 메틸 또는 트라이플루오로메틸로 치환된 하이드록시 기이고;

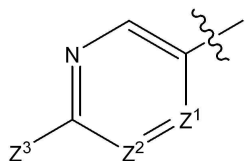
[0241] R^6 은 (1) 할로겐 원자, (2) 할로겐 원자 및 하이드록시 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기 또는 (3) 1 내지 3개의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕시 기이고;

[0242] 고리 B는 (1) 할로젠 원자 및 (2) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬 기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 추가로 치환됨)이다.

[0243] 이러한 실시 형태에서, R⁴는 수소 원자, 불소 원자 또는 염소 원자일 수 있다.

[0244] 이러한 실시 형태에서, R³은 불소 원자 또는 염소 원자일 수 있다.

[0245] 이러한 실시 형태에서, Cy는

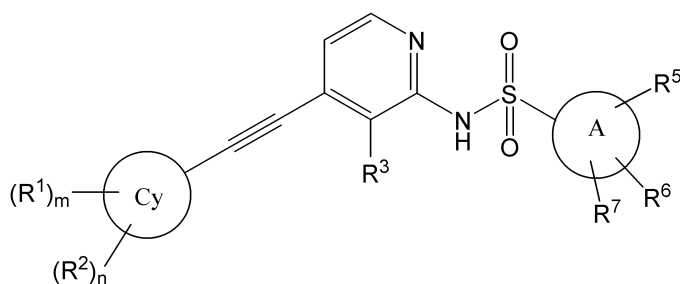


[0246] 일 수 있고, Z¹과 Z²의 조합(Z¹, Z²)은 (탄소 원자, 질소 원자)이고;

[0248] Cy는 1 내지 3개의 C₁₋₆알킬 기로 선택적으로 추가로 치환되고; Z³은 (1) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬 기, (2) 1 내지 3개의 하이드록시 기로 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀사이클로알킬 기 및 (3) 3원 내지 14원 비-방향족 헤테로사이클릭 기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된 아미노 기, 또는 이의 염이다.

[0249] 바람직한 일 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IA의 화합물이다:

[0250] [화학식 IA]



[0251] Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S(바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로아릴 기이거나; Cy는 적어도 하나의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N 및 S(바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 9원 또는 10원 헤테로아릴 기이고;

[0253] R¹은 -NH₂; -NR^A(C₁₋₆알킬); 및 -NR^A(OH, 할로젠, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0254] R^A는 수소이고;

[0255] A는 1개의 N 헤테로원자 및 선택적으로, N, S 및 O(바람직하게는 N 및 S, 더 바람직하게는 N)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 추가 헤테로원자를 포함하는 5원, 6원, 7원, 8원, 9원, 10원 또는 11원 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0256] R⁵는 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₃알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 O-C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0257] R^6 은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0258] R^7 은 수소; 할로젠; OH; 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬; 및 할로젠, OH, 및 1, 2 또는 3개의 할로젠으로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0259] 이러한 실시 형태에서, 바람직하게는 R^3 은 F 또는 Cl이다. 가장 바람직하게는, R^3 은 F이다.
- [0260] 이러한 실시 형태에서, 바람직하게는 m은 1이고; n은 0, 1 또는 2이다(더 바람직하게는 n은 0 또는 1이다).
- [0261] 소정의 바람직한 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 실시예 섹션에 기술된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아마이드, 카르바메이트, 또는 그러한 에스테르, 아마이드 또는 카르바메이트의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염이다. 특히, 본 발명의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물일 수 있다:
- [0262] N -{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 1);
- [0263] N -{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-클로로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 2);
- [0264] 5-클로로- N -[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 3);
- [0265] N -{4-[2-(8-아미노-1,7-나프티리딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 4);
- [0266] 5-클로로- N -{4-[2-(피리도[3,4-b]피라진-8-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 5);
- [0267] 5-클로로- N -{4-[2-(1,6-나프티리딘-8-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 6);
- [0268] N -{4-[2-(7-아미노피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 7);
- [0269] N -{4-[2-(8-아미노이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 8);
- [0270] 5-클로로 N -{4-[2-(퀴녹살린-2-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 9);
- [0271] N -{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3,5-다이플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 10);
- [0272] N -{4-[2-(8-아미노이미다조[1,2-a]피라진-3-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설포아미드 (실시예 11);
- [0273] 5-클로로- N -[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시벤젠-1-설포아미드 (실시예 12);
- [0274] N -{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시벤젠-1-설포아미드 (실시예 13);
- [0275] 2,5-다이클로로- N -[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]벤젠-1-설포아미드

(실시예 14);

- [0276] N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2,5-다이클로로벤젠-1-설폰아미드 (실시예 15);
- [0277] N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2,5-다이클로로-3-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드 (실시예 16);
- [0278] 2,5-다이클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-3-(하이드록시메틸)벤젠-1-설폰아미드 (실시예 17);
- [0279] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 18);
- [0280] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{[1,3]티아졸로[4,5-c]피리딘-7-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 19);
- [0281] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 20);
- [0282] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 21);
- [0283] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-메틸-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘-4-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 22);
- [0284] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 23);
- [0285] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-7-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 24);
- [0286] 5-클로로-N-(3-플루오로-4-(2-[2-(메틸아미노)피리미딘-5-일]에티닐)피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 25);
- [0287] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 26);
- [0288] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피라진-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 27);
- [0289] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 28);
- [0290] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 29);
- [0291] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 30);
- [0292] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 31);
- [0293] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 32);
- [0294] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{3-메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 33);
- [0295] N-{4-[2-(2-아미노-4-메틸피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 34);
- [0296] N-{4-[2-(2-아미노-4-메톡시피리미딘-5-일)에티닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아

미드 (실시예 35);

- [0297] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 36);
- [0298] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{3-메톡시-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 37); 및
- [0299] N-[4-(2-{5-아미노피리도[3,4-b]피라진-8-일}에틸닐)-3-플루오로피리딘-2-일]-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 38),
- [0300] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아미드, 카르바메이트, 또는 그러한 에스테르, 아미드 또는 카르바메이트의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염.
- [0301] 추가의 바람직한 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 다음으로부터 선택되는 화합물이다:
- [0302] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{이미다조[1,2-a]피라진-3-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 26);
- [0303] N-[4-(2-{8-아미노이미다조[1,2-b]피리다진-3-일}에틸닐)-3-플루오로피리딘-2-일]-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드;
- [0304] N-[4-(2-{5-아미노피리도[3,4-b]피라진-8-일}에틸닐)-3-플루오로피리딘-2-일]-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 38);
- [0305] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드;
- [0306] 5-클로로-N-(3-플루오로-4-(2-[2-(메틸아미노)피리미딘-5-일]에틸닐)피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 25);
- [0307] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 28);
- [0308] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{3-메틸-2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피라진-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드;
- [0309] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 29);
- [0310] 5-클로로-N-{3-플루오로-4-[2-(2-메틸피리미딘-5-일)에틸닐]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드;
- [0311] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 32);
- [0312] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-2-옥소-1H,2H,3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 36);
- [0313] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{이미다조[1,2-b]피리다진-3-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드;
- [0314] N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드 (실시예 13);
- [0315] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{이미다조[1,2-b]피리다진-7-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드;
- [0316] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 31);
- [0317] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{피라졸로[1,5-a]피리미딘-6-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 (실시예 30);
- [0318] N-{4-[2-(5-아미노-1,6-나프티리딘-8-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

드;

- [0319] N-[4-(2-{7-아미노피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일}에틸닐)-3-플루오로피리딘-2-일]-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드;
- [0320] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드;
- [0321] 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시벤젠-1-설폰아미드 (실시예 12);
- [0322] N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-2,5-다이클로로벤젠-1-설폰아미드 (실시예 15); 및
- [0323] 2,5-다이클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]벤젠-1-설폰아미드 (실시예 14).
- [0324] 본 발명의 화합물에 존재하는 치환체에 따라, 화합물은 에스테르, 아미드, 카르바메이트 및/또는 염을 형성할 수 있다. 의약에 사용하기에 적합한 본 발명의 화합물의 염은 반대이온이 약제학적으로 허용가능한 것들이다. 이러한 약제학적으로 허용가능한 염은 염 형성에 대한 표준 텍스트에 기재되어 있으며, 예를 들어 문헌[P. Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (VCHA/Wiley-VCH, 2002)], 또는 문헌[S. M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977, **66**, 1-19]을 참조한다. 그러나, 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 생리학적 기능성 유도체의 제조에서 중간체로서 사용하기 위한, 약제학적으로 허용가능하지 않은 반대이온을 갖는 염이 본 발명의 범위 내에 있다. 용어 "생리학적 기능성 유도체"란, 예를 들어 체내에서 전환가능하여, 본 발명의 유리 화합물과 동일한 생리학적 기능을 갖는 본 발명의 화합물의 화학적 유도체를 의미한다. 에스테르, 아미드 및 카르바메이트가 생리학적 기능성 유도체의 예이다.
- [0325] 본 발명에 따른 적합한 염은 유기산 또는 무기산으로 형성된 염을 포함한다. 특히, 본 발명에 따른 산으로 형성된 적합한 염은 무기산, 강한 유기 카르복실산, 예컨대 치환되지 않거나, 예를 들어, 할로젠으로 치환된 1 내지 4개의 탄소 원자의 알칸카르복실산, 예컨대 포화 또는 불포화된 다이카르복실산, 예컨대 하이드록시카르복실산, 예컨대, 아미노산으로, 또는 유기 설폰산, 예컨대, 치환되지 않거나, 예를 들어, 할로젠으로 치환된 (C₁₋₄)-알킬- 또는 아릴-설폰산으로 형성된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 염산, 브롬화수소산, 황, 질산, 시트르산, 타르타르산, 아세트산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 석신산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 글라이콜산, 락트산, 살리실산, 옥살로아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산, 이세티온산, 아스코르브산, 말산, 프탈산, 아스파르트산, 및 글루탐산, 라이신 및 아르기닌으로부터 형성된 것들을 포함한다. 옥살산과 같은 다른 산은, 그 자체로는 약제학적으로 허용가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염을 획득하기 위한 중간체로서 유용할 수 있다.
- [0326] 본 발명에 따른 적합한 염은 유기 또는 무기 염기에 의해 형성된 것들을 또한 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염기 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들어 칼륨 및 나트륨의 염, 알칼리 토금속염의 염, 예를 들어 칼슘 및 마그네슘의 염, 및 유기 염기에 의한 염, 예를 들어 다이사이클로헥실아민, N-메틸-D-글루코민, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 다이- 또는 트라이-저급 알킬아민, 예를 들어 에틸-, tert-부틸-, 다이에틸-, 다이아이소프로필-, 트라이에틸-, 트라이부틸- 또는 다이메틸- 프로필아민, 또는 모노-, 다이- 또는 트라이하이드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노-, 다이- 또는 트라이에탄올아민에 의한 염을 포함한다.
- [0327] 본 발명의 화합물은 에스테르, 아미드 또는 카르바메이트로 전환된 적절한 기를 가질 수 있다. 본 발명의 화합물에서 -OH 또는 -NHR^G 기로부터 형성된 전형적인 에스테르 및 아미드 및 카르바메이트 기는 OC(O)R^G, NR^GC(O)R^G, NR^GCO₂R^G, OSO₂R^G, 및 NR^GSO₂R^G를 포함하고, 여기서, R^G는 C₁₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐, C₃₋₈사이클로알킬 및 C₃₋₈사이클로알킬C₁₋₈알킬, 할로C₁₋₈알킬, 다이할로C₁₋₈알킬, 트라이할로C₁₋₈알킬, 페닐 및 페닐C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더 바람직하게는 R^G는 C₁₋₈알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈사이클로알킬 및 C₃₋₈사이클로알킬C₁₋₈알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0328] 유기 화학의 당업자는, 많은 유기 화합물이 이들이 반응하거나, 또는 이들이 침전되거나 결정화되는 용매와 복합체를 형성할 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 복합체는 "용매화물"로 알려져 있다. "약제학적으로 허용가능한 용매화물"은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어 물 또는 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 의미한다. 예를 들어, 물과의 복합체는 "수화물"로 알려져 있다. 수화물과 같은 용매화물은, 약물 물질이 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 결정 격자 내에 물과 같은 용매를 혼입할 때 존재한다. 약물 제조 공정의 모든 단계에서 또는 약물 물질이나 투여 형태의 저장 시 수화물이 나타날 수 있기 때문에 약물 물질은 수화물의 존재에 대해 일상적으로 스크리닝된다. 용매화물은 문헌[S. Byrn *et al.*, *Pharmaceutical Research*, **12**(7), 1995, 954-954] 및 문헌[Water-Insoluble Drug Formulation, 2nd edn, R. Liu, CRC Press, page 553]에 기술되어 있으며, 이들은 본 명세서에 참고로 포함된다. 따라서, 본 발명의 화합물, 뿐만 아니라 이의 에스테르, 아마이드, 카르바메이트 및/또는 염이 용매화물의 형태로 존재할 수 있고, 이들은 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 의약에 사용하기에 적합한 본 발명의 화합물의 용매화물은 관련 용매가 약제학적으로 허용가능한 것들이다. 예를 들어, 상기 언급된 바와 같이, 수화물은 약제학적으로 허용가능한 용매화물의 예이다. 그러나, 약제학적으로 허용가능하지 않은 관련 용매를 갖는 용매화물은 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 에스테르, 아마이드, 카르바메이트 및/또는 염의 제조에서 중간체로서 사용될 수 있다.
- [0329] 수혜자에게 투여 시, 전술한 바와 같은 본 발명의 화합물, 또는 이의 활성 대사물 또는 잔여물로 전환될 수 있는 화합물은 "전구약물"로서 알려져 있다. 전구약물은, 예를 들어, 혈액에서의 가수분해에 의해 신체 내에서 의로 효과를 갖는 그의 활성 형태로 전환될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 전구약물은 문헌[T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the ACS Symposium Series (1976)]; 문헌["Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]; 및 문헌[Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 기재되어 있으며, 이들은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0330] 정의:
- [0331] 본 출원 및 발명의 맥락에서, 하기 정의가 적용된다:
- [0332] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 불소, 염소 또는 브롬이 바람직하다. 불소 및 염소가 특히 바람직하다.
- [0333] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 접미사 또는 접두어로서 사용되는 "알킬"은 명시된 수의 탄소 원자의 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 및 헥실이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0334] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단독으로 또는 접미사 또는 접두어로서 사용되는 "알킬레닐" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자의 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁₋₆알킬레닐" 또는 "C₁₋₆알킬렌"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬레닐 또는 알킬렌을 나타낸다. 알킬레닐 또는 알킬렌 기를 나타내는 특정 수가 정수 0(영)인 경우, 알킬레닐 또는 알킬렌 기가 치환되어 있는 기들을 결합이 연결하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "-C₀알킬렌OH"는 "-OH"(하이드록실)과 동등하다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 알킬렌 또는 알킬레닐 기에 의해 연결된 기들은 알킬렌 또는 알킬레닐 기의 첫 번째 및 마지막 탄소에 부착되도록 의도된다. 메틸렌의 경우, 첫 번째 및 마지막 탄소는 동일하다. 알킬렌 또는 알킬레닐의 예에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 및 옥틸렌이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0335] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 페닐 또는 나프틸을 의미한다.
- [0336] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 명시된 수의 탄소 원자의 고리 시스템의 포화된 기를 의미한다. 예를 들어, "C₃₋₆사이클로알킬"은 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 기를 나타낸다. 사이클로알킬 기는 모노사이클릭, 스피로사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 사이클로알킬 기는 환형 구조에 가교를 가질 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬 기의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸이 포함된다. 모노사이클릭 사이클로알킬 기의 다른 예는 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이다. 가교된 사이클로알킬 기의 예에는 바이사이클로[2.2.1] 헵트-2-일 및 아다만타닐이 포함된다.

스피로사이클릭 사이클로알킬 기의 예에는 스피로[5.5]운데카닐 및 스피로[5.4]데카닐이 포함된다. 바람직하게는, 사이클로알킬 기는 모노사이클릭 또는 스피로사이클릭이고, 모노사이클릭 또는 스피로사이클릭 사이클로알킬 기는 선택적으로 가교될 수 있다.

[0337] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비-방향족 헤테로사이클릴" 기 또는 "비-방향족 헤테로사이클" 기는 1 내지 3개의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자로 대체된 탄소 원자의 비-방향족 환형 기를 의미한다. 비-방향족 헤테로사이클 기는, 예를 들어, 모노사이클릭, 스피로사이클릭, 또는 바이사이클릭일 수 있다. 비-방향족 헤테로사이클 기는, 예를 들어, 환형 구조에 가교를 가질 수 있다. 바이사이클릭 헤테로사이클릴 기에서, 각각의 고리에 하나 이상의 헤테로원자가 존재할 수 있거나, 또는 하나의 고리에만 존재할 수 있다. 전술한 바와 같이, 비-방향족 헤테로사이클 내의 헤테로원자(들)는 S, O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 적합한 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴 기는 상응하는 N-옥사이드를 포함한다. 비-방향족 헤테로사이클릴 기는 부분적으로 포화될 수 있으며, 즉, 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있지만, 완전히 비편재화된 전자 고리를 형성하기에는 결합수가 불충분하다.

[0338] 모노사이클릭 비-방향족 헤테로사이클릭 기(모노사이클릭 헤테로사이클로알킬 고리로도 지칭됨)의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 아제파닐을 포함한다.

[0339] 가교된 비-방향족 헤테로사이클릴 기의 예는 모르파닐 및 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐을 포함한다.

[0340] 스피로사이클릭 비-방향족 헤테로사이클릭 기의 예는 1,4-다이옥사스피로[4.5]데카닐, 6-아자스피로[3.3]헵타닐, 1,6-다이아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.4]옥타닐, 1,1-다이메틸에틸 에스테르 및 1,4,6-트리아자스피로[4.4]노난을 포함한다.

[0341] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴" 기는 1 내지 3개의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개; 바람직하게는 1, 2 또는 3개)의 헤테로원자로 대체된 탄소 원자의 방향족 환형 기를 의미한다. 헤테로아릴 기는, 예를 들어, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 바이사이클릭 헤테로아릴 기에서, 각각의 고리에 하나 이상의 헤테로원자가 존재할 수 있거나, 또는 하나의 고리에만 존재할 수 있다. 바이사이클릭 헤테로아릴 기에서, 둘 모두의 고리가 방향족일 수 있거나, 또는 고리 중 단지 하나만 방향족일 수 있다. 전술한 바와 같이, 헤테로아릴 내의 헤테로원자(들)는 S, O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0342] 모노사이클릭 방향족 헤테로사이클릴 기(모노사이클릭 헤테로아릴 기로도 지칭됨)의 예는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 피리디닐, 트리아아졸릴, 트리아아지닐, 피리다질, 아이소티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴 및 피리미디닐 기를 포함한다.

[0343] 고리 중 하나가 비-방향족인 바이사이클릭 헤테로사이클릴 기의 예는 다이하이드로벤조푸라닐, 인다닐, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 및 벤조아제파닐 기를 포함한다.

[0344] 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릴 기(바이사이클릭 헤테로아릴 기로도 지칭됨)의 예는 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 피리도프라지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티오펜닐, 벤즈이미다졸릴, 나프티리디닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 옥사졸릴[4,5-b]피리디닐, 피리도피리미디닐, 아이소퀴놀리닐 및 벤조드록사졸릴 기를 포함한다.

[0345] 발명의 헤테로아릴 기의 바람직한 예는 피리디닐(즉, 피리디닐), 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아아지닐, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 테트라하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아아졸릴, 이미다졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴, 아이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐 등을 포함한다.

[0346] 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 GCN2에 대한 억제제로서 활성을 가지며, GCN2의 억제제이다. 따라서, 본 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한, 또는 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 또는 요법에 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 조성물을 제공한다.

[0347] 의심의 여지를 피하기 위해, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "요법", "치료" 및 "치료하는"은 병태,

질환 또는 장애의 예방 및 치유적 치료 둘 모두를 포함한다. 이는 또한 병태, 질환 또는 장애의 진행을 늦추거나, 중단시키거나, 제어하거나 또는 정지시키는 것을 포함한다. 이는 또한 병태, 질환 또는 장애의 증상을 예방, 치유, 둔화, 차단, 제어 또는 정지시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 이는 암의 전이를 예방하는 것을 포함하며, 여기서 질환 또는 장애는 암이다.

[0348] 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 GCN2의 억제제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 GCN2의 억제제가 지시되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0349] 본 발명의 화합물은 GCN2의 억제제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애, 예를 들어, 암(예를 들어, 고형암 및 혈액암)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 특히 적용된다.

[0350] 본 발명은 또한 의학적 장애 또는 질환을 앓고 있는 대상을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 대상에 투여하여 장애 또는 질환을 치료하는 단계를 포함한다. 전술한 바와 같이, GCN2의 억제제가 치료 효과를 제공하는 다수의 질환 또는 장애가 본 발명의 화합물을 사용하여 치료될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 암(예를 들어, 고형암 및 혈액암)을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0351] 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약으로서 요법에, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 치료 용도 및 방법에 사용되는 경우, 용도 또는 방법은 그러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간을 포함하는 포유류에 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0352] 본 발명의 화합물은 암의 치료 또는 예방에 특히 적용된다. 소정 실시 형태에서, 암은 고형 종양 또는 혈액암(예를 들어, 백혈병 또는 다발성 골수종)이다. 소정 실시 형태에서, 암은 MYC 돌연변이를 갖는 암이다.

[0353] 본 발명의 화합물이 치료 또는 예방에 특히 적용되는 암의 예는 결장직장암(예컨대, 결장직장암, 직장암, 항문암, 가족성 결장직장암, 유전성 비용종증 결장직장암, 위장관 기질 종양), 폐암(예컨대, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 악성 중피종), 중피종, 췌장암(예컨대, 췌관암, 췌장 내분비 종양), 인두암, 후두암, 식도암, 위암(예컨대, 유두상 선암종, 점액성 선암종, 선편평상피암종), 십이지장암, 소장암, 유방암(예컨대, 침윤성 유관암, 유관 상피내암, 염증성 유방암), 난소암(예컨대, 난소 상피 암종, 성선외생식세포종양, 난소 생식 세포 종양, 난소 저악성 잠재 종양), 고환 종양, 전립선암(예컨대, 호르몬-의존성 전립선암, 비-호르몬 의존성 전립선암, 거세-저항성 전립선암), 간암(예컨대, 간종양, 일차 간암, 간외담관암), 갑상선암(예컨대, 수질성 갑상선 암종), 신장암(예컨대, 신세포 암종(예컨대, 투명 세포 신세포 암종), 신우요관의 이행 상피 암종), 자궁암(예컨대, 자궁경부암, 자궁체부암, 자궁 육종), 임신성 용모막 암종, 뇌암(예컨대, 수모세포종, 신경교종, 교모세포종, 송과체성 성상세포종, 모양세포성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 뇌하수체 선종), 망막 모세포종, 피부암(예컨대, 기저세포암종, 악성 흑색종(흑색종)), 육종(예컨대, 횡문근육종, 평활근육종, 연부조직 육종, 방추 세포 육종, 골육종), 악성 골 종양, 방광암, 및 혈액암(예컨대, 다발성 골수종, 무증상 골수종, 형질세포종, 백혈병(예컨대, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(만성 백혈병의 아세포발증 포함)), 비-호지킨 림프종, 악성 림프종, 호지킨병, 만성 골수증식성 질환), 및 알려지지 않은 원발성 핵의 암)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0354] 본 발명의 화합물은 또한 암 성장 억제제, 암 전이 억제제, 세포자멸사 촉진제로서 그리고 전암성 병변(예를 들어, 골수이형성 증후군, 의미불명의 단세포군감마글로불린병증)의 예방 또는 치료를 위해 적용된다.

[0355] 일 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 골육종, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 다발성 골수종, 췌장암, 결장직장암, 흑색종 및 악성 림프종의 치료 또는 예방에 특히 적용된다.

[0356] 본 발명의 화합물이 치료 또는 예방에 특히 적용되는 고형암의 예는 결장직장암(예컨대, 결장직장암, 직장암, 항문암, 가족성 결장직장암, 유전성 비용종증 결장직장암, 위장관 기질 종양), 폐암(예컨대, 비-소세포 폐암, 소세포 폐암, 악성 중피종), 중피종, 췌장암(예컨대, 췌관암, 췌장 내분비 종양), 인두암, 후두암, 식도암, 위암(예컨대, 유두상 선암종, 점액성 선암종, 선편평상피암종), 십이지장암, 소장암, 유방암(예컨대, 침윤성 유관암, 유관 상피내암, 염증성 유방암), 난소암(예컨대, 난소 상피 암종, 성선외생식세포종양, 난소 생식 세포 종양, 난소 저악성 잠재 종양), 고환 종양, 전립선암(예컨대, 호르몬-의존성 전립선암, 비-호르몬 의존성 전립선암, 거세-저항성 전립선암), 간암(예컨대, 간종양, 일차 간암, 간외담관암), 갑상선암(예컨대, 수질성 갑상선 암종), 신장암(예컨대, 신세포 암종(예컨대, 투명 세포 신세포 암종), 신우요관의 이행 상피 암종), 자궁암(예

컨대, 자궁경부암, 자궁체부암, 자궁 육종), 임신성 용모막 암종, 뇌암(예컨대, 수모세포종, 신경교종, 교모세포종, 송과체성 성상세포종, 모양세포성 성상세포종, 미만성 성상세포종, 역형성 성상세포종, 뇌하수체 선종), 망막 모세포종, 피부암(예컨대, 기저세포암종, 악성 흑색종(흑색종)), 육종(예컨대, 횡문근육종, 평활근육종, 연부조직 육종, 방주 세포 육종, 골육종), 악성 골 종양, 및 방광암을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0357] 본 발명의 화합물이 치료 또는 예방에 특히 적용되는 혈액암의 예는 다발성 골수종, 무증상 골수종, 형질세포종, 백혈병(예컨대, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(만성 백혈병의 아세포발증 포함)), 비호지킨 림프종, 악성 림프종, 호지킨병, 및 만성 골수증식성 질환을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0358] 일 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 높은 수준의 MYC를 갖는 암(즉, MYC 유전자 또는 단백질이 높은 수준으로 발현되는 암)의 치료 또는 예방에 특히 적용된다. 본 발명의 화합물이 특히 치료 또는 예방에 특히 적용되는 MYC 돌연변이를 갖는 암의 예는 전립선암, 유방암 (예를 들어, 삼중 음성 유방암), 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암), 난소암, 신경모세포종 및 백혈병 (예를 들어, 급성 림프구성 백혈병 및 혼합-계통 백혈병)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0359] 본 발명의 화합물은 또한 당뇨병성 망막병증, 심근 허혈, 당뇨병성 심근병증, 알레르기성 기도 염증, 독소루비신-유발 심장독성 및 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)으로부터 선택되는 병태에 적용된다.

[0360] 본 발명은 포유류에서 GCN2의 억제자가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법을 추가로 제공하며, 이 방법은 본 발명에 따른 화합물 또는 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 포유류에 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 이러한 방법에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애는 바람직하게는 상기에 기재된 것들이다.

[0361] 본 발명은 또한 GCN2의 억제자가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다. 본 발명의 이러한 사용에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 장애는 바람직하게는 상기에 기재된 것들이다.

[0362] 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 활성 성분의 양은 물론 특정 화합물, 투여 경로, 치료 중인 대상체의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의료 병태 및 대상체의 신장 및 간 기능, 및 치료 중인 특정 장애 또는 질환, 뿐만 아니라 그의 중증도에 따라 달라질 것이다. 통상의 기술자인 의사, 수의사 또는 임상가는 병태의 진행을 예방, 상쇄 또는 정지시키는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0363] 본 발명의 경구 투여량은, 지시된 효과를 위해 사용되는 경우, 성인 인간에 대해, 약 0.01 mg /체중 kg/일 (mg/kg/일) 내지 약 100 mg/kg/일, 바람직하게는 0.01 mg /체중 kg/일 (mg/kg/일) 내지 10 mg/kg/일, 및 가장 바람직하게는 0.1 내지 5.0 mg/kg/일의 범위일 것이다. 경구 투여를 위해, 조성물은 바람직하게는 치료될 환자에 대한 투여량의 증후적 조정을 위해 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 및 500 밀리그램의 활성 성분을 함유하는 별개의 단위로 제공되는 정제 또는 다른 형태의 제시 형태로 제공된다. 약제는 전형적으로 약 0.01 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 적절하게, 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 총 1일 투약량은 1일 2회, 3회 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수도 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해, 또는 당업자에게 잘 알려진 경피 피부 패치의 형태를 사용하는 경피 경로를 통해 비강내 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해, 투약은 물론 투약 계획 전반에 걸쳐 전달되기보다는 연속적 일 것이다.

[0364] 활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이는 제약 제제 또는 조성물에 존재하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 희석제, 부형제 또는 담체(본 명세서에서 집합적으로 "담체" 재료로 지칭됨)를 포함하는 약제학적 제형 또는 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물 및 제형은 하기에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 또는 제형의 형태를 취할 수 있다.

[0365] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구, 비경구(피하, 진피내, 근육내, 정맥내 [볼러스 또는 주입], 및 관절내 포함), 흡입(다양한 유형의 정량 가압 에어로졸에 의해 생성될 수 있는 미립자 분진 또는 미스트 포함), 네블라이저 또는 취입기, 직장, 복강내 및 국소(진피, 불, 설하, 및 안구내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함하지만, 가장 적합한 경로는 예를 들어, 수령체의 병태 및 장애에 의존할 수 있다.

[0366] 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 조제실의 당해 분야에서 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다.

일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 밀접하게 회합시킨 다음, 필요한 경우, 생성물을 원하는 제형으로 형상화함으로써 제조된다.

[0367] 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 미리 결정된 양의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 캐세(cachet), 알약(pill) 또는 정제와 같은 별개의 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 예를 들어 엘릭시르, 톱크제, 현탁액 또는 시럽으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼러스, 연약 또는 페이스트로서 제공될 수 있다.

[0368] 정제는 선택적으로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 회석제, 윤활제, 표면 활성 또는 분산제와 선택적으로 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유-유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 회석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅되거나 새겨질 수 있고, 그 안에 활성 성분의 느린 또는 조절된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 즉시 방출 또는 연장 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출 또는 연장 방출은 본 발명의 화합물을 포함하는 적합한 약제학적 조성물의 사용에 의해, 또는 특히 연장 방출의 경우, 피하 이식물 또는 삼투 펌프와 같은 장치의 사용에 의해 달성될 수 있다.

[0369] 경구 투여를 위한 예시적인 조성물은 예를 들어 벌크를 부여하기 위한 미세결정질 셀룰로오스, 현탁제로서의 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 증진제로서의 메틸셀룰로오스, 및 감미제 또는 향미제, 예컨대 당업계에 공지된 것들을 함유할 수 있는 현탁액; 및 예를 들어, 미세결정성 셀룰로오스, 인산제이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘, 황산칼슘, 소르비톨, 글루코스 및/또는 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 봉해제, 회석제 및 윤활제 예컨대 당해 분야에서 알려진 것들을 포함할 수 있는 즉시 방출정제를 포함한다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당류 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트래거캔스 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 및 기타 동종의 것을 포함한다. 봉해제는 비제한적으로 전분, 메틸셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검 및 기타 동종의 것을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 설하 및/또는 흡입 투여에 의해 구강을 통해 또한 전달될 수 있다. 성형 정제, 압축 정제 또는 동결-건조 정제는 사용될 수 있는 예시적인 형태이다. 예시적인 조성물은 본 화합물(들)을 속용성 회석제 예컨대 만니톨, 락토스, 수크로스 및/또는 사이클로덱스트린으로 제형화하는 것을 포함한다. 또한 이러한 조성물에는 고분자량 부형제 예컨대 셀룰로오스(아비셀(avicel)) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 포함될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 점막 부착을 돕기 위한 부형제 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(SCMC), 말레산 무수물 공중합체(예를 들어, 간트레즈(Gantrez)), 및 방출을 조절하기 위한 제제 예컨대 폴리아크릴산 공중합체(예를 들어, 카보폴(Carbopol) 934)를 포함할 수 있다. 윤활제, 활택제, 풍미제, 착색제 및 안정화제가 또한 제조 및 사용의 용이성을 위해 첨가될 수 있다. 이러한 투약 형태에 사용되는 윤활제는 나트륨 올레레이트, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 나트륨 벤조에이트, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및 기타 동종의 것을 포함한다. 액체 형태의 경구 투여를 위해, 경구 약물 성분은 임의의 경구, 무독성, 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물, 및 기타 동종의 것과 같은 임의의 경구, 비독성, 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 조합될 수 있다.

[0370] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 작은 단일라멜라 소포, 큰 단일라멜라 소포 및 다중층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 1,2-다이팔미토일포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민(세팔린), 또는 포스파티딜콜린(레시틴)으로부터 형성될 수 있다.

[0371] 비경구 투여를 위한 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제(bacteriostat), 및 조성물을 의도된 수혜자의 혈액과 등장성으로 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 식염수 또는 주사용수의 첨가만 필요로 하는 냉동-건조된(동결건조된) 조건에 저장될 수 있다. 즉석 주사액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 비경구 투여를 위한 예시적인 조성물은 예를 들어, 적합한 무독성의 비경구적으로 허용가능한 회석제 또는 용매, 예컨대, 1,3-부탄다이올, 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액, 또는 합성 모노글리세라이드 또는 다이글리세라이드를 비롯한 다른 적합한 분산 또는 습윤 및 현탁화제 및 올레산을 비롯한 지방산 또는 크레마포어(Cremaphor)(등록상표)를 함유할 수 있는 주사 용액 또는 현탁액을 포함한다.

- [0372] 비내, 에어로졸 또는 흡입 투여에 예시적인 조성물은 예를 들어, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증강시키기 위해 흡수 촉진제, 및/또는 다른 가용화 또는 분산 작용제, 예컨대 당업계에 알려진 것들을 함유할 수 있는 식염수 중 용액을 포함한다.
- [0373] 직장 투여를 위한 조성물은 코코아 버터, 합성 글리세라이드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 통상의 담체와 함께 좌제로 제공될 수 있다. 이러한 담체는 전형적으로 상온에서 고체이지만, 약물을 방출하기 위해 직장강에서 액화 및/또는 용해된다.
- [0374] 입안, 예를 들어 흡입으로 또는 설하로 국소 투여를 위한 조성물은, 풍미 기재, 예컨대, 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스로 활성 성분을 포함하는 로젠지 및 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아로 활성 성분을 포함하는 사탕형 환제를 포함한다. 국소 투여에 예시적인 조성물은 국소 담체, 예컨대, 플라스티베이스(Plastibase)(등록상표)(폴리에틸렌으로 겔화된 미네랄 오일)를 포함한다.
- [0375] 바람직한 단위 투약 조성물은 활성 성분의 상기 언급된 바와 같은 유효 용량 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다.
- [0376] 특히 상기 언급된 성분 이외에, 본 발명의 조성물은 해당 조성물의 유형에 관하여 당업계에서 통상적인 다른 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 조성물이 향미제를 포함할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- [0377] 본 발명의 화합물이 의제에서 유일한 활성 성분으로서 사용될 수 있지만, 상기 화합물이 하나 이상의 추가의 치료제와 조합되어 사용되는 것이 또한 가능하다. 따라서, 본 발명은 또한 동시, 순차적 또는 개별적 투여를 위해, 본 발명에 따른 화합물을 추가의 치료제와 함께 제공한다. 이러한 추가의 치료제는 본 발명에 따른 추가 화합물일 수 있거나, 또는 이들은 상이한 치료제, 예를 들어 다른 GCN2 억제제일 수 있다. 추가 치료제는 또한 GCN2의 억제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애, 예를 들어 암(예를 들어, 고형암 및 혈액암) 및 자가면역 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애, 및 특히 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 치료제일 수 있다.
- [0378] 따라서, 일 실시 형태에서, 추가의 치료제는 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 상이한 치료제일 수 있으며, 예를 들어, 이것은 L-아스파라기나제(ASNase), 프로테아좀 억제제(예를 들어, 보르테오미드, 카르필로미드, 이사조미드, 또는 마리조미드), 면역조절 약물(예를 들어, 탈리도마이드, 레날리도마이드 및 포말리도마이드), SINE 화합물(예를 들어, 셀리넥소르), 단클론 항체(예를 들어, 리툭시맙, 다라투무맙, 이사툭시맙, 헤르셉틴 및 아바스틴), 알킬화제, 알킬 설포네이트, 아지리딘, 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 아세토제닌, 캄프토테신, 브리오스타틴, 칼리스타틴, CC-1065, 크립토피신, 돌라스타틴, 두오카르마이신, 엘레우테로빈, 판크라티스타틴, 사르코디티인, 스폰지스타틴, 질소 머스타드, 항생제, 인다인 항생제, 다이네미신, 비스포스포네이트, 에스페라마이신, 크로모프로테인 인다인 항생제 크로모포어, 아클라시노마이신, 액티노마이신, 오토라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신, 대사질 항제, 예를 들어, 베루라페닙, 크리조티닙, 소라페닙, 이브루티닙, 엔잘루타마이드, 엽산 유사체, 퓨린 유사체, 안드로겐, 항-아드레날(anti-adrenal), 엽산 보충제, 예컨대 폴린산, 아세글라톤, 알도포스포미드 글리코사이드, 아미노레블린산, 에닐우라실, 암사크린, 베스트라부실, 비스안트렌, 에다트랙세이트, 데포파민, 데메콜신, 다이아지쿠온, 엘포르니틴, 엘립티닙 아세테이트, 에포틸론, 에토글루시드, 질산갈륨, 하이드록시우레아, 렌티난, 로니다인, 마이탄시노이드, 미토구아존, 미토잔트론, 모피단몰, 니트라에린, 펜토스타틴, 페나메트, 피라루비신, 로소잔트론, 포도필린산 2-에틸하이드라지드, 프로카르바진, PSK(등록상표) 다당류 복합체(미국 오리건주 유진 소재의 제이에이치에스 내츄럴 프로덕츠(JHS Natural Products)), 라족산, 리족신, 시조피란, 스피로게르마늄, 테누아존산, 트라이아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민, 트라이코테신(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘), 우레탄, 빈데신, 다카르바진, 만노뮤스틴, 미토브로니톨, 미토라톨, 피로브로만, 가시토신, 아라비노사이드("Ara-C"), 사이클로포스포미드, 티오테파, 탁소이드, 클로르안부실, 켄시타빈, 6-티오구아닌, 메르캅토피린, 메토트렉세이트, 백금 유사체, 빈블라스틴, 백금, 에토포사이드(VP-16), 이포스파마이드, 미토잔트론, 빈크리스틴, 빈노렐빈, 노반트론, 테니포사이드, 에다트랙세이트, 다우노마이신, 아미노프테린, 젤로다, 이단드로네이트, 이리노테칸(캄프토사(Camptosar), CPT-11), 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000, 다이플루오로메틸오르니틴, 아스파라기나제, 레티노이드, 카페시타빈, 콤브레타스타틴, 류코보린, 옥살리

플라틴, 세포 증식을 감소시키는 PKC- α 알파, Raf, H-Ras, EGFR 및 VEGF-A의 억제제, 및 이들의 억제학적으로 허용가능한 염, 산, 또는 유도체, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학요법제일 수 있다.

- [0379] 다른 실시 형태에서, 추가의 치료제는 체크포인트 억제제, 예를 들어 CTLA4, PD-1, PD-L1, LAG-3, B7-H3, B7-H4, TIM3, VISTA 및 KIR 중 하나 이상을 억제하는 제제 또는 항체일 수 있다.
- [0380] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 L-아스파라기나제(ASNase)와 조합으로 투여된다. 이러한 조합 치료는 암 치료에, 특히 급성 림프구성 백혈병(만성 백혈병의 아세포발증 포함) 및 비-호지킨 림프종의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 조합 치료는 또한 아스파라기나제에 저항성이거나 내성인 암 종양, 예를 들어 급성 림프구성 백혈병(만성 백혈병의 아세포발증 포함) 및 비-호지킨 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 암의 치료에 사용될 수 있다.
- [0381] 소정 실시 형태에서, 본 발명의 화합물은 프로테아좀 억제제, 예를 들어 보르테조미, 카르필리조미, 익사조미, 마로조미 또는 오프로조미과 조합으로 투여된다. 이러한 조합 치료는 암의 치료에, 특히 혈액암, 예를 들어 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 무증상 골수종, 및 전암성 병태인 의미불명의 단세포군감마글로불린병증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0382] GCN2의 억제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 다른 제제(들)와의 조합으로 본 발명의 화합물이 사용되는 실시 형태에서, 이러한 조합의 개별 성분은 요법 과정 동안 상이한 시점에 개별적으로 또는 분할 또는 단일 조합 형태로 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 이러한 모든 동시 또는 교대 치료 계획을 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 용어 "투여하는"은 이에 따라 해석되어야 한다. GCN2의 억제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물과 다른 제제의 조합의 범위는 원칙적으로 GCN2의 억제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애를 치료하는 데 유용한 임의의 억제학적 조성물과의 임의의 조합을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0383] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우, 예를 들어, 의사용 탁상 편람(PDR; Physicians' Desk Reference)에서 지시되거나 그렇지 않으면 당업자에 의해 결정된 바와 같은 양으로 사용될 수 있다.
- [0384] 전술한 바와 같은 본 발명의 화합물은 또한 암 치료를 위한 방사선 요법과 조합하여 사용된다.
- [0385] 또한, 본 발명의 화합물은 비-약물 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조합제는, 예를 들어, (1) 수술, (2) 안지오텐신 II 등을 사용한 고혈압 화학 요법, 30 (3) 유전자 요법, (4) 고열 요법, (5) 냉동요법; (6) 레이저 절제 방법; (7) 방사선 요법; (8) 식이 요법(예를 들어, 아미노산 제한 식이) 등과 같은 비-약물 요법과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0386] 예를 들어, 전술한 수술 등의 전에 또는 후에, 또는 조합된 이들 중 2종 또는 3종의 치료 전에 또는 후에, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조합제를 사용하여 내성 발현 억제, 무병 생존 연장, 암 전이 또는 재발의 억제, 수명 연장 등과 같은 효과를 달성할 수 있다.
- [0387] 또한, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 조합제를 사용한 치료는 지원 요법, 예를 들어 (i) 다양한 감염성 질환의 합병증에 대한 항생제(예를 들어, 판스포린 등과 같은 P-락탐 시스템, 클라리트로마이신 등과 같은 마크로라이드 시스템)의 투여, (ii) 영양실조 개선을 위한 정맥내 고영양 수액, 아미노산 제제, 복합 비타민 제제의 투여, (iii) 통증 완화를 위한 모르핀 투여, (iv) 오심, 구토, 식욕부진, 설사, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 헤모글로빈 농도 감소, 탈모, 간병증, 신장병, DIC, 발열 등과 같은 부작용을 개선하기 위한 의학의 투여 및 (v) 암 등의 다제내성을 억제하기 위한 의학의 투여와 조합될 수 있다.
- [0388] 상기에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은 또한 GCN2의 억제가 치료 효과를 제공하는 질환 또는 장애와 연관된 병태의 진단을 위한 진단제로서, 선택적으로 표지된 형태로, 사용된다. 예를 들어, 이러한 화합물은 방사성 표지될 수 있다.
- [0389] 치료 의학에서의 그의 용도 외에도, 본 발명에 따른 화합물은 또한 유사한 활성을 갖는 다른 화합물의 평가를 위한 시험관내 및 생체내 시험 시스템의 개발 및 표준화에서 약리학적 도구로서 유용할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 기도 내의 표적과 같은 이의 작용 표적을 식별 및/또는 위치시키기 위한 분자 프로브로서 사용될 수 있을 뿐만 아니라 생체내, 생체 외 또는 시험관 내에서 질환 또는 병태의 진단을 위한 진단 도구로서 또는 이러한 프로브에 대한 합성 전구체로서 사용될 수 있다. 본 발명의 분자 프로브는 반응성 표지(즉, 하나 또는 몇몇 구성 원자에 방사성 또는 다른 방법으로 검출가능한 동위원소로 농축된 본 발명의 화합물), 및 당업자

에게 잘 알려진 형광 화합물을 포함할 수 있다.

[0390] 이하의 실시예는 본 발명을 예시한다.

[0391] **약어 목록:**

[0392] anh. - 무수물

[0393] ACN - 아세토니트릴

[0394] Boc - *tert*-부톡시카르보닐

[0395] CDCl_3 - 중수소화 클로로포름

[0396] CD_3OD - 중수소화 메탄올

[0397] DCM - 다이클로로메탄

[0398] DIPEA - N,N-다이아이소프로필에틸아민

[0399] DMAP - 4-다이메틸아미노피리딘

[0400] DMSO - 다이메틸설폭사이드

[0401] DMSO-d_6 - 중수소화 다이메틸설폭사이드

[0402] EA - 에틸 아세테이트

[0403] eq. 또는 Equiv - 당량

[0404] FC - 플래시 크로마토그래피

[0405] ^1H NMR - 양성자 핵 자기 공명

[0406] HPLC - 고성능 액체 크로마토그래피

[0407] MeOH - 메탄올

[0408] MS - 질량 분석법

[0409] NCS - N-클로로석신이미드

[0410] r.t. - 실온

[0411] RT - 체류 시간

[0412] sat. - 포화

[0413] TEA - 트라이에틸아민

[0414] THF - 테트라하이드로푸란

[0415] TMS - 트라이메틸실릴

[0416] Y - 수율

[0417] **분석 방법 설명:**

[0418] 모든 ^1H NMR 스펙트럼은 브루커 어드밴스(Bruker Avance) III HD 400 MHz 또는 브루커 푸리에(Bruker Fourier) 300 MHz NMR 분광기에서 측정되었고, 교환가능한 양성자는 관찰될 수 있거나 관찰되지 않을 수 있다.

[0419] **LCMS (방법 A)**

[0420] 장치: DAD 검출기/서모 사이언티픽(Thermo Scientific) MSQ 플러스를 갖는 디오넥스(Dionex) UHPLC 얼티밋(Ultimate) 3000

[0421] 컬럼: 키네텍스(Kinetex)(등록상표) 2.6 μm XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0.

- [0422] 시약: - 포름산 $\geq 98\%$, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)
- [0423] - HPLC용 아세토니트릴 UV/구매 등급, 베이커(Baker)
- [0424] - LCMS용 μ Q-물
- [0425] HPLC 조건: - 파장 범위: (190 내지 340) nm ± 4 nm
- [0426] - 유량: 1.0 ml/분
- [0427] - 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C
- [0428] - 오토샘플러 온도: 20 $^{\circ}$ C
- [0429] - 분석 시간: 6분
- [0430] - 용리: 구배

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유량 [ml/min]
0.0	70	30	1.0
3.35	45	55	1.0
3.75	45	55	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	70	30	1.0
6.00	70	30	1.0

- [0431]
- [0432] 이동상 A: 포름산의 0.1% v/v 수용액
- [0433] 이동상 B: 포름산의 0.1% v/v 아세토니트릴 용액
- [0434] 주사기 세척용 용액: 20% MeOH
- [0435] MS 조건: - 질량 범위: 100 내지 1000 m/z
- [0436] - 이온화: 교번
- [0437] - 스캔 속도: 12,000 amu/초
- [0438] **LCMS (방법 B):**
- [0439] 장치: DAD 검출기/서모 사이언티픽 MSQ 플러스를 갖는 디오넥스 UHPLC 얼티밋 3000
- [0440] 컬럼: 키넥스(등록상표) 2.6 μ m XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0.
- [0441] 시약: - 포름산 $\geq 98\%$, 시그마-알드리치
- [0442] - HPLC용 아세토니트릴 UV/구매 등급, 베이커
- [0443] - LCMS용 μ Q-물
- [0444] HPLC 조건: - 파장 범위: (190 내지 340) nm ± 4 nm
- [0445] - 유량: 1.0 ml/분
- [0446] - 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C
- [0447] - 오토샘플러 온도: 20 $^{\circ}$ C
- [0448] - 주입 부피: 2.0 μ l
- [0449] - 분석 시간: 6분

[0450] - 용리: 구배

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유량 [ml/min]
0.0	70	30	1.0
3.35	20	80	1.0
3.75	20	80	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	70	30	1.0
6.00	70	30	1.0

[0451]

[0452] 이동상 A: 포름산의 0.1% v/v 수용액

[0453] 이동상 B: 포름산의 0.1% v/v 아세트니트릴 용액

[0454] 주사기 세척용 용액: 20% MeOH

[0455] MS 조건: - 질량 범위: 100 내지 1000 m/z

[0456] - 이온화: 교번

[0457] - 스캔 속도: 12,000 amu/초

[0458] **LCMS (방법 C):**

[0459] 장치: DAD 검출기/서모 사이언티픽 MSQ 플러스를 갖는 디오넥스 UHPLC 얼티밋 3000

[0460] 컬럼: 키네텍스(등록상표) 2.6 μ m XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0.

[0461] 시약: - 포름산 $\geq$ 98%, 시그마-알드리치

[0462] - HPLC용 아세트니트릴 UV/구배 등급, 베이커

[0463] - LCMS용 μ Q-물

[0464] HPLC 조건: - 파장 범위: (190 내지 340) nm $\pm$ 4 nm

[0465] - 유량: 1.0 ml/분

[0466] - 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C

[0467] - 오토샘플러 온도: 20 $^{\circ}$ C

[0468] - 주입 부피: 2.0 μ l

[0469] - 분석 시간: 6분

[0470] - 용리: 구배

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유량 [ml/min]
0.0	80	20	1.0
3.35	20	80	1.0
3.75	20	80	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	80	20	1.0
6.00	80	20	1.0

[0471]

[0472] 이동상 A: 포름산의 0.1% v/v 수용액

[0473] 이동상 B: 포름산의 0.1% v/v 아세트니트릴 용액

[0474] 주사기 세척용 용액: 20% MeOH

[0475] MS 조건: - 질량 범위: 100 내지 1000 m/z

[0476] - 이온화: 교번

[0477] - 스캔 속도: 12,000 amu/초

[0478] **LCMS (방법 D):**

[0479] 장치: DAD 검출기/서모 사이언티픽 MSQ 플러스를 갖는 디오넥스 UHPLC 얼티밋 3000

[0480] 컬럼: 키네텍스(등록상표) 2.6 μ m XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0.

[0481] 시약: - 포름산 $\geq$ 98%, 시그마-알드리치

[0482] - HPLC용 아세트니트릴 UV/구매 등급, 베이커

[0483] - LCMS용 μ Q-물

[0484] HPLC 조건: - 파장 범위: (190 내지 340) nm $\pm$ 4 nm

[0485] - 유량: 1.0 ml/분

[0486] - 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C

[0487] - 오토샘플러 온도: 20 $^{\circ}$ C

[0488] - 주입 부피: 2.0 μ l

[0489] - 분석 시간: 6분

[0490] - 용리: 구매

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유량 [ml/min]
0.0	60	40	1.0
3.35	20	80	1.0
3.75	20	80	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	60	40	1.0
6.00	60	40	1.0

[0491]

[0492] 이동상 A: 포름산의 0.1% v/v 수용액

[0493] 이동상 B: 포름산의 0.1% v/v 아세트니트릴 용액

[0494] 주사기 세척용 용액: 20% MeOH

[0495] MS 조건: - 질량 범위: 100 내지 1000 m/z

[0496] - 이온화: 교번

[0497] - 스캔 속도: 12,000 amu/초

[0498] **LCMS (방법 E)**

[0499] 장치: DAD 검출기/서모 사이언티픽 MSQ 플러스를 갖는 디오넥스 UHPLC 얼티밋 3000

[0500] 컬럼: 키네텍스(등록상표) 2.6 μ m XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0, 내부 컬럼 번호 019

[0501] 시약: - 포름산 $\geq$ 98%, 시그마-알드리치

- [0502] - HPLC용 아세토니트릴 UV/구매 등급, 베이커
- [0503] - LCMS용 μ Q-물
- [0504] HPLC 조건: - 파장 범위: (190 내지 340) nm $\pm$ 4 nm
- [0505] - 유량: 1.0 ml/분
- [0506] - 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C
- [0507] - 오토샘플러 온도: 20 $^{\circ}$ C
- [0508] - 분석 시간: 6분
- [0509] - 용리: 구매

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유량 [ml/min]
0.0	70	30	1.0
3.35	40	60	1.0
3.75	40	60	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	70	30	1.0
6.00	70	30	1.0

- [0510]
- [0511] 이동상 A: 포름산의 0.1% v/v 수용액
- [0512] 이동상 B: 포름산의 0.1% v/v 아세토니트릴 용액
- [0513] 주사기 세척용 용액: 20% MeOH
- [0514] MS 조건: - 질량 범위: 100 내지 1000 m/z
- [0515] - 이온화: 교번
- [0516] - 스캔 속도: 12,000 amu/초
- [0517] **LCMS (방법 F)**
- [0518] 장치: DAD 검출기/서모 사이언티픽 ISQ EC - 질량 분석기를 갖는 디오넥스 UHPLC 얼티밋 3000
- [0519] 컬럼: 키네텍스(등록상표) 2.6 μ m XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0, 내부 컬럼 번호 036
- [0520] 시약: - 수산화암모늄 용액 28 내지 30%, 시그마-알드리치
- [0521] - HPLC용 아세토니트릴 UV/구매 등급, 베이커
- [0522] - LCMS용 μ Q-물
- [0523] HPLC 조건: - 파장 범위: (190 내지 350) nm $\pm$ 4 nm
- [0524] - 유량: 1.0 ml/분
- [0525] - 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C
- [0526] - 오토샘플러 온도: 20 $^{\circ}$ C
- [0527] - 분석 시간: 6분

[0528] - 용리: 구배

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유량 [ml/min]
0.00	80	20	1.0
3.35	40	60	1.0
3.75	40	60	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	80	20	1.0
6.00	80	20	1.0

[0529] 이동상 C: 수산화암모늄의 0.05% 수용액 (28.0 내지 30.0% NH₃ 기준)

[0531] 이동상 D: 아세토니트릴

[0532] 주사기 세척용 용액: 20% MeOH

[0533] MS 조건: - 질량 범위: 100 내지 1000 m/z

[0534] - 이온화: 교번

[0535] - 스캔 속도: 12,000 amu/초

[0536] **LCMS (방법 G)**

[0537] 장치: DAD 검출기/서모 사이언티픽 ISQ EC - 질량 분석기를 갖는 디오넥스 UHPLC 얼티밋 3000

[0538] 컬럼: 키네텍스(등록상표) 2.6 μm XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0, 내부 컬럼 번호 036

[0539] 시약: - 수산화암모늄 용액 28 내지 30%, 시그마-알드리치

[0540] - HPLC용 아세토니트릴 UV/구배 등급, 베이커

[0541] - LCMS용 μQ-물

[0542] HPLC 조건: - 파장 범위: (190 내지 350) nm ±4 nm

[0543] - 유량: 1.0 ml/분

[0544] - 컬럼 온도: 25 °C

[0545] - 오토샘플러 온도: 20 °C

[0546] - 분석 시간: 6분

[0547] - 용리: 구배

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유량 [ml/min]
0.00	90	10	1.0
3.35	60	40	1.0
3.75	60	40	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	90	10	1.0
6.00	90	10	1.0

[0548] 이동상 C: 수산화암모늄의 0.05% 수용액 (28.0 내지 30.0% NH₃ 기준)

[0550] 이동상 D: 아세토니트릴

[0551] 주사기 세척용 용액: 20% MeOH

[0552] MS 조건: - 질량 범위: 100 내지 1000 m/z

[0553] - 이온화: 교번

[0554] - 스캔 속도: 12,000 amu/초

[0555] **LCMS (방법 H)**

[0556] 장치: DAD 검출기/서모 사이언티픽 MSQ 플러스를 갖는 디오넥스 UHPLC 얼티밋 3000

[0557] 컬럼: 키네텍스(등록상표) 2.6 μ m XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0, 내부 컬럼 번호 019

[0558] 시약: - 포름산 $\geq$ 98%, 시그마-알드리치

[0559] - HPLC용 아세토니트릴 UV/구배 등급, 베이커

[0560] - LCMS용 μ Q-물

[0561] HPLC 조건: - 파장 범위: (190 내지 340) nm $\pm$ 4 nm

[0562] - 유량: 1.0 ml/분

[0563] - 컬럼 온도: 25 $^{\circ}$ C

[0564] - 오토샘플러 온도: 20 $^{\circ}$ C

[0565] - 주입 부피: 2.0 μ l

[0566] - 분석 시간: 6분

[0567] - 용리: 구배

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유량 [ml/min]
0.00	60	40	1.0
3.35	40	60	1.0
3.75	40	60	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	60	40	1.0
6.00	60	40	1.0

[0568]

[0569] 이동상 A: 포름산의 0.1% v/v 수용액

[0570] 이동상 B: 포름산의 0.1% v/v 아세토니트릴 용액

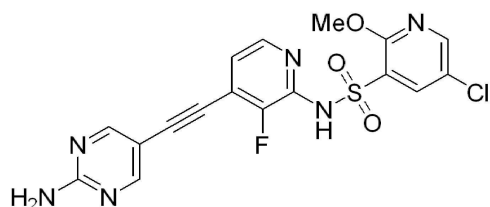
[0571] 주사기 세척용 용액: 20% MeOH

[0572] MS 조건: - 질량 범위: 100 내지 1000 m/z

[0573] - 이온화: 교번

[0574] - 스캔 속도: 12,000 amu/초

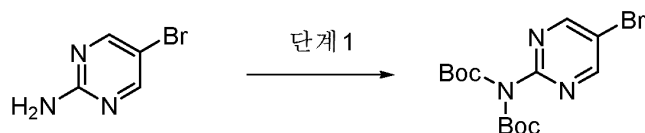
[0575] **실시예 1: N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드**



[0576]

[0577]

단계 1: tert-부틸 N-(5-브로모피리미딘-2-일)-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트



[0578]

[0579]

anh. THF(204 ml) 중 2-아미노-5-브로모피리미딘(5.1 g, 0.029 mol, 1 eq.) 및 DMAP(0.72 g, 0.006 mol, 0.2 eq.)의 교반된 용액에 다이-tert-부틸 다이카르보네이트(15.99 g, 0.073 mol, 2.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 하룻밤 교반하고 물(150 ml)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EA(3x100 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100 ml) 및 염수(100 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물(11.62 g)을 갈색 고체로서 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0580]

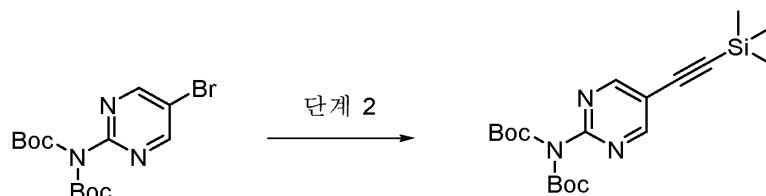
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.80 (s, 2H), 1.49 (s, 18H)

[0581]

MS m/z: [M+H]⁺ 373.85

[0582]

단계 2: tert-부틸 N-[(tert-부톡시)카르보닐]-N-[5-[2-(트라이메틸실릴)에틸]피리미딘-2-일]카르바메이트



[0583]

[0584]

유리 압력 반응기에서 ACN (140 ml) 중 조 tert-부틸 N-(5-브로모피리미딘-2-일)-N-[(tert-부톡시)카르보닐]카르바메이트(단계 1, 11.62 g, 0.031 mol, 1 eq.)의 교반되는 용액에 TMS 아세틸렌(13.26 ml, 9.15 g, 0.093 mol, 3 eq.), 요오드화구리(I)(1.18 g, 0.006 mol, 0.2 eq.) 및 TEA(13 ml, 9.43 g, 0.093 mol, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 통해 15분 동안 아르곤을 버블링하고 PdCl₂(PPh₃)₂(2.18 g, 0.003 mol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응기를 밀봉하고 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 셀리트(Celite)의 패드를 통해 혼합물을 여과하고 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EA(200 ml)에 용해시키고 물(100 ml)로 세척하였다. 상을 분리하고, 수성상을 EA(100 ml)로 추출하였다. 셀리트 패드를 EA(4x100 ml)로 추가로 세척하였다. 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물(16.7 g)을 갈색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

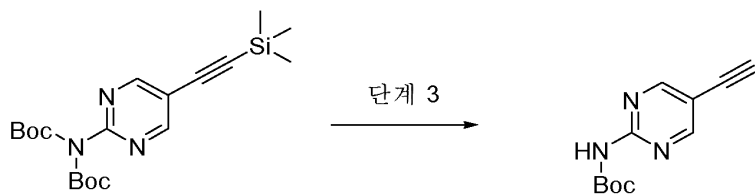
[0585]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.78 (s, 2H), 1.47 (s, 18H), 0.30 (s, 9H)

[0586]

MS m/z: [M+H]⁺ 392.10

단계 3: tert-부틸 N-(5-에틸닐피리미딘-2-일)카르바메이트

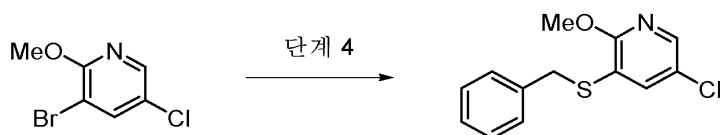


anh. MeOH (210 ml) 중 조 tert-부틸 N-[(tert-부톡시)카르보닐]-N-{5-[2-(트라이메틸실릴)에틸닐]피리미딘-2-일}카르바메이트(단계 2, 14.0 g, 0.036 mol, 1 eq.)의 용액에 K_2CO_3 (14.82 g, 0.107 mol, 3 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(300 ml)로 희석하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 FC(SiO_2 , 헥산/EA 100:0 → 0:100)로 정제하여 생성물(1.48 g, Y: 3 단계에 걸쳐 23%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.71 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.58 (s, 9H)

MS m/z : $[M+H]^+$ 219.95

단계 4: 3-(벤질설파닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘

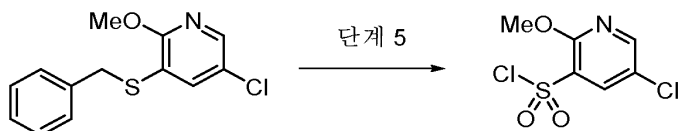


5-클로로-2-메톡시-3-브로모피리딘(8.0 g, 35 mmol, 1 eq.), 벤질 메르캅탄(8.5 ml, 71 mmol, 2 eq.) 및 DIPEA(15.7 ml, 89 mmol, 2.5 eq.)를 다이옥산(160 ml)에 용해시켰다. 아르곤으로 10분 동안 탈기시킨 후에, 잔트포스(Xantphos)(4.2 g, 7.1 mmol, 0.2 eq.) 및 $Pd_2(dba)_3$ (3.29 g, 3.6 mmol, 0.1 eq.)을 첨가하고 생성된 혼합물을 100°C에서 하룻밤 가열하였다. 그 후에, 불용성 물질을 여과해 내고, 용매를 진공에서 증발시키고 잔류물을 EA로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 FC(SiO_2 , 헥산 중 5% EA)로 정제하여 결정질 생성물(6.1 g, Y: 62%)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 5H), 4.13 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)

MS m/z : $[M+H]^+$ 265.90

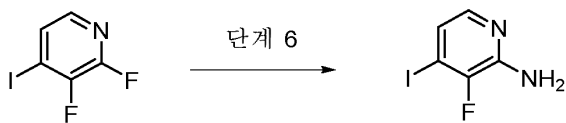
단계 5: 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰일 클로라이드



물(20 ml) 및 아세트산(40 ml) 중 3-(벤질설파닐)-5-클로로-2-메톡시피리딘(단계 4, 5 g, 18.8 mmol, 1 eq.)의 미리 냉각된(5 °C) 용액에 NCS(15 g, 112 mmol, 6 eq.)를 30분 동안 천천히 첨가하였다. 혼합물을 5 내지 10°C에서 2 h 동안 그리고 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 중탄산나트륨을 사용하여 pH=7로 염기성화하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축하여 조 잔류물을 얻었다. 생성물을 따뜻한 헥산으로 추출하고, 냉각된 용액으로부터 여과하여 표제의 화합물(3.64 g, Y: 73.1%)을 얻었다.

[0600] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H)

[0601] 단계 6: 3-플루오로-4-요오도피리딘-2-아민



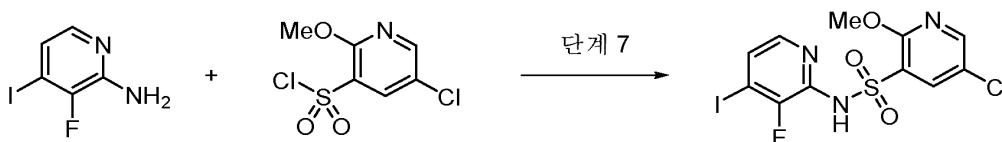
[0602]

[0603] 2,3-다이플루오로-4-요오도피리딘(1.14 g, 4.74 mmol, 1 eq.) 및 아세트아미딘 하이드로클로라이드(0.538 g, 5.69 mmol, 1.2 eq.)를 조합하고 NaOH의 수용액(2 mL의 H_2O 중 0.474 g, 11.9 mmol, 2.5 eq.) 및 DMSO(11.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 130°C 에서 하룻밤 교반하였다. 22 h 후에 반응 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하고 $\text{FC}(\text{SiO}_2)$, 헥산/EA 100:0 $\rightarrow$ 50:50)로 정제하여 원하는 생성물(0.307 g, Y: 27.2%)을 고체로서 얻었다.

[0604] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H)

[0605] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.65

[0606] 단계 7: 5-클로로-*N*-(3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



[0607]

[0608] anh. THF (4.5 ml) 중 NaH의 현탁액(오일 중 60%, 1.02 g, 2.52 mmol, 4 eq.)을 0°C 에서 3-플루오로-4-요오도피리딘-2-아민(단계 6, 150 mg, 0.63 mmol, 1 eq.)에 첨가하고 반응 혼합물을 r.t.에서 1 h 동안 교반하였다. 이어서 0°C 로 냉각시키고, 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰일 클로라이드(단계 5, 168 mg, 0.69 mmol, 1.1 eq.)를 첨가하고 반응 혼합물을 r.t.에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 키텔하고 농축하였다. 잔류물을 EA(15 ml)에 용해시키고 포화 NaHCO_3 용액(10 ml)으로 세척하였다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 원하는 생성물을 갈색 고체(234 mg, Y: 84.0%)로서 얻었다.

[0609] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.03 (br, s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)

[0610] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.70

[0611] 단계 8: *N*-(4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-플루오로피리딘-2-일)-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



[0612]

[0613] 무수 DMSO(3 mL) 중 5-클로로-*N*-(3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드(단계 7, 100 mg, 0.230 mmol, 1 eq.), *t*-부틸 *N*-(5-에틸닐피리미딘-2-일)카르바메이트(단계 3, 59 mg, 0.27 mmol, 1.2 eq.) 및 Cs_2CO_3 (294 mg, 0.900 mmol, 4 eq.)의 교반되는 용액에, 아르곤 분위기 하에서, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Cy})_3]_2$ (12 mg, 0.020 mmol, 0.07 Equiv.)를 첨가하고 반응 혼합물을 전자레인저 내에서 먼저 120°C 에서 1 h 동안 및 이어서 150°C 에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀리트를 통해 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하고, *prep*-HPLC로 정제하여 20.5 mg의 베이지색 고체를 얻었다. 고체 생성물을 NaHCO_3 (4 mL)의 포화 용액으로 처리하고, H_2O (4

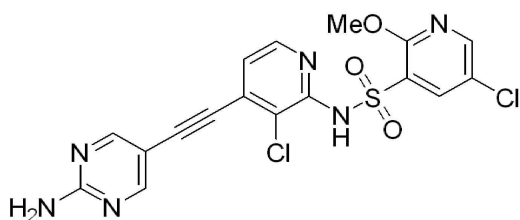
mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 베이지색 고체 생성물을 유리 염기로서 얻었다(15.8 mg, Y: 16.1%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.44 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.83 (s, 3H)

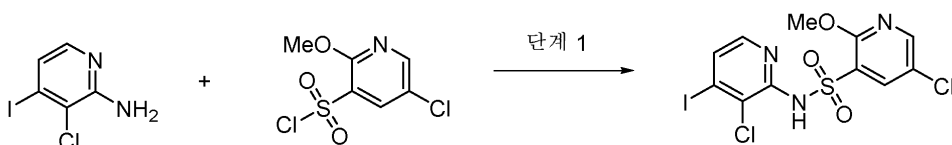
LCMS (Method A) RT: 2.653 min

MS *m/z*: [M-H]⁻ 432.77

실시예 2: *N*-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-클로로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



단계 1: 5-클로로-*N*-(3-클로로-4-요오도피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

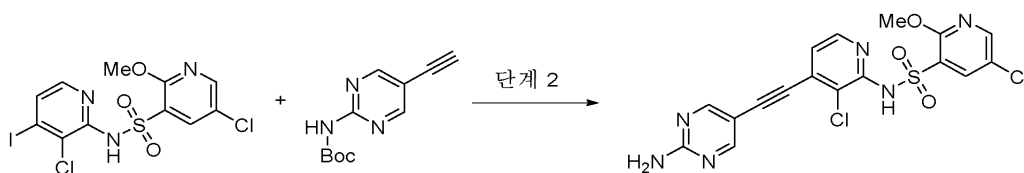


0°C로 냉각된 anh. THF (4.2 ml) 중 NaH(미네랄 오일 중 60%, 44 mg, 1.1 mmol, 4 eq.)의 현탁액에, 3-클로로-4-요오도피리딘-2-아민(70 mg, 0.28 mmol, 1 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1 h 동안 교반하고 5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드 클로라이드(실시예 1, 단계 5; 70 mg, 0.29 mmol, 1.05 eq.)를 첨가하였다. 반응을 r.t.에서 하룻밤 계속하였다. MeOH(4 ml)를 첨가하고 혼합물을 증발시켜 조 생성물을 얻었고, 이것을 FC(SiO₂, DCM/MeOH 100:0 → 90:10)로 정제하여 원하는 생성물(59 mg, Y: 47%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)

MS *m/z*: [M+H]⁺ 459.70

단계 2: *N*-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3-클로로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



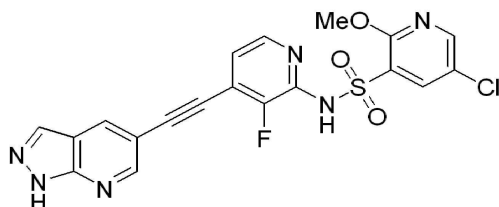
무수 DMSO(2 mL) 중 5-클로로-*N*-(3-클로로-4-요오도피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드(단계 1, 59 mg, 0.13 mmol, 1 eq.), *t*-부틸 *N*-(5-에틸닐피리미딘-2-일)카르바메이트(실시예 1, 단계 3; 34 mg, 0.15 mmol, 1.2 Equiv.) 및 Cs₂CO₃(167 mg, 0.510 mmol, 4 Equiv.)의 교반되는 용액에, 아르곤 분위기 하에서, PdCl₂[P(Cy)₃]₂(7 mg, 0.01 mmol, 0.07 Equiv.)를 첨가하고 반응 혼합물을 전자레인지 내에서 먼저 120°C에서 1 h 및 이어서 150°C에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀리트를 통해 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하고, *prep*-HPLC로 정제하여 13 mg의 갈색 고체를 얻었다. 고체 생성물을 NaHCO₃(2 mL)의 포화 용액으로 처리하고, H₂O(2 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 갈색 고체 생성물을 유리 염기로서 얻었다(5.2 mg, Y: 9.0%).

[0627] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.47 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)

[0628] LCMS (Method A) RT: 2.793 min

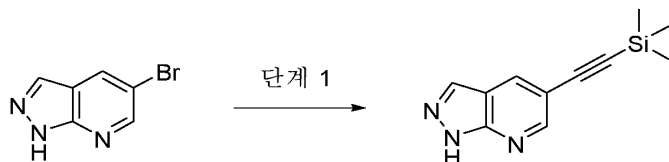
[0629] MS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^-$ 448.66

[0630] 실시예 3: 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



[0631]

[0632] 단계 1: 5-[2-(트라이메틸실릴)에티닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



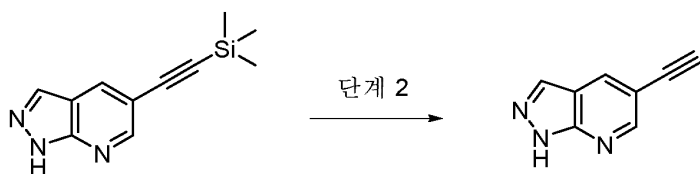
[0633]

[0634] 유리 압력 반응기에서 ACN (25 ml) 중 3-브로모-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(0.5 g, 2.32mmol, 1 eq.)의 교반되는 용액에 TMS 아세틸렌(0.72 ml, 5.1 mmol, 2.2 eq.), 요오드화구리(I)(0.09 g, 0.46 mmol, 0.2 eq.) 및 TEA(1.31 ml, 13.9 mmol, 6 eq.)를 첨가하였다. 15분 동안 혼합물에 아르곤을 통과시키고 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.16 g, 0.23 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응기를 밀봉하고 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 그 후에, 혼합물을 셀리트를 통해 여과하고 ACN을 증발시켜 조 잔류물을 얻었고, 이를 EA(25 ml)에 용해시키고 물(30 ml)로 세척하였다. 수성상을 EA(15 ml)로 추가로 역추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , EA/헥산 2:8)로 정제하여 표제의 화합물을 황색 고체(0.29 g, 59%)로서 수득하였다.

[0635] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.79 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 0.31 (s, 9H)

[0636] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215.95

[0637] 단계 2: 5-에티닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘



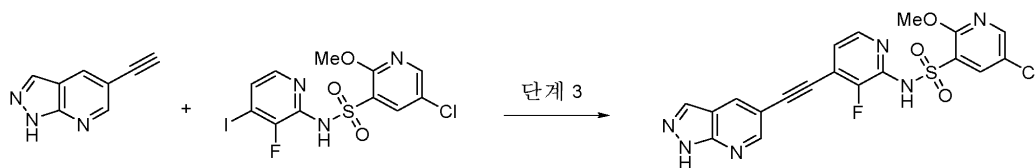
[0638]

[0639] 메탄올(6 ml) 중 5-[2-(트라이메틸실릴)에티닐]-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(단계 1, 0.29 g, 1.3 mmol, 1 eq.)의 용액에 K_2CO_3 (0.55 g, 4 mmol, 3 eq.)을 첨가하고 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 r.t.에서 1.5 h 동안 교반하였다. 메탄올을 진공에서 증발시키고 잔류물을 물로 배산(triturate)시켰다. 형성된 결정질 생성물을 여과하고 물로 세척하여 원하는 생성물(0.126 g, Y: 68%)을 얻었다.

[0640] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.76 (br. s, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.29 (s, 1H)

[0641] MS m/z : $[M+H]^+$ 144.00

[0642] 단계 3: 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



[0643]

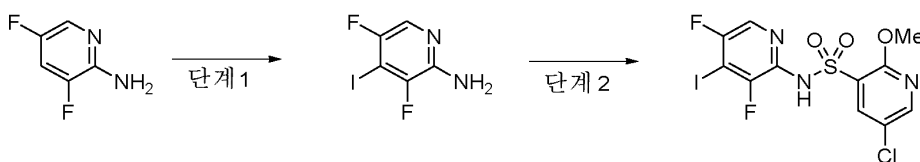
[0644] anh. DMSO (2 mL) 중 5-클로로-N-(3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드(실시예 1, 단계 7, 50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), 5-에틸닐-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘(단계 2, 19 mg, 0.14 mmol, 1.2 eq.) 및 Cs_2CO_3 (147 mg, 0.450 mmol, 4 eq.)의 교반되는 용액에, 아르곤 분위기 하에서, $PdCl_2[P(Cy)_3]_2$ (6 mg, 0.01 mmol, 0.07 eq.)를 첨가하고 반응 혼합물을 전자레인지 내에서 1 h 동안 $120^\circ C$ 에서 가열하였다. 반응 혼합물을 셀리트를 통해 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하고, *prep*-HPLC로 정제하여 15.8 mg의 베이지색 고체를 얻었다. 고체 생성물을 sat. $NaHCO_3$ 용액(3 mL)으로 처리하고, H_2O (3 mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 생성물을 베이지색 고체(14.1 mg, Y: 27.3%)로서 얻었다.

[0645] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 14.02 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)

[0646] LCMS (방법 B) RT: 2.443 min

[0647] MS m/z : $[M-H]^-$ 456.74

[0648] 실시예 10을 위한 중간체 합성: N-{4-[2-(2-아미노피리미딘-5-일)에틸닐]-3,5-다이플루오로피리딘-2-일}-5-클로로-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



[0649]

[0650] 단계 1: 3,5-다이플루오로-4-요오도피리딘-2-아민

[0651] $-78^\circ C$ 에서 THF(87 mL) 중 2-아미노-3,5-다이플루오로피리딘(3.8 g, 23 mmol, 1 eq.)의 용액에 *n*-부틸리튬(36 mL, 헥산 중 1.6 M 용액, 57 mmol, 2.5 eq.)을 적가하였다. 그 온도에서 1.5시간 동안 혼합물을 교반하고, 이어서 THF(27 mL) 중 요오드(17.4 g, 69 mmol, 3 eq.)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 15분 동안 교반한 후에, rt까지 가온되게 두었다. 포화 수성 티오황산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제의 화합물(3.4 g, 62% 수율)을 제공하였다.

[0652] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71 (s, 1H), 4.56 (s, 2H)

[0653] MS m/z : $[M+H]^+$ 256.90

[0654] 단계 2: 5-클로로-N-(3,5-다이플루오로-4-요오도피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

[0655] 무수 피리딘(15 mL) 중 2-아미노-3,5-다이플루오로-4-요오도피리딘(1 g, 4.0 mmol, 1 eq.)의 용액에 조금씩 2-메톡시-3-설폰닐클로로-5-클로로피리딘(1.2 g, 4.6 mmol, 1.2 eq.)을 0 내지 $5^\circ C$ 에서 첨가하고 생성된 혼합물을

주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 반응 진행을 UPLC로 모니터링하였다. 이어서 MeOH 및 모든 휘발성 물질을 진공에서 증발시켰다. DCM 중 5 또는 10% MeOH를 용리액으로서 사용하는 FC로 조 잔류물을 정제하여 원하는 화합물을 얻었다. (0.11 g, 24% 수율).

[0656] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.49 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)

[0657] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.70

[0658] 실시예 4 내지 실시예 11

[0659] 실시예 1 내지 실시예 3에 대해 전술한 바와 유사한 방법을 사용하여 실시예 4 내지 실시예 11을 합성하였다.

실시예	구조	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ	LCMS
4		12.06 (bs, 1H), 8.90 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.47 – 8.35 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.75 (bs, 2H), 7.11 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H)	방법 C RT: 2.200 min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 482.82
5		12.09 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 6.92 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H)	방법 B RT: 2.500 min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 468.88
6		12.04 (bs, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.28 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.85 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.22 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H)	방법 B RT: 2.470 min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 467.86
7		12.01 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 2H), 8.17 – 8.05 (m, 2H), 7.82 (bs, 1H), 6.99 (bs, 1H), 6.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)	방법 C RT: 2.437 min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 471.88
8		12.65 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (bs, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)	방법 C RT: 2.637min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 470.95
9		12.01 (bs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 – 8.13 (m, 2H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.98 (dt, J = 6.2, 3.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)	방법 D RT: 2.940 min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 467.89
10		11.52 (bs, 1H), 8.58 – 8.44 (m, 3H), 8.22 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)	방법 D RT: 2.313 min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 450.39
11		12.06 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 3.88 (s, 3H)	방법 C RT: 1.940 min m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 471.93

[0661] 실시예 1 내지 실시예 3에 대해 전술한 바와 유사한 방법을 사용하여 실시예 12 내지 실시예 17을 또한 합성하

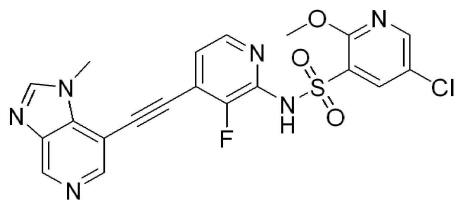
였다.

실시예	구조	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ	LCMS
12		14.02 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)	방법 C RT: 2.820 min m/z: [M+H] ⁺ 458.00
13		8.44 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.53 – 6.44 (m, 1H), 3.72 (s, 3H)	방법 C RT: 2.587 min m/z: [M+H] ⁺ 433.70
14		14.02 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H)	방법 C RT: 3.070 min m/z: [M-H] ⁻ 459.82
15		12.69 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.69 (s, 1H)	방법 B RT: 2.430 min m/z: [M+H] ⁺ 437.98
16		12.63 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.4 Hz, 2H)	방법 C RT: 2.323 min m/z: [M+H] ⁺ 467.93
17		8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 6.59 – 6.48 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.52 (s, 2H)	방법 F RT: 2.637 min m/z: [M+H] ⁺ 492.02

[0662]

[0663]

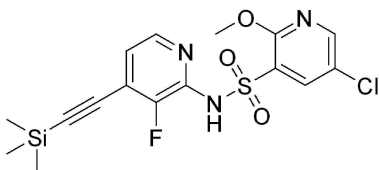
실시예 18: 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일}에틸닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



[0664]

[0665]

단계 1: 5-클로로-N-{2-플루오로-3-[2-(트라이메틸실릴)에틸닐]페닐}-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드



[0666]

[0667]

200 ml 유리 압력 반응기에서 5-클로로-N-(3-플루오로-4-요오도피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드(실시예 1, 단계 7, 4.103 g, 8.971 mmol, 1.0 eq.), 에틸닐(트라이메틸)실란(2.481 ml, 17.946 mmol, 2.0 eq.),

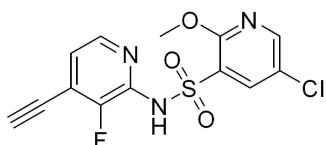
CuI(0.342 g, 1.796 mmol, 0.2 eq.) 및 트라이에틸아민(6.878 ml, 49.347 mmol, 5.5 eq.)을 anh. 다이메틸포름아미드(39.8 ml, 10.0 vol)와 혼합하였다. 아르곤을 15분 동안 혼합물을 통해 버블링하고 비스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(II)다이클로라이드(0.316 g, 0.449 mmol, 0.05 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 r.t.까지 냉각하고 셀리트의 패드를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 FC(실리카, 헥산/에틸 아세테이트, 100:0 내지 80:20)로 정제하여 5-클로로-N-{3-플루오로-4-[2-(트라이메틸실릴)에티닐]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드(2.79 g, 6.74 mmol, 71%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0668] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 - 8.13 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 0.26 (s, 9H)

[0669] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.85

[0670] 단계 2: 5-클로로-N-(3-에티닐-2-플루오로페닐)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

[0671]



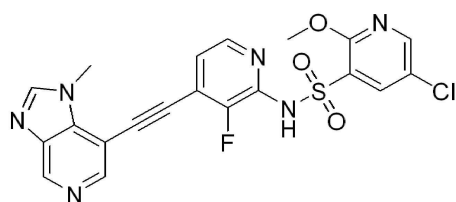
[0672] r.t.에서 무수 메탄올(22.32 ml, 8.0 vol) 및 anh. 테트라하이드로푸란(11.16 ml, 4.0 vol) 중 5-클로로-N-{3-플루오로-4-[2-(트라이메틸실릴)에티닐]피리딘-2-일}-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드(2.79 g, 6.403 mmol, 0.95 eq.)의 용액에 플루오르화칼륨(0.43 g, 7.402 mmol, 1.098 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반하고 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔류물을 다이에틸 에테르로 배산시키고 건조시켜 5-클로로-N-(4-에티닐-3-플루오로피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드(2.34 g, 6.847 mmol, 97%)를 연갈색 고체로서 얻었다.

[0673] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 5.0, 4.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

[0674] MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.85

[0675] 단계 3: 5-클로로-N-[3-플루오로-4-(2-{1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-7-일}에티닐)피리딘-2-일]-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드

[0676]



[0677] 5-클로로-N-(4-에티닐-3-플루오로피리딘-2-일)-2-메톡시피리딘-3-설폰아미드(84 mg, 0.25 mmol, 1 eq.)를 DMF (4 ml)에 용해시키고, 이어서 7-브로모-1-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘(55 mg, 0.26 mmol, 1.05 eq.), CuI(9 mg, 0.05 mmol, 0.2 eq.) 및 트라이에틸아민(0.19 ml, 1.35 mmol, 5.5 eq.)을 첨가하였다. 용액을 아르곤으로 15 min 동안 탈기시키고 Pd(P(Cy)₃)₂Cl₂(18 mg, 0.025 mmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 80℃까지 하룻밤 가열하였다. 반응 혼합물을 셀리트를 통해 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하고 prep-HPLC로 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체(33 mg, 27%)로서 수득하였다.

[0678] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.99 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)

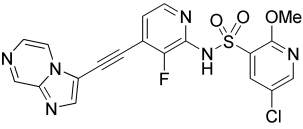
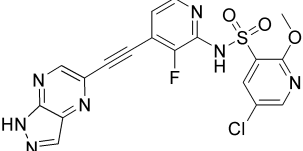
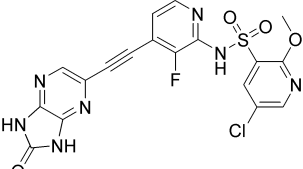
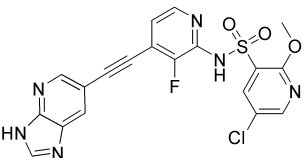
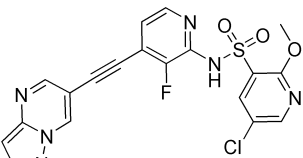
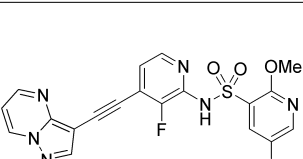
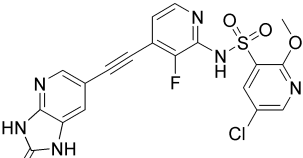
[0679] LCMS (Method C) RT: 2.097 min, MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.97

[0680]

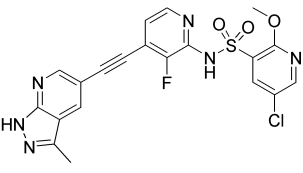
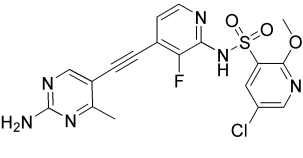
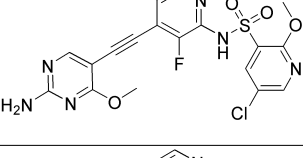
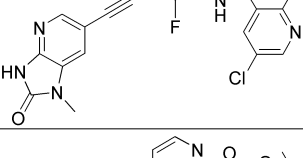
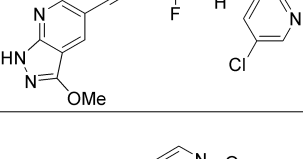
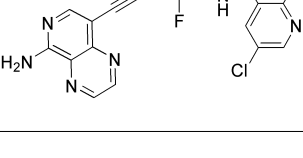
실시예 18에 대해 전술한 바와 유사한 방법을 사용하여 실시예 19 내지 실시예 38을 합성하였다.

실시예	구조	¹ HNMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ	LCMS
19		12.03 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)	방법 B RT: 2.737 min m/z: [M+H] ⁺ 475.92
20		9.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (br, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.71 – 6.55 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)	방법 B RT: 2.643 min m/z: [M-H] ⁻ 470.93
21		14.07 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)	방법 C RT: 2.620 min m/z: [M+H] ⁺ 459.02
22		9.20 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.56 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.85 (s, 3H) 2.607 min, MS m/z: [M+H] ⁺ 472.98	방법 C RT: 2.607 min m/z: [M+H] ⁺ 472.98
23		9.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)	방법 C RT: 2.030 min m/z: [M+H] ⁺ 458.97
24		9.23 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (d, J = 30.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)	방법 C RT: 2.527 min m/z: [M+H] ⁺ 473.01
25		8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 1H), 7.88 – 7.74 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H)	방법 B RT: 2.563 min m/z: [M+H] ⁺ 448.99

[0681]

26		11.93 (br, 1H), 9.26 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H)	방법 C RT: 2.700 min m/z: [M+H] ⁺ 459.01
27		14.41 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)	방법 E RT: 2.883 min m/z: [M+H] ⁺ 460.01
28		11.95 (br, 2H), 8.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.54 – 6.48 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)	방법 C RT: 2.413 min m/z: [M+H] ⁺ 476.02
29		8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)	방법 C RT: 2.377 min m/z: [M-H] ⁻ 456.88
30		12.04 (s, 1H), 9.62 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)	방법 B RT: 2.730 min m/z: [M+H] ⁺ 459.02
31		11.84 (s, 1H), 9.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H)	방법 B RT: 2.723 min m/z: [M+H] ⁺ 459.00
32		11.05 (br, 3H), 8.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)	방법 C RT: 2.380 min m/z: [M+H] ⁺ 475.02

[0682]

33		13.36 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 5.1, 4.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)	방법 B RT: 2.577 min m/z: [M+H] ⁺ 473.02
34		8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.50 – 6.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)	방법 C RT: 2.657 min m/z: [M+H] ⁺ 449.01
35		8.21 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.45 – 6.38 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)	방법 C RT: 2.613 min m/z: [M+H] ⁺ 464.95
36		8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.45 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 3H)	방법 C RT: 2.633 min m/z: [M+H] ⁺ 489.03
37		12.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 – 8.18 (m, 1H), 8.18 – 8.01 (m, 1H), 7.74 – 7.48 (m, 1H), 6.80 – 6.52 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)	방법 G RT: 2.457 min m/z: [M+H] ⁺ 488.93
38		9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.56 – 6.45 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)	방법 C RT: 2.410 min m/z: [M+H] ⁺ 486.00

[0683]

[0684] 생물학적 및 약동학적 시험

[0685] (a) GCN2 효소 억제 (10 μ M 및 300 μ M 분석)

[0686] 분석 프로토콜 개요:

[0687] 서모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)에 의해 배포된 란타스크린(LanthaScreen) TR-FRET(시간 분해 형광 공명 에너지 전달) 키나제 활성 분석을 사용하여 하기 설명에 따라 GCN2 효소에 대한 실시예 화합물의 억제 활성을 측정하였다.

[0688] 전장 인간 GCN2 효소(UniProt 수탁 번호 Q9P2K8)를 모든 실험에 사용하였다(카르나 바이오사이언스(Carna Bioscience)). TR-FRET 쌍은 GFP-eIF2 α 및 란타스크린 테르븀-표지 항-peIF2 α (pSer52) 항체로 구성되었다.

[0689] 각각의 실시예 화합물을 DMSO(0.15 mM)에 용해시키고, D300 분배기(테칸(Tecan))에 의해 384-웰 플레이트에 로그 희석 모드를 사용하여 2회 반복하여 최종 농도 범위 3000-0.13 nM로 분배하였다. 완전 억제(3000 nM 시판 참조 억제제) 및 DMSO 비히클 대조군 웰을 또한 동일한 플레이트에 포함시켰다. 모든 부피를 반응 부피의 2%의 최종 DMSO 농도로 정규화하였다. 다음으로, 5 μ L의 H₂O를 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.

[0690] 하기 농도를 얻도록 효소 혼합물을 제조하였다:

[0691] • GCN2 - 30 nM

- [0692] • 언로딩된 tRNA - 0.3 nM
- [0693] • HEPES (pH=7.0) - 100 mM
- [0694] • $MgCl_2$ - 20 mM; $MnCl_2$ - 10 mM
- [0695] 플레이트의 각 웰에 5 μ L를 첨가하여 혼합물을 적용하였다. 이어서, 효소 및 시험된 화합물을 450 rpm으로 진탕하면서 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다.
- [0696] 하기 농도를 얻도록 기질 혼합물을 제조하였다:
- [0697] • GFP-eIF2 α - 240 nM
- [0698] • ATP - 900 μ M 또는 30 μ M
- [0699] • HEPES (pH=7.0) - 50 mM
- [0700] • $MgCl_2$ - 10 mM
- [0701] • $MnCl_2$ - 5 mM.
- [0702] 플레이트의 각 웰에 5 μ L를 첨가하여 혼합물을 적용하였다. 따라서, 15 μ L 반응 혼합물의 최종 농도는 다음과 같았다:
- [0703] • GCN2 - 10 nM
- [0704] • 언로딩된 tRNA - 0.1 nM
- [0705] • GFP-eIF2 α - 80 nM
- [0706] • ATP - 300 μ M 또는 10 μ M
- [0707] • HEPES (1 M, pH=7.0) - 50 mM
- [0708] • $MgCl_2$ - 10 mM
- [0709] • $MnCl_2$ - 5 mM.
- [0710] 450 rpm으로 진탕하면서 실온에서 30분 동안 반응을 진행시켰다.
- [0711] 하기 농도를 얻도록 항체 혼합물을 제조하였다:
- [0712] • $Na_2EDTA \cdot 2H_2O$ - TR-FRET 희석 완충액 중 40 mM (라이프 테크놀로지스(Life technologies))
- [0713] • Tb- 항-peIF2a 항체 - 4 nM.
- [0714] 각각의 웰에 15 μ L를 첨가하여 혼합물을 적용하였다. 이어서, 플레이트를 450 rpm에서 진탕하면서 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 다음, 특수 TR-FRET 필터를 사용한 테칸 스파크(Tecan Spark) 판독기를 사용하여 판독하였다.
- [0715] 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)으로 GFP/Tb 형광 결과의 분석을 수행하여 4-파라미터 모델: $\log(\text{억제제})$ 대 반응-가변 기울기를 사용하여 각각의 실시예 화합물에 대해 IC_{50} 을 결정하였다 통상적인 방식으로 IC_{50} 및 K_i 값을 계산하였다. 분석을 1 내지 15회 수행하였다. 하기 표의 결과는 해당하는 경우 해당 화합물에 대한 반복 분석으로부터의 평균 결과이다.
- [0716] **결과:**

[0717] [표 1]

실시예 #	GCN2 IC50 (nM) 10uM ATP	GCN2 Ki (nM) 10uM ATP	GCN2 IC50 (nM) 300uM ATP	GCN2 Ki (nM) 300uM ATP
1	7.2	2.3	103.2	1.6
2	8.1	2.6	79.0	1.2
3	3.5	1.1	26.5	0.6
4	2.9	0.9	17.6	0.3
5	7.8	2.5	185.6	2.8
6	6.7	2.1	49.3	0.8
7	7.9	2.5	104.7	1.6
8	9.9	3.1	335.3	5.1
9	7.5	2.4	112.2	1.7
10	19.1	6.1	57.3	0.9
11	2.3	0.7	71.8	1.1
12			256.8	3.9
13			610.6	9.3
14			235.5	3.6
15			465.3	7.1
16			110.8	1.7
17			59.0	0.9
18	11.3	3.6	364.8	5.6
19	12	3.8	384.4	5.9
20	14.5	4.6	324.3	4.9
21			158.0	2.4
22			98.6	1.5
23			38.3	0.6
24			168.9	2.6
25			110.0	1.7
26			556.0	8.5
27			224.6	3.4
28			174.1	2.7
29			653.8	10.0
30			160.4	2.4
31			98.9	1.5
32			48.1	0.7
33	4.2	1.3	21.7	0.3
34			658.4	10.0
35			328.1	5.0
36			182.5	2.8
37			20.9	0.3
38			55.3	0.8

[0718]

[0719] 표 1의 결과는 본 발명의 화합물이 GCN2의 강력한 억제제임을 보여준다.

[0720] (b) 동적 용해도

[0721] 분석 프로토콜 개요:

[0722] 동적 용해도 분석은 침전 공정 후 용액에 남아 있는 물질의 양에 기초하여 용해도를 조사한다. 동적 용해도 시험을 위한 화합물을 DMSO 중 10 mM 스톱 용액으로서 제조한다. 멀티스크린 진공 매니폴드(Multiscreen Vacuum Manifold)를 사용하여 분석을 수행한다. 관심 완충액(표준 프로토콜에서 pH = 7.4의 PBS 완충액이 사용됨)에 스톱 용액을 스파이킹하고 실온에서 90분 동안 인큐베이션한다. 그 후, 용액/현탁액을 여과한다. UV-VIS 분광광도법을 사용하여 작성된 보정 곡선에 기초하여 각각의 화합물의 농도를 결정한다. 분석을 3회 반복한다.

[0723] 관심 완충액: 0.24 g의 KH_2PO_4 , 1.44 g의 Na_2HPO_4 , 0.2 g의 KCl 및 8 g의 NaCl을 1 L의 증류된 H_2O 에 용해시키고; pH를 적절한 값(pH 7.4)으로 조정하였다.

[0724] 96 웰 필터 플레이트의 웰 내에 190 μ l의 관심 완충액, 이어서 10 μ l의 화합물(DMSO 중 10mM 스톡 용액)을 분배하였다. 바이오산(BioSan), 플레이트 진탕기-서모스탯, PST-60HL-4를 사용하여 플레이트를 500 rpm에서 90분 동안 실온에서 부드럽게 진탕하였다. 90분 후, 진공 매니폴드 및 진공 펌프를 사용하여 플레이트를 여과하였다. 100 μ l의 각각의 여과액 및 100 μ l의 아세트니트릴을 96웰 UV-가시광 투명 플레이트로 옮기고, 250 내지 500 nm, 간격 범위의 10 nm의 바이오텍 시너지(Biotek Synergy) 2 멀티플레이트 판독기를 사용하여 UV-가시광 흡수 스펙트럼을 측정하였다. 동등한 양의 DMSO 및 아세트니트릴 중 화합물의 연속 희석에 의해 제조된 보정 곡선을 사용하여 시험 화합물의 양을 계산하였다.

[0725] **결과:**

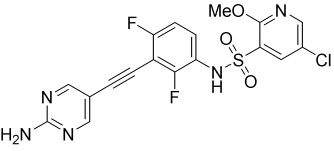
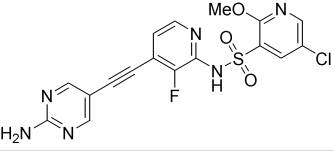
화합물	동적 용해도 (μ g/ml)
실시예 1	217.8
실시예 2	225.7
실시예 3	229.4
실시예 4	29.5
실시예 5	222.8
실시예 6	40.3
실시예 7	215.9
실시예 8	213.7
실시예 9	134.5
실시예 10	137.8
실시예 11	216.4
실시예 12	160.8
실시예 13	109.4
실시예 14	24.7
실시예 15	223.9
실시예 16	218.2
실시예 17	250.4
실시예 18	24.3
실시예 19	102.6
실시예 20	70.6
실시예 21	221.1
실시예 22	229.3
실시예 23	220.5
실시예 24	80.3
실시예 25	207.9
실시예 26	241.1
실시예 27	225.0
실시예 28	231.2
실시예 29	230.8
실시예 30	>244.9
실시예 31	>243.4
실시예 32	40.1
실시예 33	245.3
실시예 34	237.5
실시예 35	N/A
실시예 36	239.7
실시예 37	>244.4
실시예 38	244.9

[0726]

[0727] **비교 데이터 1**

[0728] 소정 비교 화합물의 GCN2 효소에 대한 억제 활성 및 동적 용해도를 전술한 분석을 사용하여 측정하고, 이들을

본 발명의 화합물과 비교하였다. 결과가 하기에 나타나 있다.

화합물 번호	구조	GCN2 IC ₅₀ (10μM ATP) nM	GCN2 Ki (10μM ATP) nM	GCN2 IC ₅₀ (300μM ATP) nM	GCN2 Ki (300μM ATP) nM	동적 용해도 (μg/ml)
비교예 1		5.9	1.9	59.2	0.9	4.7
비교예 2		10.0	3.2	70.7	1.1	50.8
비교예 3		249	78.9	8221	125.5	227.3
실시예 1		7.2	2.3	103.2	1.6	217.8

[0729]

[0730]

비교예 1은 문헌[Fujimoto, J. et al (2019) ACS Med. Chem. Lett 10(1), 1498-1503]에 개시되어 있으며, 여기서 이는 화합물 6e로 명명되었다. 문헌[Nakamura et al (2018), PNAS, 115 (33), 7776-7785]에서, 이는 GCN2iB로 명명되었다. 비교예 2는 국제특허 공개 WO 2018/030466호에 개시되어 있으며, 여기서 이는 실시예 화합물 123으로 명명되었다. 비교예 3은 국제특허 공개 WO 2018/030466호에 개시되어 있으며, 여기서 이는 참조 화합물 120으로 명명되었다.

[0731]

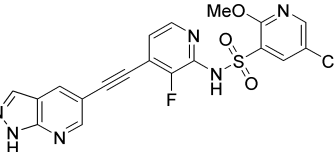
실시예 1의 화합물은 분석에서 측정된 바와 같이 강한 GCN2 억제 활성 및 양호한 동적 용해도 둘 모두를 갖는다는 점에서 비교 화합물보다 우수하다는 것을 알 수 있다. 중심에 피리딘 고리를 갖지만 본 발명의 화합물(예를 들어, 실시예 1)과는 상이한 배향인 비교예 3은 GCN2에서 극도로 불량한 활성을 갖는다는 것이 특히 주목할 만하다.

[0732]

비교 데이터 2

[0733]

추가적 비교 화합물의 GCN2 효소에 대한 억제 활성 및 동적 용해도를 전술한 분석을 사용하여 측정하고, 이들을 본 발명의 화합물과 비교하였다. 결과가 하기에 나타나 있다.

화합물 번호	구조	GCN2 IC ₅₀ (10μM ATP) nM	GCN2 Ki (10μM ATP) nM	GCN2 IC ₅₀ (300μM ATP) nM	GCN2 Ki (300μM ATP) nM	동적 용해도 (μg/ml)
비교예 4		5.8	1.8	31.0	0.5	3.9
실시예 3		3.5	1.1	26.5	0.6	229.4

[0734]

[0735]

비교예 4는 국제특허 공개 WO 2018/030466호에 개시되어 있으며, 여기서 이는 실시예 화합물 5로 명명되었다.

실시에 3의 화합물은 분석에서 측정된 바와 같이 강한 GCN2 억제 활성 및 양호한 동적 용해도 둘 모두를 갖는다는 점에서 비교 화합물보다 우수하다는 것을 알 수 있다.

[0736] 키나제 선택성 분석:

[0737] 시험 화합물과 수백 개의 인간 키나제 및 질환 관련 돌연변이 변이체 사이의 상호작용을 정량적으로 측정하기 위해 신규하고 독점적인 활성 부위-지향 경쟁 결합 분석을 사용하는 KINOMEscan™ 스크리닝 플랫폼을 사용하여 표적외 키나제에 대한 활성에 대해 화합물을 시험하였다. 키놈스캔™ 분석은 ATP를 필요로 하지 않으므로 진정한 열역학적 상호작용 친화성을 보고한다.

[0738] 대부분의 분석에 대해, 키나제-태깅된 T7 파지 균주를 BL21 균주로부터 유래된 대장균 숙주에서 24-웰 블록에서 병렬로 성장시켰다. 대장균을 대수기까지 성장시키고 냉동 스톱으로부터의 T7 파지로 감염시키고(감염 다중도 = 0.4), 용해될 때까지(90 내지 150분) 32℃에서 진탕하면서 인큐베이션하였다. 용해물을 원심분리하고(6,000 x g) 여과하여(0.2 μm) 세포 잔해물을 제거하였다. 나머지 키나제는 HEK-293 세포에서 생성되었고, 후속하여 qPCR 검출을 위한 DNA로 태깅되었다. 스트렙타비딘-코팅된 자성 비드를 실온에서 30분 동안 비오틴닐화 소분자 리간드로 처리하여 키나제 분석을 위한 친화성 수지를 생성하였다. 리간드 처리된 비드를 과량의 비오틴으로 차단하고 차단 완충액(씨블록(SeaBlock) (피어스(Pierce)), 1% BSA, 0.05% 트윈(Tween) 20, 1 mM DTT)으로 세척하여 결합되지 않은 리간드를 제거하고 비특이적 파지 결합을 감소시켰다. 1x 결합 완충액 (20% 씨블록, 0.17 x PBS, 0.05% 트윈 20, 6 mM DTT) 중에 키나제, 리간드 처리된 친화성 비드, 및 시험 화합물을 조합하여 결합 반응물을 조합하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 중 40 x 스톱으로 제조하고 분석에 직접 희석하였다. 모든 반응은 폴리프로필렌 384-웰 플레이트에서 0.02 ml의 최종 부피로 수행되었다. 분석 플레이트를 1시간 동안 진탕하면서 실온에서 인큐베이션하고, 친화성 비드를 세척 완충액(1x PBS, 0.05% 트윈 20)으로 세척하였다. 이어서, 비드를 용출 완충액(1x PBS, 0.05% 트윈 20, 0.5 μM 비-비오틴닐화 친화성 리간드) 중에 재현탁시키고, 30분 동안 진탕하면서 실온에서 인큐베이션하였다. 용리액 중의 키나제 농도를 qPCR에 의해 측정하였다.

[0739] 결과:

실시예 번호:	% 대조군	키나제
실시예 1	<0.5%	GCN2
	<5%	없음
실시예 3	<0.5%	GCN2
	<5%	MEK5

[0740]

[0741] 비교를 위해, 문헌[Nakamura et al (2018), PNAS, 115 (33), 7776-7785](여기서 GCN2iB로 명명됨)에 보고된 바와 같이, 비교예 1에 대한 동등한 결과는 다음과 같았다:

화합물:	% 대조군	키나제
비교예 1	<0.5%	GCN2
	<5%	MAP2K5, STK10, ZAK