(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0111779
(43) 공개일자 2021년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/50 (2006.01) *A61K 31/675* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07F 9/32 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/5004 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7022048
(22) 출원일자(국제) 2019년12월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년07월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/066414
(87) 국제공개번호 WO 2020/124060
국제공개일자 2020년06월18일
(30) 우선권주장
62/779,960 2018년12월14일 미국(US)

(71) 출원인
베타 파마, 인크.
미국 19801 델라웨어주 윌밍턴 스위트 1200 엔. 웨스트 스트리트 1000
(72) 발명자
장 돈
미국 뉴저지 08540 프린스턴 켄싱턴 코트 9
펭 지롱
미국 위스콘신 53097 메퀀 노쓰 켄싱턴 드라이브 11019
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **C-MET 억제제로서 유기 인-치환 화합물 및 이의 치료학적 용도**

(57) 요 약

본 개시는, 신규 항암제 및/또는 항염증제로서 유용한 티로신 키나제 c-MET 억제제로서 [1,2,4]트리아졸로[4,3-b][1,2,4]트리아진, [1,2,4]트리아졸로 [4,3-b]피리다진, 및 [1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진 유도체, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭을 제공한다.

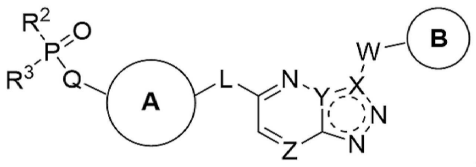
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 487/04 (2013.01)
C07F 9/3211 (2013.01)
(72) 발명자
그레코 마이클 니콜라스
미국 펜실베니아 19446 랜스데일 클리어브룩 로드 1634
코스탄조 마이클 존
미국 펜실베니아 18974 워민스터 브레켄리지 드라이브 14
그린 마이클 앨런
미국 펜실베니아 18040 이스턴 드웰트 드라이브 1184

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭:



(I)

여기에서,

A는 부재 (즉, 직접 결합), 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이며, 이들 각각은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6할로알콕시, 히드록시, C_1-C_6 아실, 시아노, 니트로, 및 NR^cR^d 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

L은 부재 (즉, 직접 결합), O, S, NR^1, C(O), 또는 $C(R^L)_2$ 이고, 여기서 R^L은 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 알킬이고;

Q는 부재 (즉, 직접 결합) 또는 $C(R^0)_2$이고, 여기서 R^0는 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고;

X 및 Y는 각각 C 또는 N이고;

Z는 CR^Z 또는 N이고, 여기서 R^Z는 수소, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고;

X가 C이고 Y가 N 일 때, W는 O, NR^1, S, 또는 CR^5R^6이고;

X가 N이면, W는 CR^5R^6 이고,

R^1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-OR^4$, $-NR^7R^8$ 또는 $-OCH_2(C=O)OR^9$이고, 여기서 상기 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴은 각각 C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_6시클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$ 및 $-C(O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 또는 대안적으로 R^2 및 R^3은 이들이 부착된 인 원자와 함께 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_6시클로알킬, 3- 내지 10- 원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^cR^d$ 및 옥소로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 고리를 형성하고;

R^4는 각각의 경우 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 아릴알킬이고, 수소를 제외하고 각각은 선택적으로 치환되고;

R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되고; 또는 R^5 및 R^6은 함께 옥소(=O)를 형성하거나 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로겐, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고;

R^7 및 R^8은 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 또는 대안적으로, R^7 및 R^8은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 4- 내지 6-원 고리는 선택적으로 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 $-OR^9$ 으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기를 함유할 수 있고;

B는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_3-C_6시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, CN, $P(=O)(R^9)_2$, $P(=O)(OR^9)_2$, $-C(O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^aR^b$, $-CONR^aR^b$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-NR^{12}SO_2R^{11}$, $-NR^{12}SO_2NR^aR^b$, $-SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2NR^aR^b$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^9는 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_6-C_{10} 아릴이고;

R^{10}은 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 수소를 제외하고 각각은 선택적으로 치환되고;

R^{11}은 각각의 경우 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{12}는 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6알킬, 또는 C_3-C_6시클로알킬이고;

여기서, 구체적으로 정의되지 않는 한, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 선택적으로 방향족 고리에 융합될 수 있고, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, C_1-C_6알킬, C_6-C_{10} 아릴, $-NR^aR^b$ 및 $-C(O)OR^{14}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고;

여기서, 특별히 정의되지 않는 한, 임의의 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_6-C_{10}아릴, $-C(O)\ OR^{14}$, $-NR^aR^b$ 및 $-C(O)NR^cR^d$로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환 될 수 있고;

R^{13}은 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

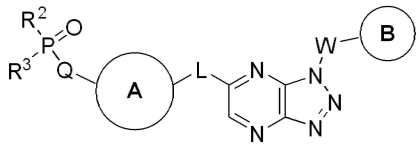
R^{14}는 각각의 경우 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^a 및 R^b는 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고; 및

R^c 및 R^d는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

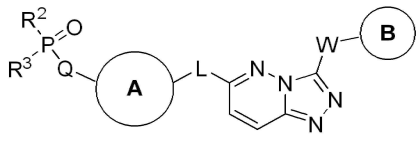
청구항 2

제 1 항에 있어서, X는 N이고, Y는 C이고, Z는 N인, 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭:


(II).

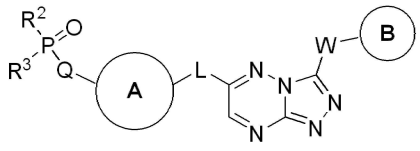
청구항 3

제 1 항에있어서, X는 C이고, Y는 N이고, Z는 CH인, 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭:


(III),

청구항 4

제 1 항에 있어서, X는 C이고, Y는 N이고, Z는 N인, 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭:

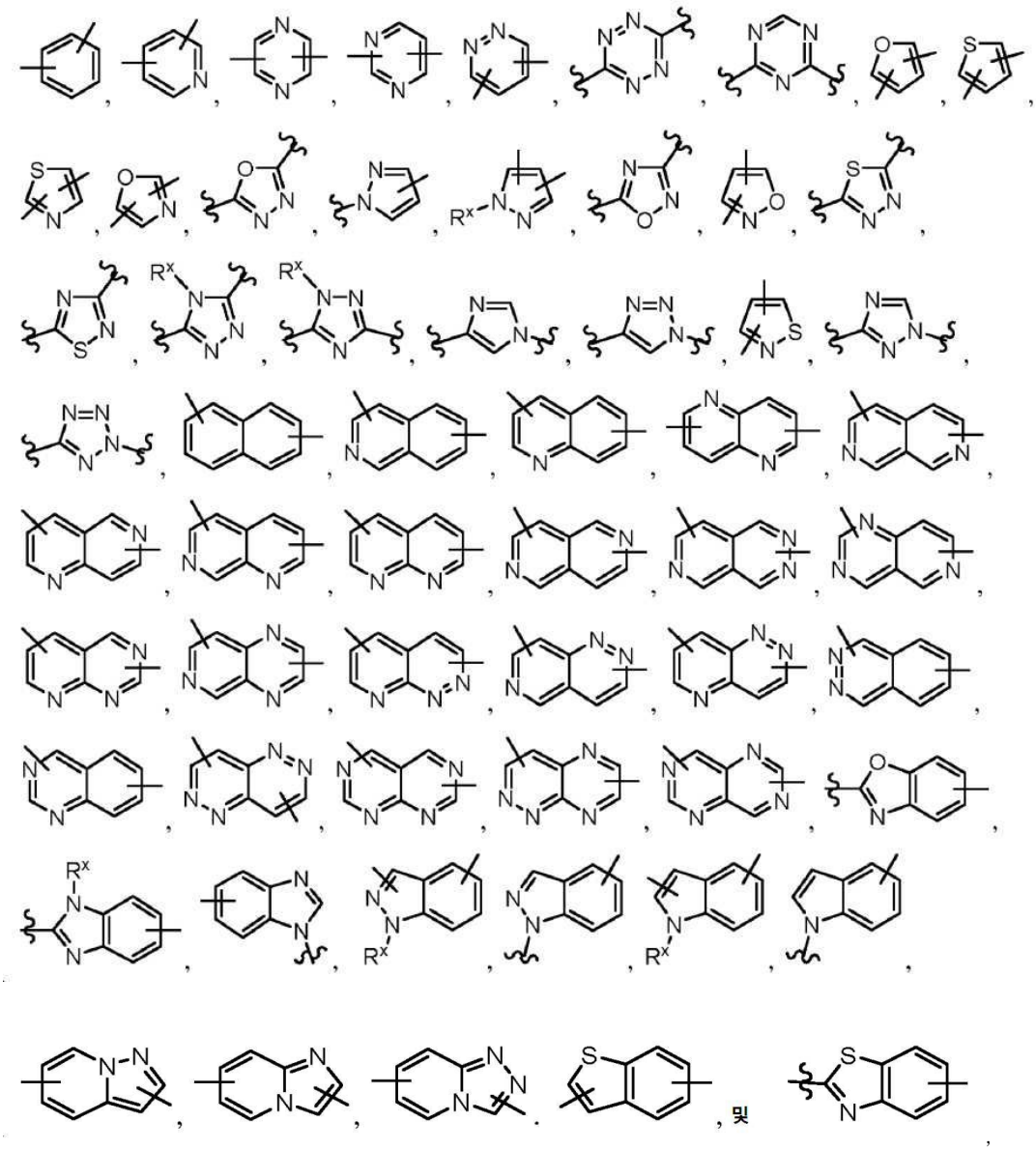

(IV).

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, A가 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, 각각은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, 및 C_1-C_6 할로알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 1 개 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환된, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에있어서, A가 하기 화학식으로 구성된군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭:



이들 각각은 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에있어서, L이 부재하거나 NR^1이고, Q가 부재하거나 $C(R^Q)_2$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에있어서, L이 부재하고, $C(R^Q)_2$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 9

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, L이 NR^1이고, Q가 $C(R^Q)_2$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 10

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에있어서, L이 NR^1이고 Q가 부재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 11

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, L 및 Q가 부재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 12

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에있어서, A, L 및 Q가 모두 부재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

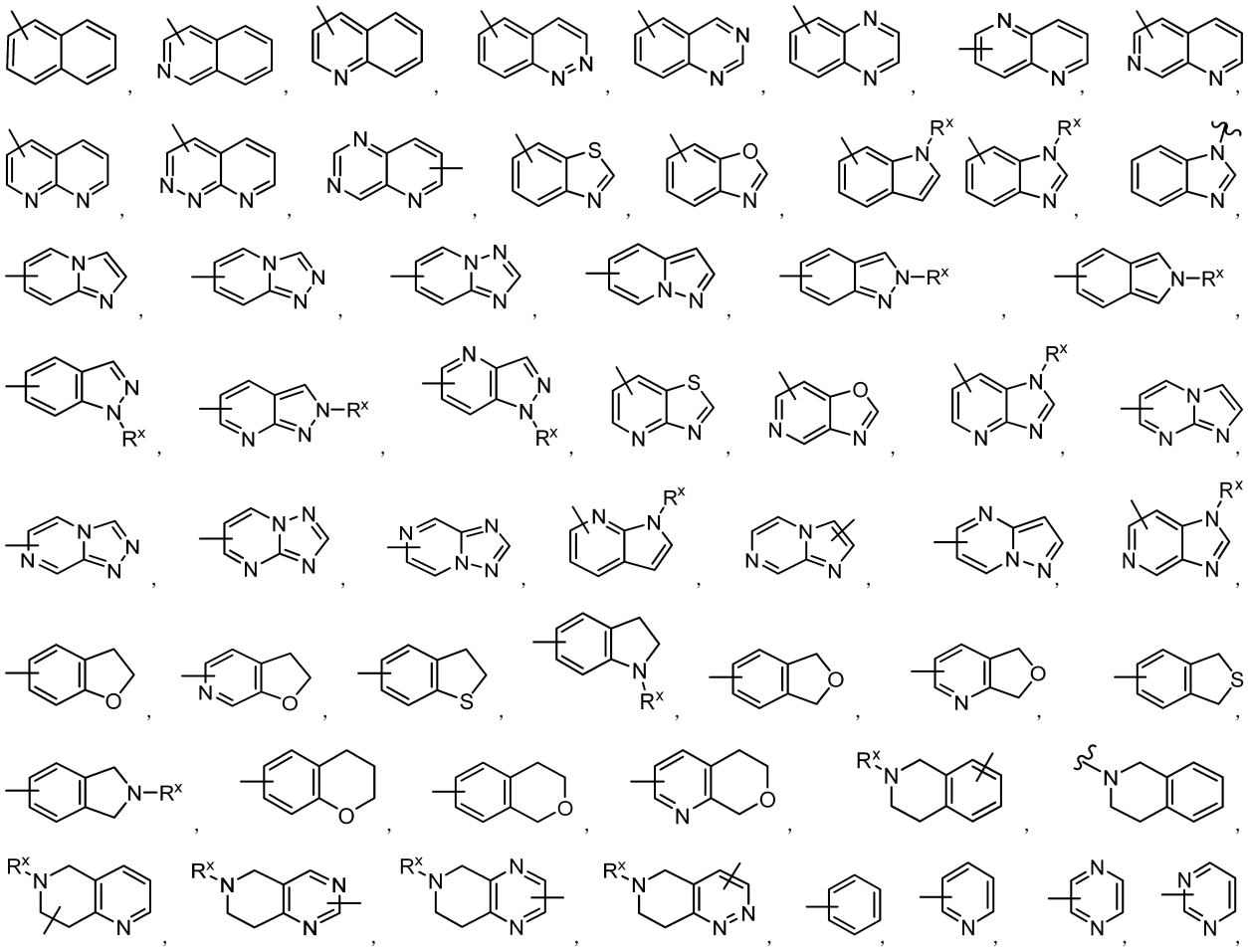
청구항 13

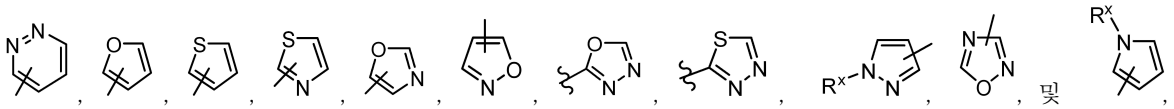
제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에있어서, B가 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로겐, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-C(O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OR^9$, $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, 및 $-SO_2NR^aR^b$ (여기서 R^9는 수소 또는 C_1-C_6알킬이고, R^{10}은 C_1-C_4 알킬이고, R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4알킬임)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환되는 것인,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, B가 하기 화학식으로 구성된 군에서 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭:



, 및 ,

이들 각각은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에있어서, W가 $C(R^5R^6)$이고, 여기서 R^5 및 R^6이 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 C_1-C_4 알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 및 R^3이 C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, $-OR^4$, $-NR^7R^8$, 및 $-OCH_2(C=O)OR^9$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 시클로알킬은 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$, 및 $-C(O)NR^cR^d$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^4는 수소, C_1-C_6알킬 및 벤질로 구성된 군에서 선택되고;

R^7 및 R^8은 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬 및 C_6-C_{10}아릴로부터 독립적으로 선택되고; 또는 대안적으로, R^7 및 R^8은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 4- 내지 6-원 고리는 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_6-C_{10}아릴 및 $-OR^9$으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기를 선택적으로 함유할 수 있고;

R^9는 각각의 경우 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_6-C_{10}아릴이고;

R^{10}은 각각의 경우 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_6-C_{10}아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

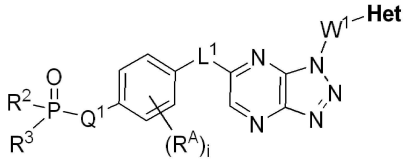
R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6알킬이고; 및

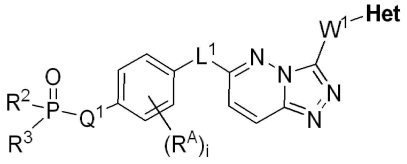
R^c 및 R^d는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4알킬인,

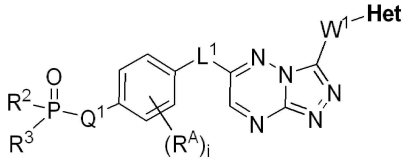
화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭.

청구항 17

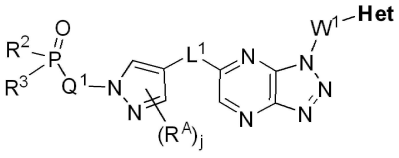
제 1 항에있어서, 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭:

 (V),

 (VI),



(VII), 또는



(VIII),

여기에서:

i는 1, 2, 3 또는 4이고;

j는 1 또는 2이고; 및

R^A는 각각의 경우 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 히드록시, C_1-C_6 아실, 시아노, 니트로 및 NR^cR^d로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

L^1은 결합, O, S, NR^1 또는 $C(R^L)_2$이고, 여기서 R^L은 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 알킬이고;

Q^1은 결합 또는 $C(R^Q)_2$이고, 여기서 R^Q는 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 알킬이고;

각각의 경우 R^1은 독립적으로 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $-NR^7R^8$, OR^4 및 $-OCH_2(C=O)OR^9$로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 알킬은 C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$, 및 $-C(O)NR^cR^d$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^4는 각각의 경우 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 페닐이고;

W^1은 결합 또는 CR^5R^6이고, 여기서 R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_4 알킬이거나, R^5 및 R^6은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환 된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고;

R^7 및 R^8은 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 또는 대안적으로, R^7 및 R^8은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 4- 내지 6-원 고리는 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 $-OR^9$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기를 선택적으로 함유할 수 있고;

“Het”은 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴 및 CN 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^9는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{10}은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{13}은 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

R^{14}는 각각의 경우 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^a 및 R^b는 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고; 및

R^c 및 R^d는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

청구항 18

제 17 항에있어서, L^1이 부재하거나 NR^1이고, Q^1이 부재하거나 $C(R^0)_2$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 19

제 17 항에있어서, L^1이 부재하고, Q^1이 $C(R^0)_2$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 20

제 17 항에있어서, L^1이 NR^1이고, Q^1이 $C(R^0)_2$ 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 21

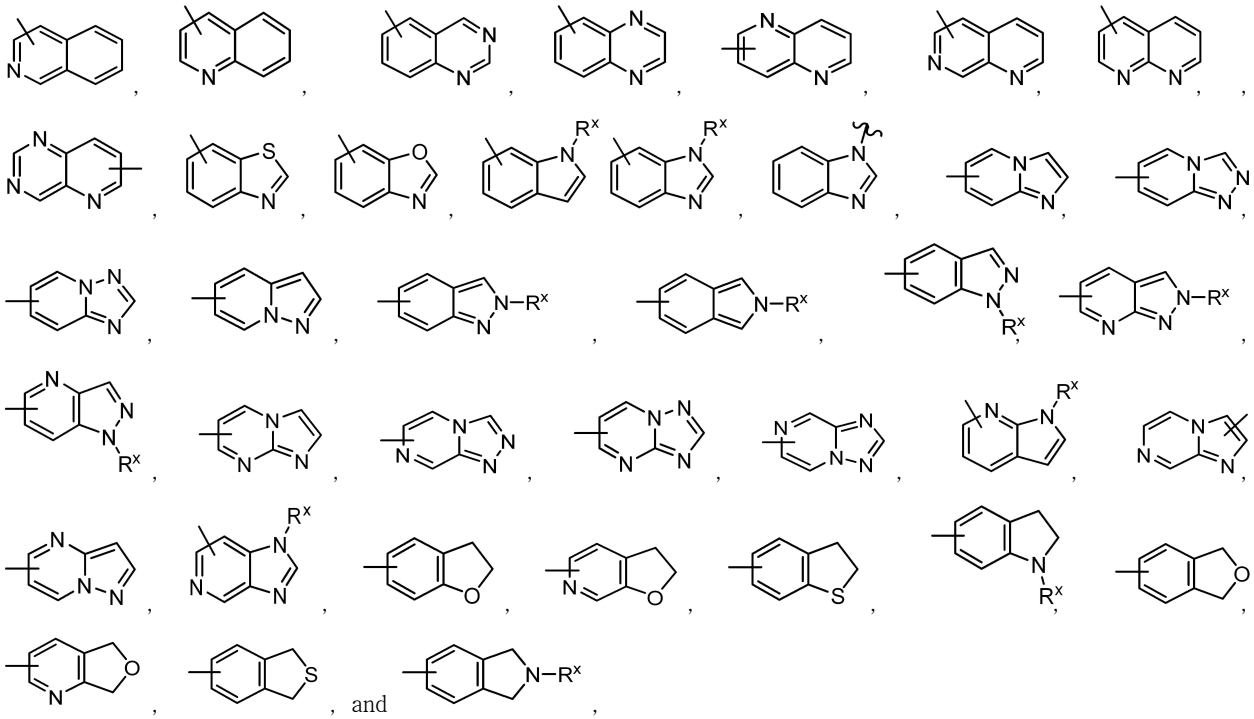
제 17 항에 있어서, L^1이 NR^1이고, Q^1이 부재하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 22

제 17 항에 있어서, L^1 및 Q^1이 둘 다 부재하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물.

청구항 23

제 17 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에있어서, Het가 하기 화학식 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭:



이들 각각은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

청구항 24

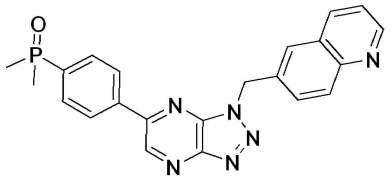
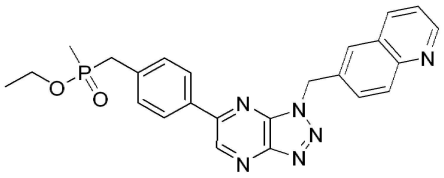
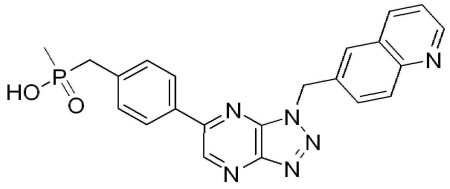
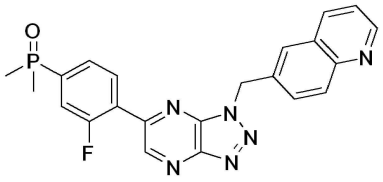
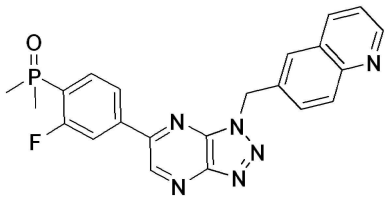
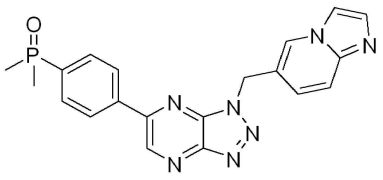
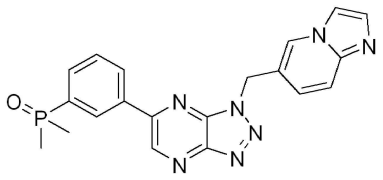
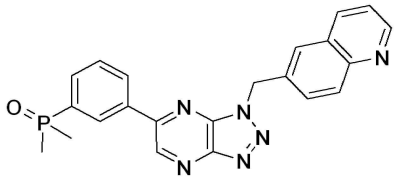
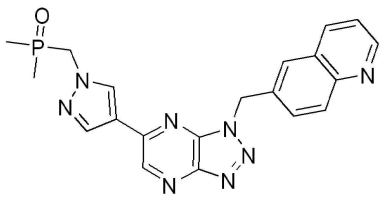
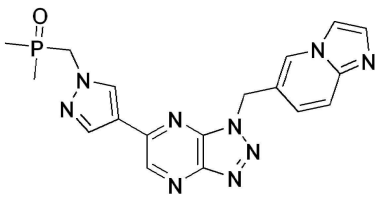
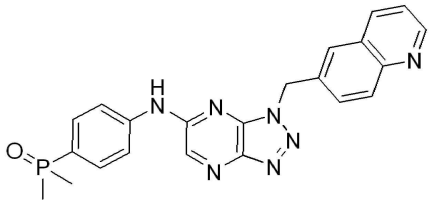
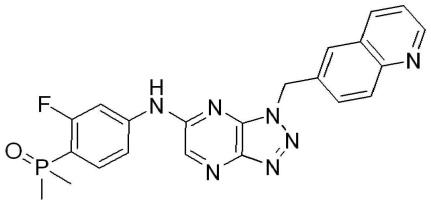
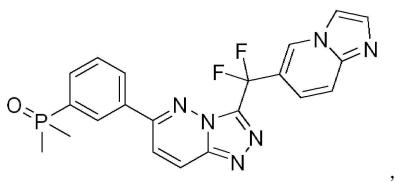
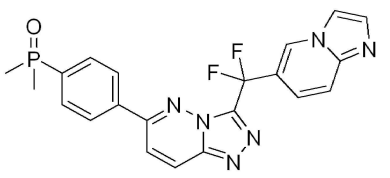
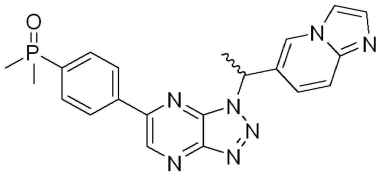
제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, OR^4, $-NR^7R^8$, 및 $-OCH_2(C=O)OR^9$로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 시클로알킬은 C_1-C_4 알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 C_3-C_6 시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 R^4는 수소 또는 C_1-C_6알킬이고, R^7 및 R^8은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고, R^9는 C_1-C_4알킬인 화합물.

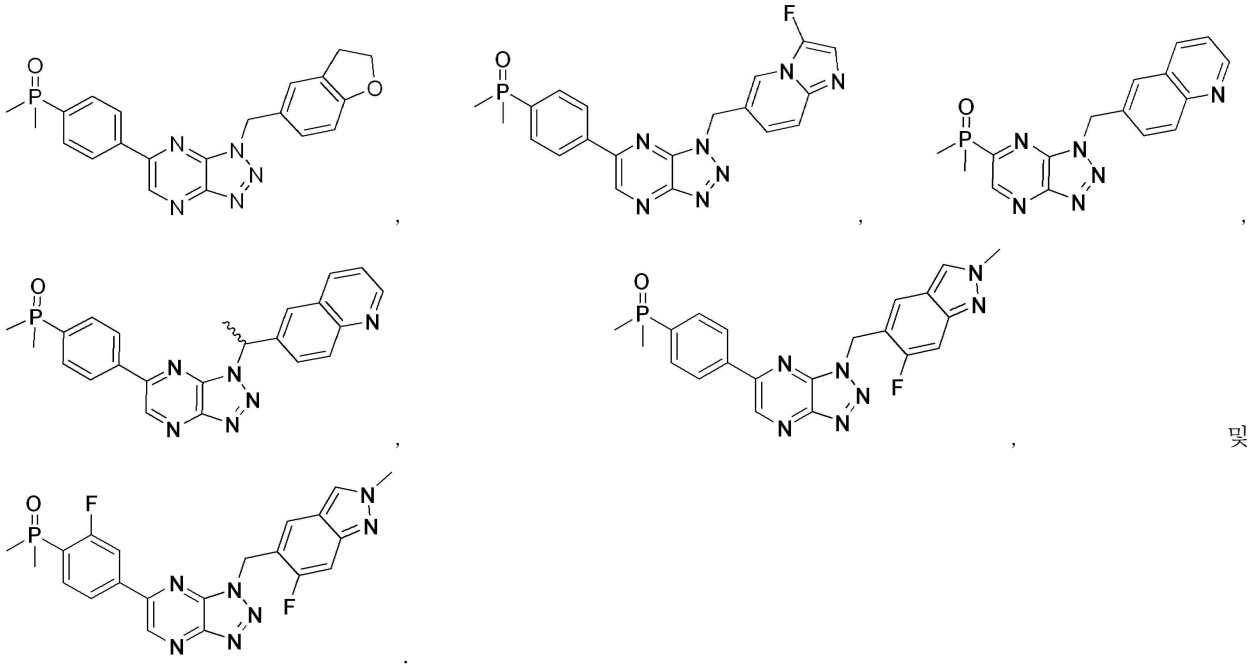
청구항 25

제1항에 있어서, 화합물 목록 1로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭.

청구항 26

제1항에 있어서, 하기 화학식으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭, 또는 제27항의 약학 조성물의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질병 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 티로신 키나제 c-MET 활성과 관련이 있는 것인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 위암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암), 결장암, 유방암, 췌장암, 식도암, 결장직장암, 난소암, 교모세포종, 간세포암, 흑색종, 육종, 섬유육종, 골종, 신경모세포종, 기형암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 조혈악성종양(hematopoietic malignancy), 악성 복수, 죽상동맥경화증 및 폐섬유증으로 구성된 군에서 선택되는 것인 방법. .

청구항 31

티로신 키나제 c-MET 활성과 관련된 질병 또는 질환의 치료용 의약의 제조에 있어서, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호-참조

[0002] 본 출원은 2018 년 12 월 14 일자로 출원된 미국 가출원번호 62/779,960에 대해 35 U.S.C. §119(e)에 따른 우선권을 주장하며, 그 개시 내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 특정 키나제, 특히 수용체 티로신 키나제 c-MET를 통해 매개되는 질병, 질환 또는 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 화합물, 조성물 및 방법 분야에 관한 것이다. 상기 질병에는 다양한 암이 포함된다.

배 경 기 술

[0005] c-MET (간엽-상피 전사 인자)는 내인성 리간드인 간세포 성장 인자 (HGF)에 대한 수용체를 암호화하는 190kDa 막관통 이종이량체 원암유전자(proto-oncogene)로서 존재하는 독특한 수용체 티로신 키나아제이다. HGF와 c-MET 사이의 결합은 세포 증식, 생존, 형태 형성, 운동성, 침입, 아폽토시스, 및 혈관 형성과 같은 다양한 세포 과정의 활성화를 초래한다. 조절 불능 c-MET/HGF 신호 전달은 유방암, 비소세포 폐암, 위암, 간세포 암, 흑색종, 췌장암, 식도암, 결장직장암, 난소암, 교모세포종 및 다양한 혈액암과 같은 광범위한 악성 종양과 관련이 있다. 결과적으로, c-MET 신호 전달 경로를 표적으로 하는 것은 다양한 암 치료를 위한 유망한 표적이 되며 새로운 항암제 및/또는 항염증제로서 새로운 c-MET 억제제를 개발할 필요성이 남아 있다. c-MET 증폭은 다양한 표피 성장 인자를 표적으로 하는 약제에 대한 후천적 내성의 발달과 관련이 있다. 본 발명의 화합물은 c-MET 키나아제의 억제제이므로 다양한 암 치료를 위한 잠재적인 치료제를 나타낸다.

[0006] 최근, 여러 유형의 벤조-융합 트리아졸 유도체가 c-MET 억제제인 것으로 보고되었다 (예 : WO 2011/079804, WO 2007/075567 및 WO 2010/019899). 새로운 항암제 및/또는 항염증제로서 새로운 c-MET 억제제를 개발해야 하는 시급한 필요성이 남아 있다.

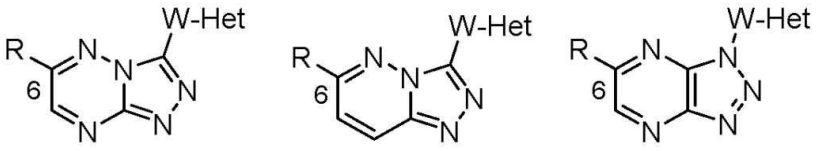
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0007] **발명의 요약**

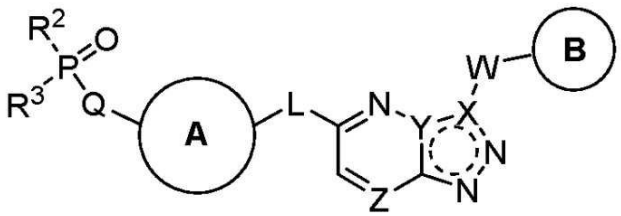
[0008] 본 발명은 하기 구조 A, B, 및 C에 도시된 바와 같은 [1,2,4]트리아졸로[4,3-b][1,2,4]트리아진, [1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 및 [1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진의 인-함유 유도체를 제공하고, 여기서 6-아릴 또는 6-헤테로아릴 모이어티 R은 인 치환기를 함유하고, W-Het은 구조 A, B, 및 C에 도시된 연결된 융합 바이시클릭 헤테로고리이다:



[0009]

[0010] 이러한 화합물들은 c-MET 억제제로 효과적이며 다양한 유형의 암과 같은 특정 c-MET 신호전달 경로를 통해 매개되는 질병, 질환 또는 의학적 상태의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0011] 본 발명의 일 양상은 화학식 I의 화합물:



I

[0012]

[0013] 또는, 하기 정의된 바와 같은 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭에 관한 것이다.

[0014] 또 다른 일 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0015] 또 다른 일 양상에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 티로신 키나제 c-MET 활성과 관련된 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

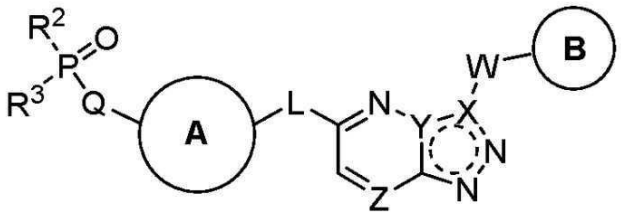
[0016] 또 다른 일 양상에서, 본 발명은 티로신 키나제 c-MET와 관련된 질환 또는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도를 제공한다.

[0017] 상기 질병 또는 질환은 때때로 바람직하게는 위암, 폐암 (예를 들어, 비소 세포 폐암), 결장암, 유방암, 췌장암, 식도암, 결장직장암, 난소암, 교모세포종, 간세포암, 흑색종 및 기타 고형 종양으로 구성된 군에서 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **특정 구체예의 상세한 설명**

[0019] 일 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:



I

[0020]

[0021] 여기에서,

[0022] A는 부재 (즉, 직접 결합), 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이며, 이들 각각은 선택적으로 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 히드록시, C_1-C_6 아실, 시아노, 니트로, 및 NR^cR^d 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0023] L은 부재 (즉, 직접 결합), O, S, NR^1, C(O) 또는 $C(R^L)_2$이고, 여기서 R^L은 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0024] Q는 부재 (즉, 직접 결합) 또는 $C(R^0)_2$이고, 여기서 R^0는 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-

C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고;

[0025] X 및 Y는 각각 C 또는 N이고;

[0026] Z는 CR^Z 또는 N이고, 여기서 R^Z는 수소, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 할로알콕시이고;

[0027] X가 C이고 Y가 N이면, W는 O, NR^1, S, 또는 CR^5R^6이고;

[0028] X가 N이면, W는 CR^5R^6 이고,

[0029] R^1은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0030] R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-OR^4$, $-NR^7R^8$ 또는 $-OCH_2(C=O)OR^9$이고, 여기서 상기 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴은 각각 C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_6시클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$ 및 $-C(O)NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 또는 대안적으로 R^2 및 R^3은 이들이 부착된 인 원자와 함께 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_6시클로알킬, 3- 내지 10- 원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^cR^d$ 및 옥소로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 고리를 형성하고;

[0031] R^4는 각각의 경우 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 아릴알킬이고, 수소를 제외하고 각각은 선택적으로 치환되고;

[0032] R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로부터 선택되고; 또는 R^5 및 R^6은 함께 옥소(=O)를 형성하거나 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 할로겐, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고;

[0033] R^7 및 R^8은 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 또는 대안적으로, R^7 및 R^8은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 4- 내지 6-원 고리는 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 $-OR^9$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기를 선택적으로 함유할 수 있고;

[0034] B는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며, 각각은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_3-C_6시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, CN, $P(=O)(R^9)_2$, $P(=O)(OR^9)_2$, $-C(O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-NR^aR^b$, $-CONR^aR^b$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-NR^{12}SO_2R^{11}$, $-NR^{12}SO_2NR^aR^b$, $-SO_2R^{11}$ 및 $-SO_2NR^aR^b$로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된, 1개 이상, 때때로 바람직하게는 1 내지 5 개, 때대로 더 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0035] R^9는 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_6-C_{10} 아릴이고;

[0036] R^{10}은 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 수소를 제외하고 각각은 선택적으로 치환되고;

[0037] R^{11}은 각각의 경우 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로

아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0038] R^{12}는 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6알킬, 또는 C_3-C_6시클로알킬이고;

[0039] 여기서, 구체적으로 정의되지 않는 한, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 선택적으로 방향족 고리에 융합될 수 있고, 할로겐, 시아노, 니트로, -OR^{13}, -SR^{13}, C_1-C_6알킬, C_6-C_{10} 아릴, -NR^aR^b 및 -$C(O)OR^{14}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0040] 여기서, 특별히 정의되지 않는 한, 임의의 상기 아릴 및 헤테로아릴은 할로겐, 시아노, 니트로, -OR^{13}, -SR^{13}, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_6-C_{10}아릴, -$C(O)OR^{14}$, -NR^aR^b 및 -$C(O)NR^cR^d$로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 선택적으로 치환 될 수 있고;

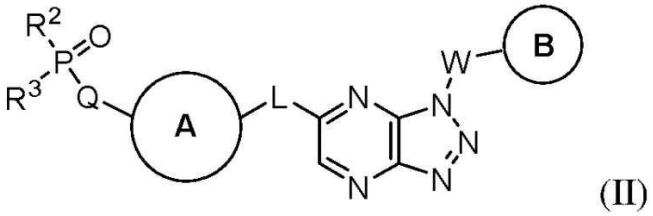
[0041] R^{13}은 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0042] R^{14}는 각각의 경우 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0043] R^a 및 R^b는 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고; 및

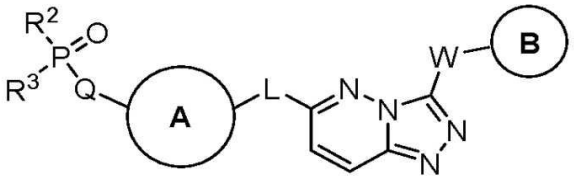
[0044] R^c 및 R^d는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0045] 일 구체예에서, 본 발명은 화학식 I에서 X는 N이고, Y는 C이고, Z는 N인, 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:

[0046] 

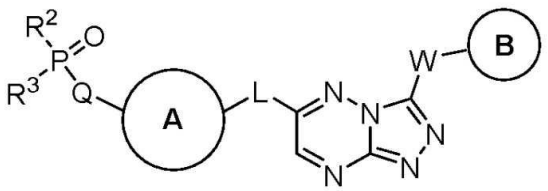
(II)

[0047] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식 I에서 X는 C이고, Y는 N이고, Z는 CH인, 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:

[0048] 

(III)

[0049] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식 I에서 X는 C이고, Y는 N이고, Z는 N인, 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:

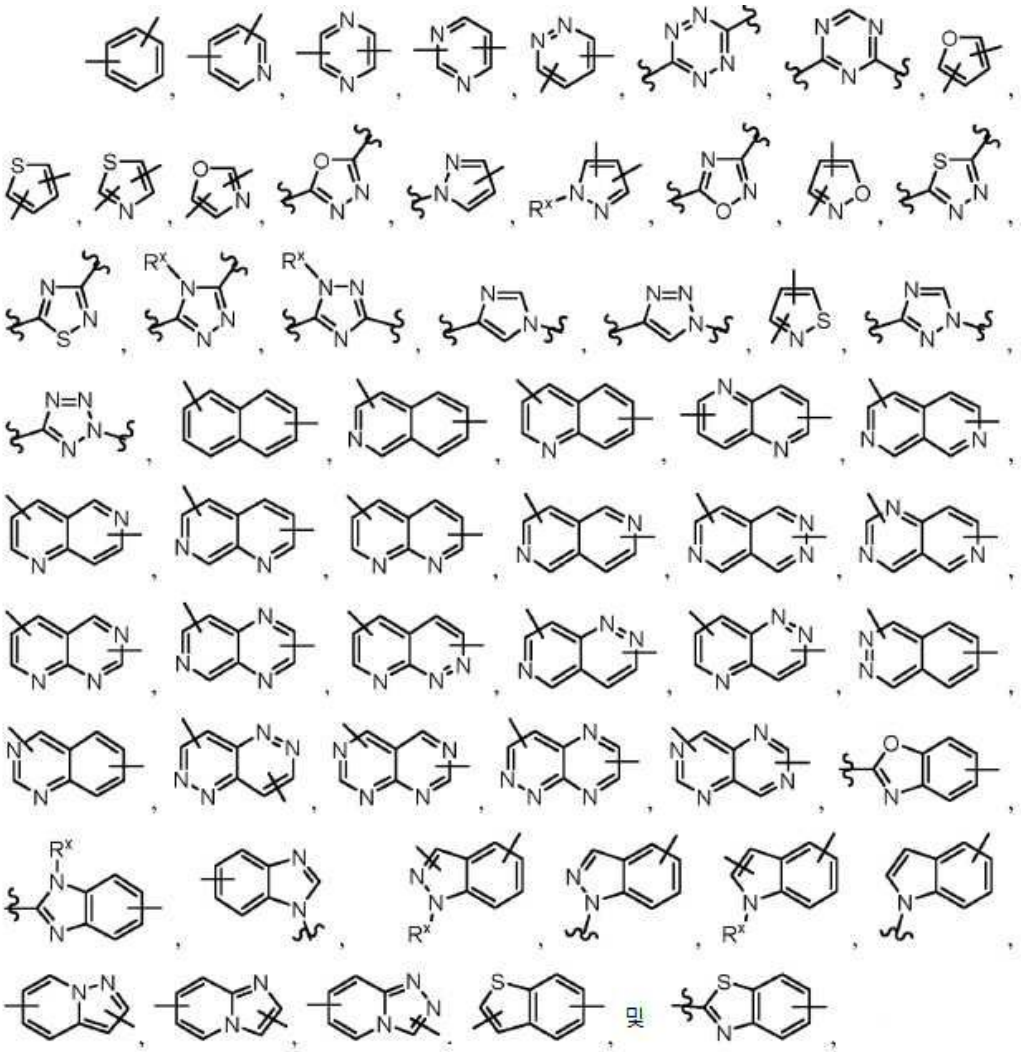
[0050] 

(IV)

[0051] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 A가 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, 각각은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 1개 이상, 때때로 바람직하게

는 1 개 내지 4 개의 치환기, 때때로 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 것인, 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0052] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 A가 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:



[0053]

[0054] 이들 각각은 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, 및 C_1-C_4 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0055] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L이 부재하거나 NR^1이고, Q가 부재하거나 $C(R^Q)_2$ 인, 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0056] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L이 부재하고, Q는 $C(R^Q)_2$ 인, 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0057] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L이 NR^1이고, Q가 $C(R^Q)_2$ 인 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

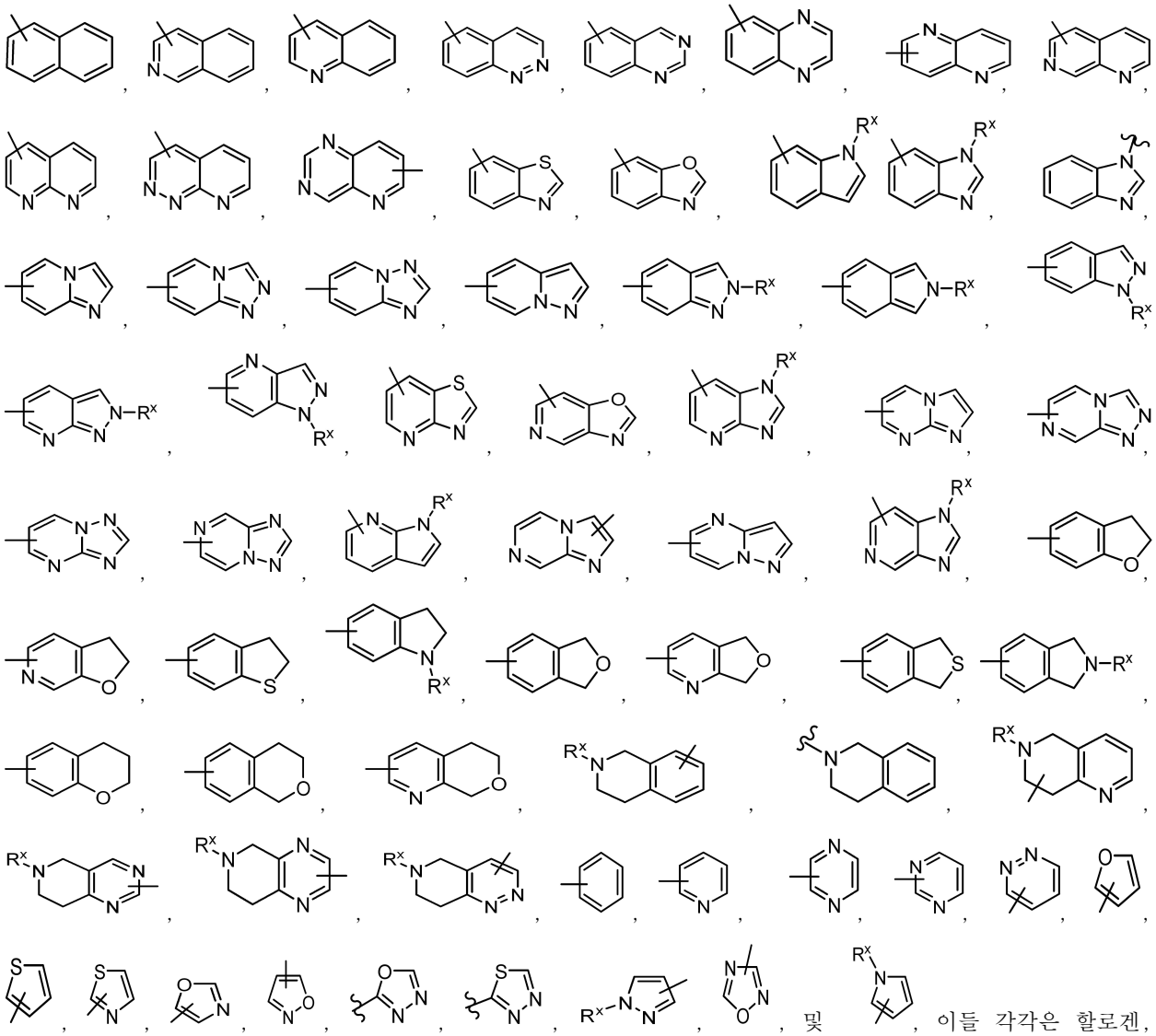
[0058] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L이 NR^1이고 Q가 부재하는 것인 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0059] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L 및 Q가 부재하는 것인 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0060] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 A, L 및 Q가 모두 부재하는 것인 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0061] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 B가 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 각각은 할로겐, CN, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, $-C(O)R^{10}$, $-CO_2R^9$, $-OR^9$, $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, 및 $-SO_2NR^aR^b$ (여기서 R^9는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^{10}은 C_1-C_4알킬이고, R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4알킬이다)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되는 것인, 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0062] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 B가 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:

[0063] 

, 및 , 이들 각각은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0064] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 W가 $C(R^5R^6)$이고, 여기서 R^5 및 R^6이 각각 독립적으로 H, 할로겐, 또는 C_1-C_4 알킬인 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는

염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0065] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 R^2 및 R^3이 C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, $-OR^4$, $-NR^7R^8$, 및 $-OCH_2(C=O)OR^9$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 상기 알킬 또는 시클로알킬은 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, C_2-C_4 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_6 시클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$, 및 $-C(O)NR^cR^d$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 내지 4 개, 때때로 바람직하게는 1 내지 3개, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0066] R^4는 수소, C_1-C_6알킬 및 벤질로 구성된 군에서 선택되고;

[0067] R^7 및 R^8은 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬 및 C_6-C_{10}아릴로부터 독립적으로 선택되고; 또는 대안적으로, R^7 및 R^8은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 4- 내지 6-원 고리는 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_6-C_{10}아릴 및 $-OR^9$으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기를 선택적으로 함유할 수 있고;

[0068] R^9는 각각의 경우 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_6-C_{10}아릴이고;

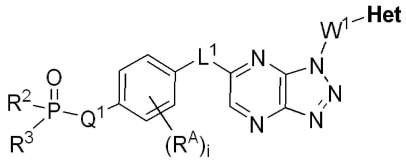
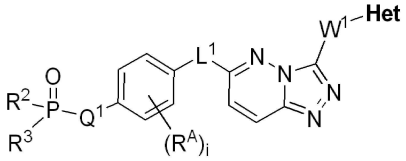
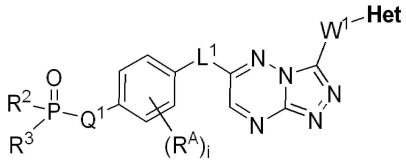
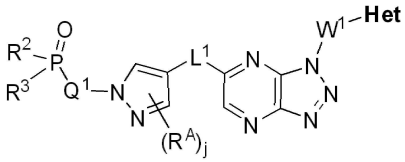
[0069] R^{10}은 각각의 경우 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_6-C_{10}아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0070] R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6알킬이고; 및

[0071] R^c 및 R^d는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4알킬인,

[0072] 화학식 I, II, III, 또는 IV 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다.

[0073] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭을 제공한다:

[0074] 
(V),

(VI),

(VII),또는

(VIII),

[0075] 여기에서,

[0076] i는 1, 2, 3 또는 4이고;

[0077] j는 1 또는 2이고; 및

[0078] R^A는 각각의 경우 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6할로알콕시, 히드록시, C_1-C_6아실, 시아노, 니트로 및 NR^cR^d로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

[0079] L^1은 결합, O, S, NR^1 또는 $C(R^L)_2$이고, 여기서 R^L은 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0080] Q^1은 결합 또는 $C(R^Q)_2$이고, 여기서 R^Q는 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로겐 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0081] R^1은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0082] R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, $-NR^7R^8$, OR^4 및 $-OCH_2(C=O)OR^9$로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 알킬은 C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, C_3-C_6시클로알킬, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 니트로, $-OR^9$, $-SR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^aR^b$, 및 $-C(O)NR^cR^d$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0083] R^4는 각각의 경우 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 페닐이고;

[0084] W^1은 결합 또는 CR^5R^6이고, 여기서 R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 H, 할로겐 또는 C_1-C_4알킬이거나, R^5 및 R^6은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 고리를 형성하고;

[0085] R^7 및 R^8은 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고; 또는 대안적으로, R^7 및 R^8은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 4- 내지 6-원 고리는 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_6-C_{10}아릴 및 $-OR^9$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 개의 치환기를 선택적으로 함유할 수 있고;

[0086] "Het" 은 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고, 이들 각각은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_3-C_6시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 3- 내지 10-원 헤테로시클릴 및 CN 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0087] R^9는 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0088] R^{10}은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0089] R^{13}은 각각의 경우 독립적으로 수소, C_1-C_6알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이고;

[0090] R^{14}는 각각의 경우 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

[0091] R^a 및 R^b는 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 벤질로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0092] R^c 및 R^d는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0093] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L^1이 부재하거나 NR^1이고, Q^1이 부재하거나 $C(R^Q)_2$ 인 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

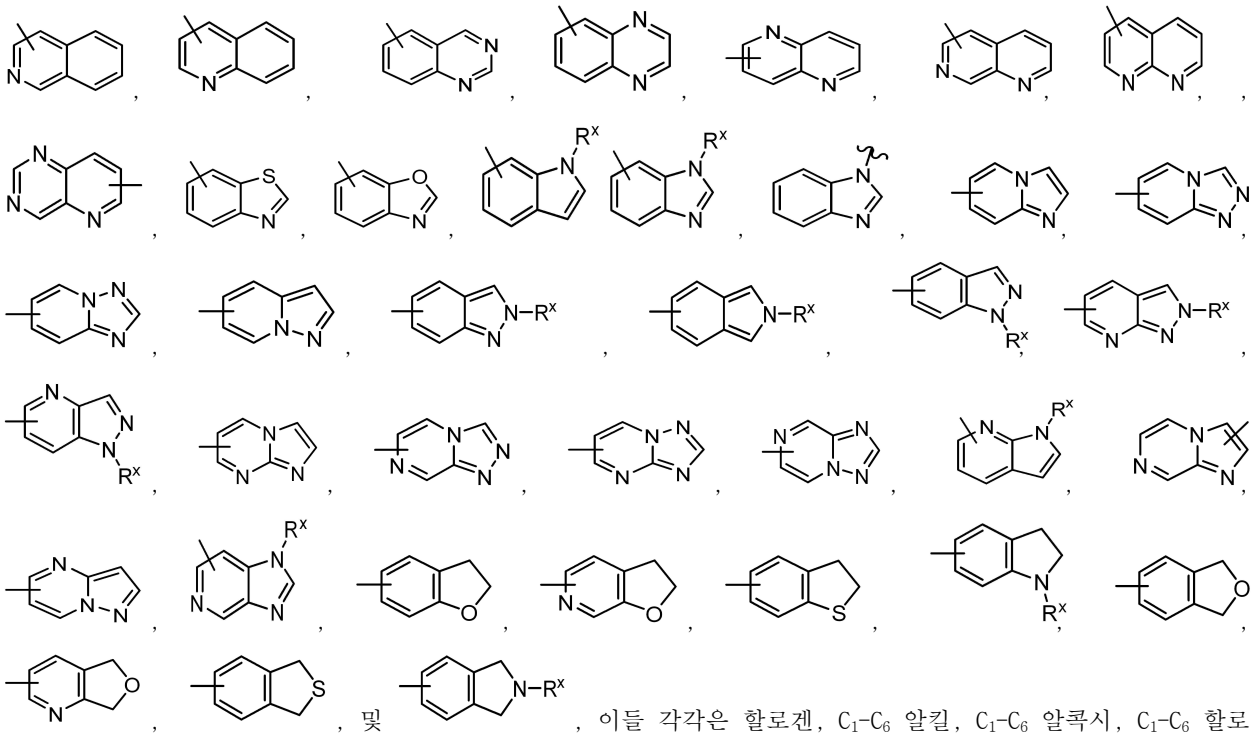
[0094] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L^1이 부재하고, Q^1이 $C(R^Q)_2$ 인 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0095] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L^1이 NR^1이고, Q^1이 $C(R^Q)_2$ 인 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0096] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L^1이 NR^1이고, Q^1이 부재하는 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

[0097] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 L^1 및 Q^1이 둘 다 부재하는 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

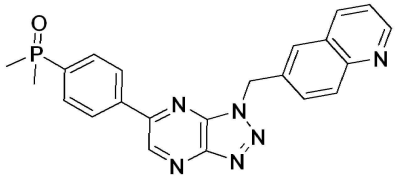
[0098] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 Het가 하기 화학식 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭을 제공한다:

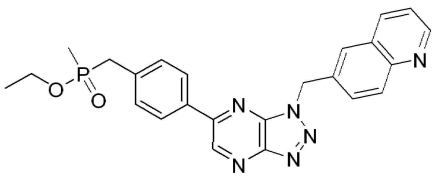
[0099] 

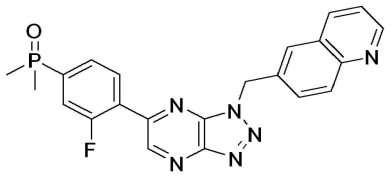
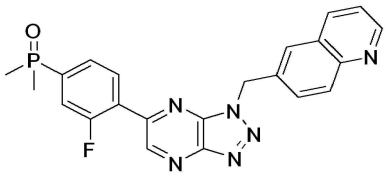
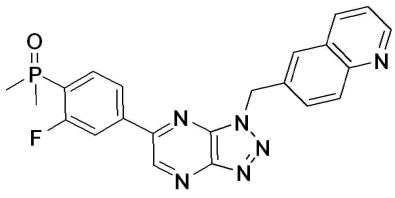
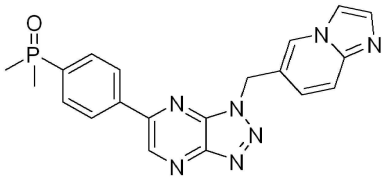
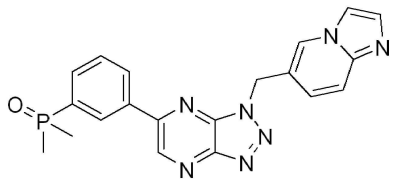
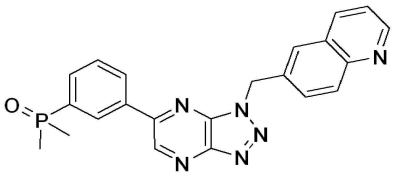
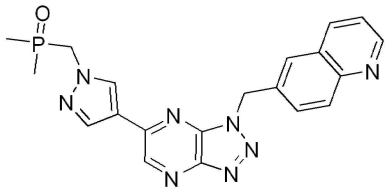
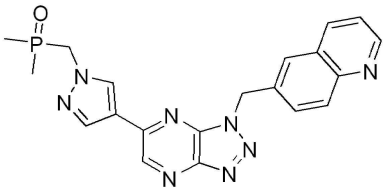
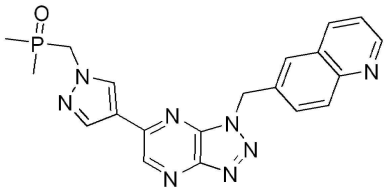
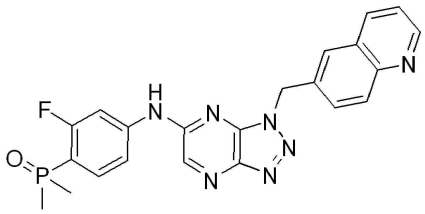
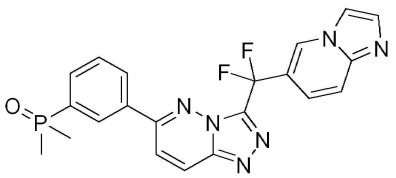
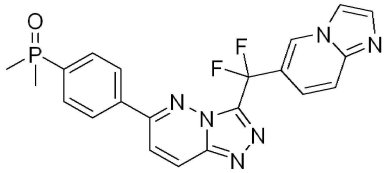
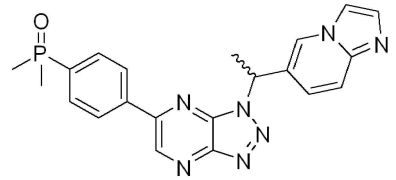
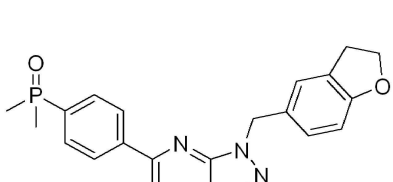
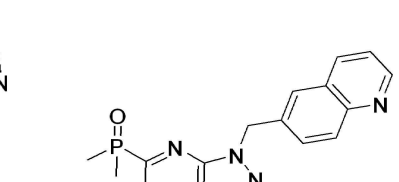
, 및 , 이들 각각은 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, 및 C_1-C_6 할로알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

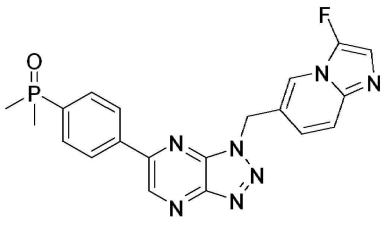
[0100] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, OR^4, $-NR^7R^8$, 및 $-OCH_2(C=O)OR^9$로 구성된 군에서 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 시클로알킬은 C_1-C_4알킬, C_6-C_{10}아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 C_3-C_6시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 선택적으로 치환되고; 여기서 R^4는 수소 또는 C_1-C_6알킬이고, R^7 및 R^8은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고, R^9는 C_1-C_4알킬인, 화학식 (V), (VI), (VII) 또는 (VIII) 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다.

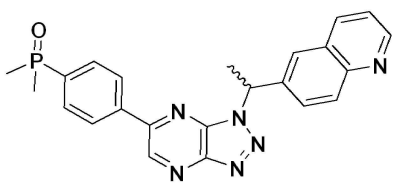
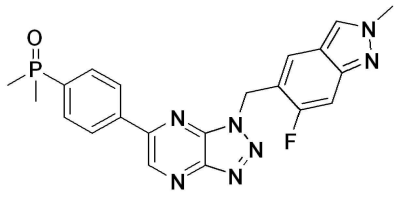
[0101] 또 다른 일 구체예에서, 본 발명은 화학식에서 하기 (화합물 목록 1)로 구성된 군에서 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭을 제공한다:

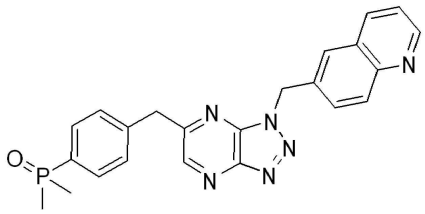
[0102] 

, 

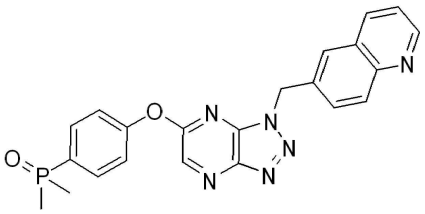

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

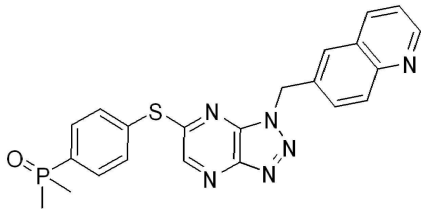
,

,

,



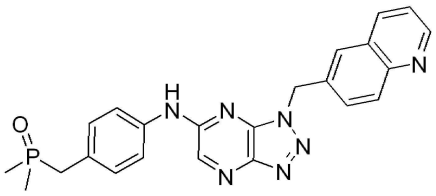
,



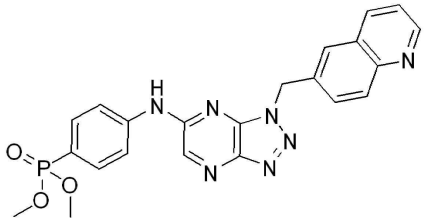
,



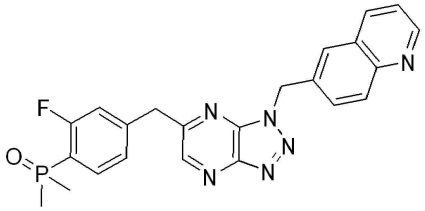
,



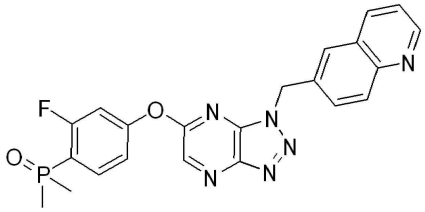
,



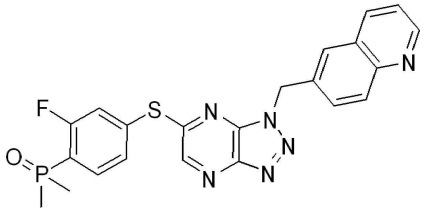
,



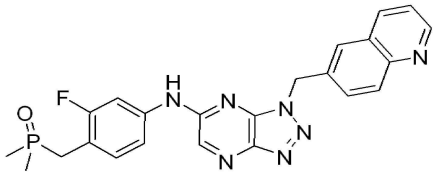
,



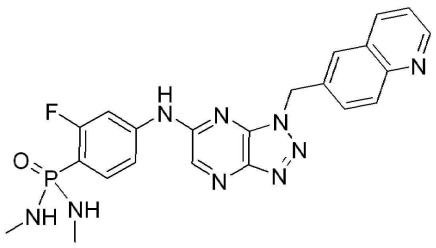
,



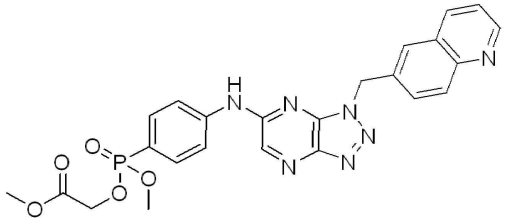
,



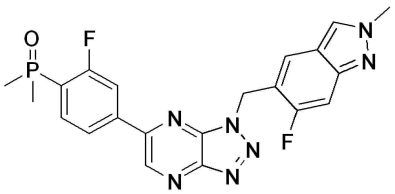
,



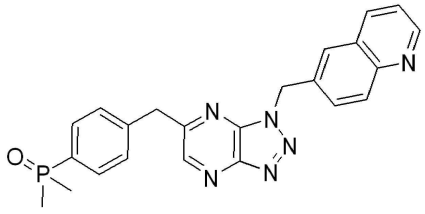
,



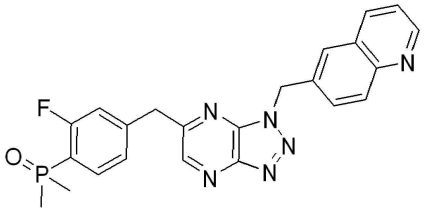
,



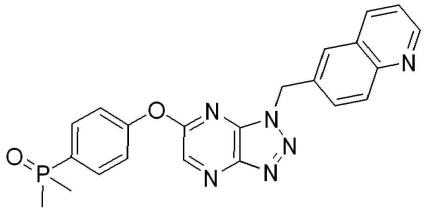
,



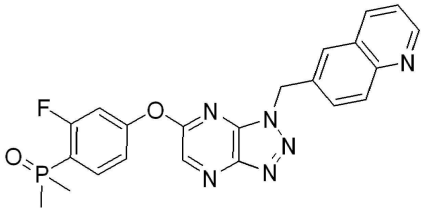
,



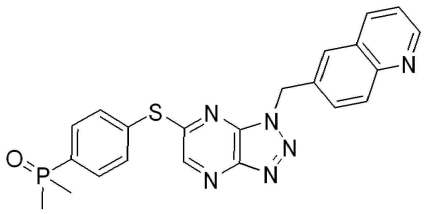
,

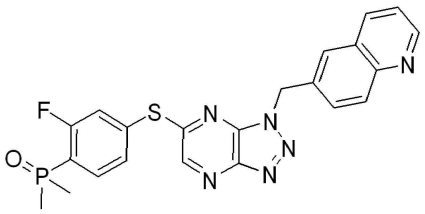


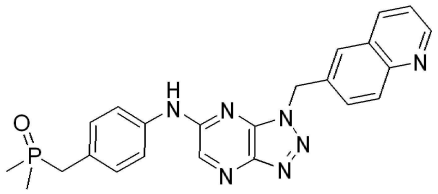
,

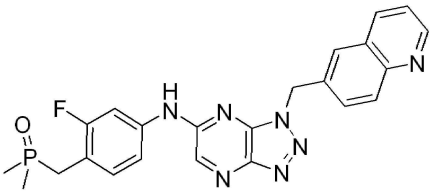


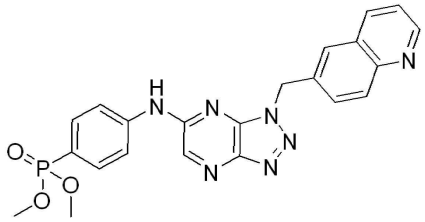
,

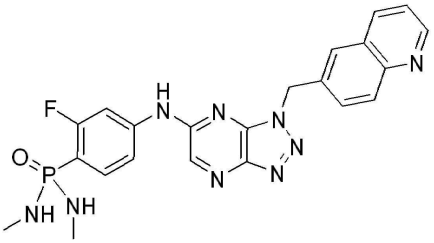

,

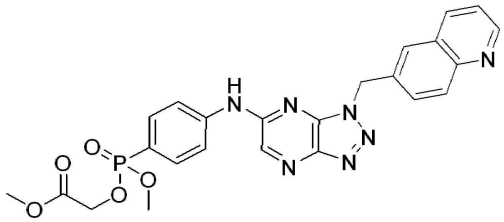

,

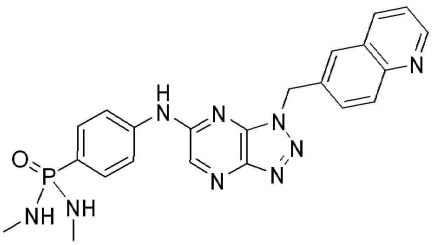

,

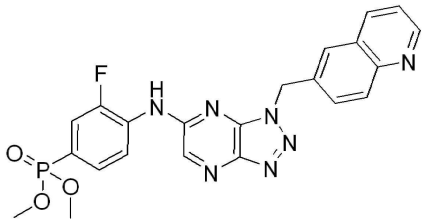

,

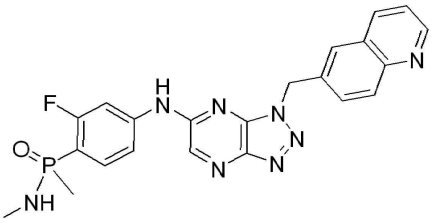

,

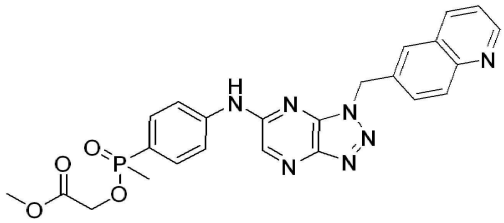

,

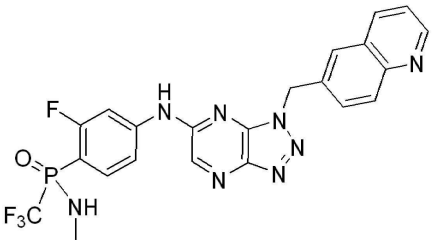

,

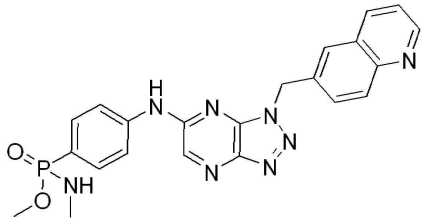

,

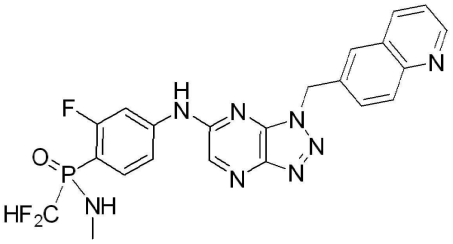

,

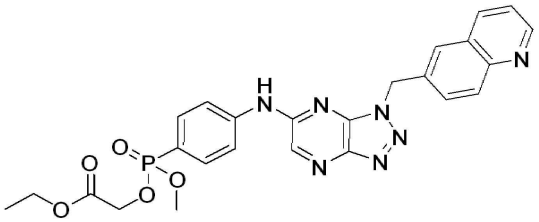

,


,

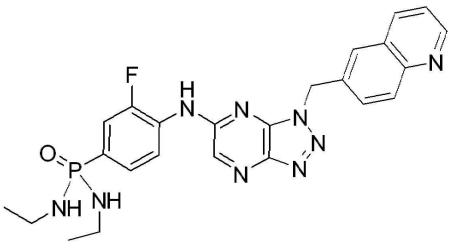

,


,

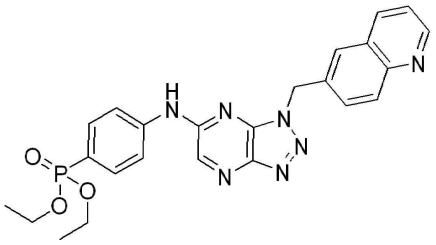

,



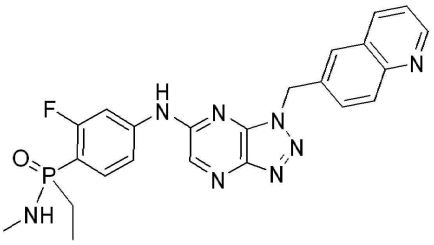
,



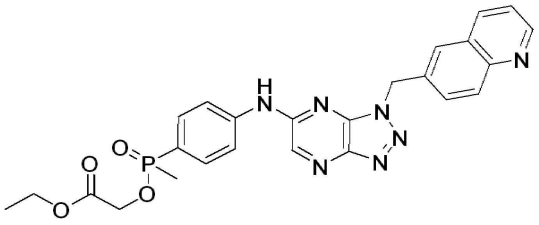
,



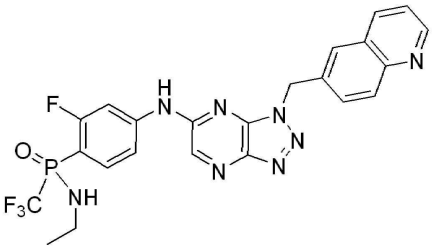
,



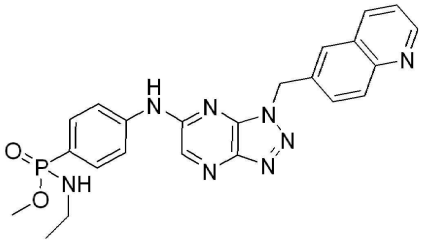
,



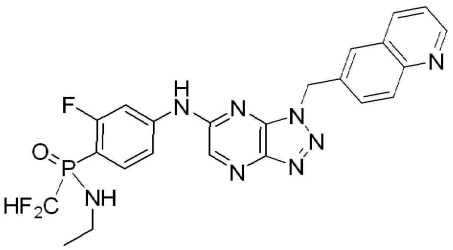
,



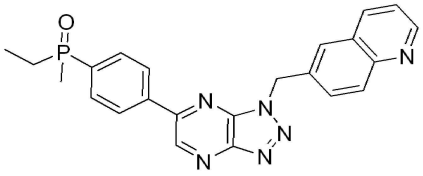
,



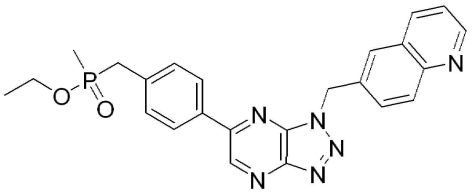
,



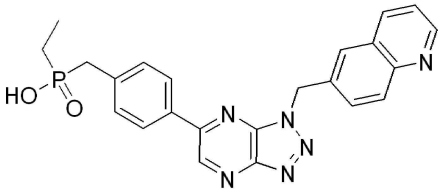
,



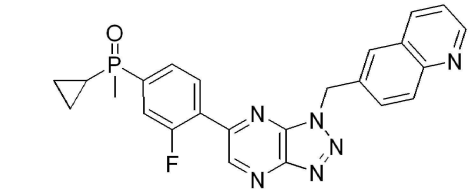
,



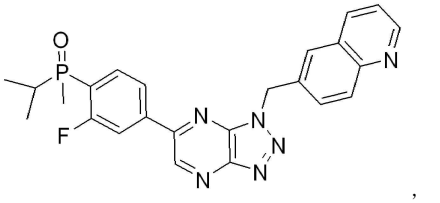
,



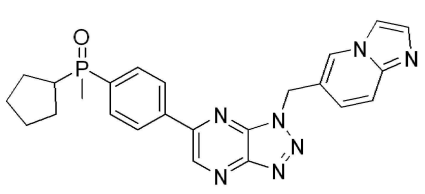
,



,



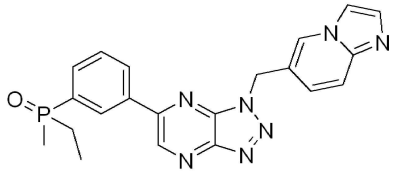
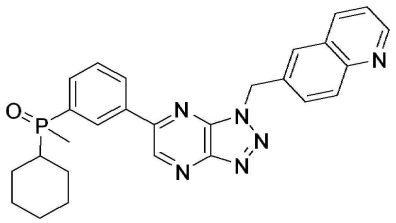
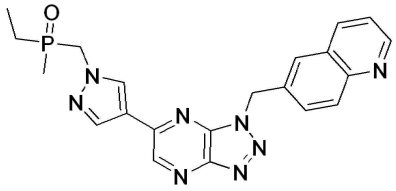
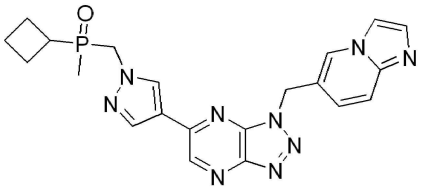
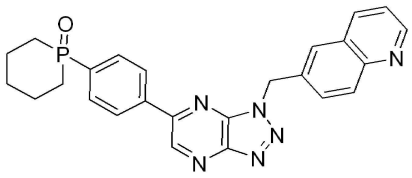
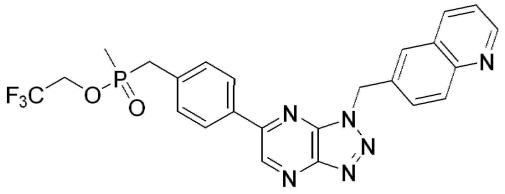
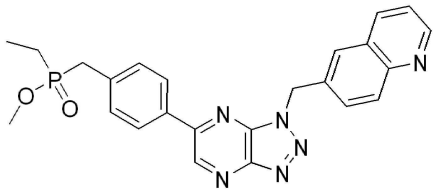
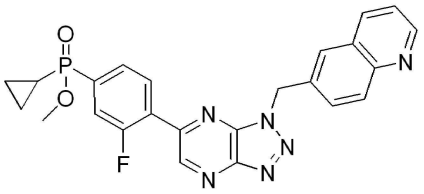
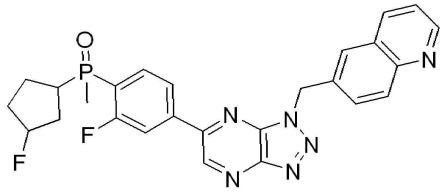
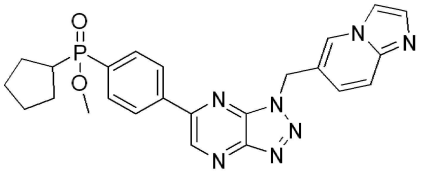
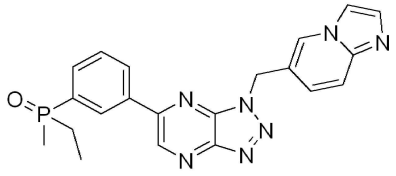
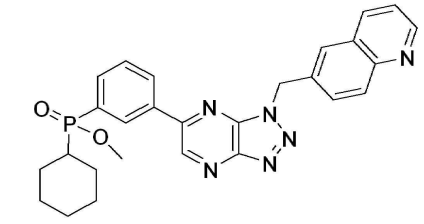
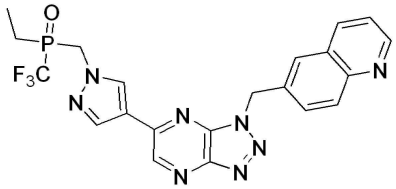
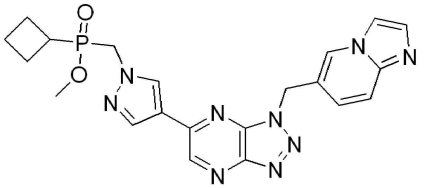
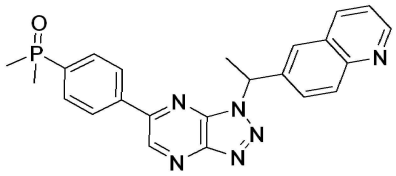
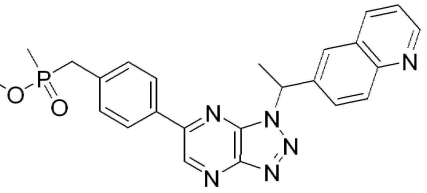
,



,

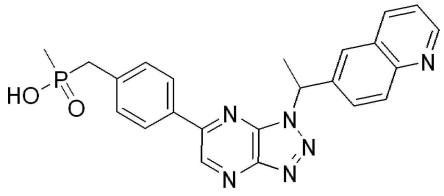
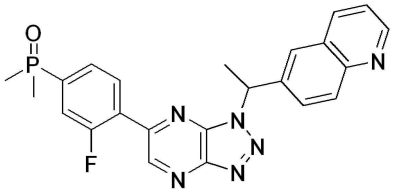
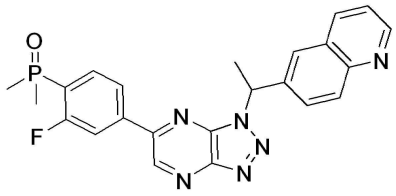
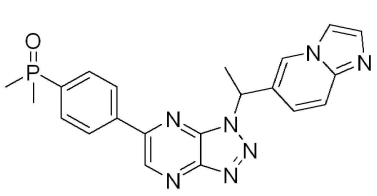
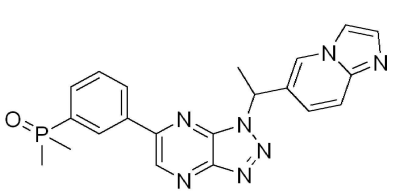
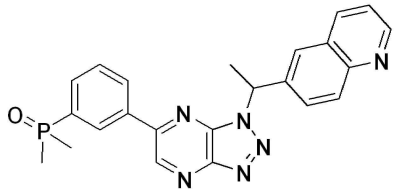
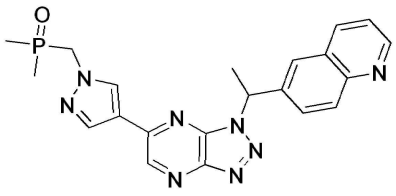
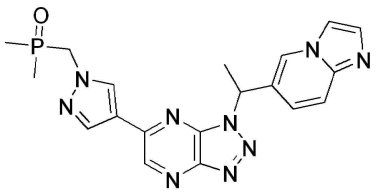
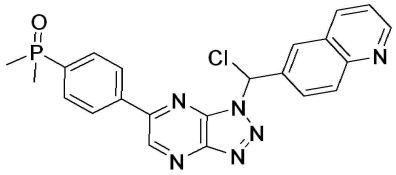
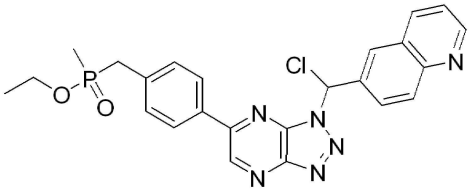
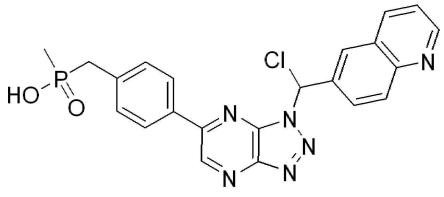
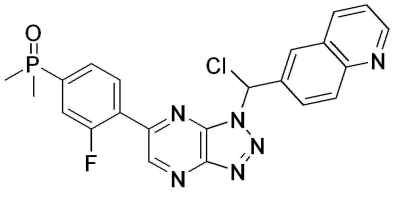
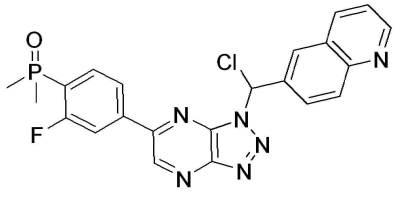
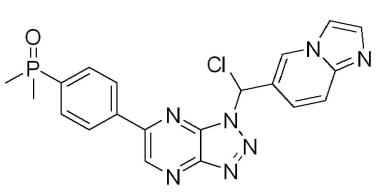
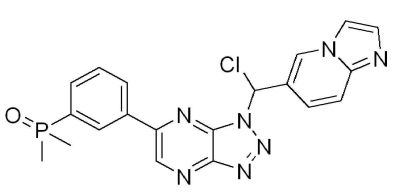
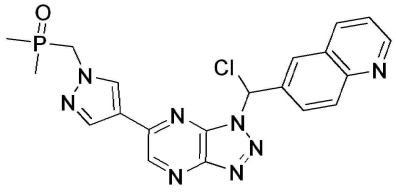
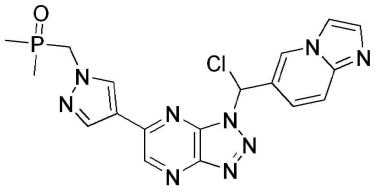
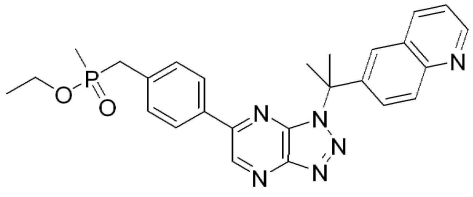
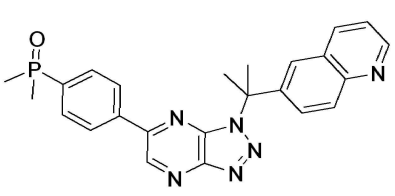
,

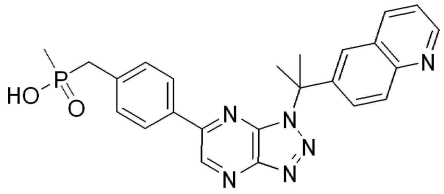
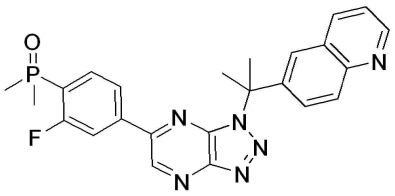
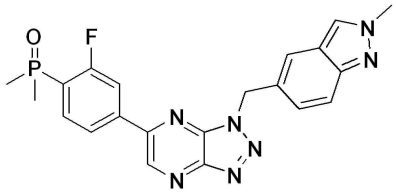
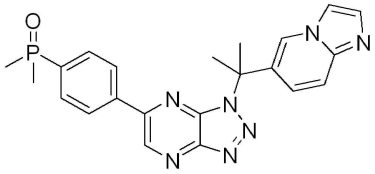
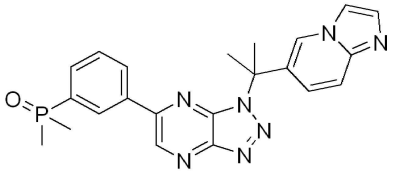
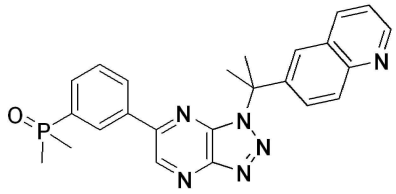
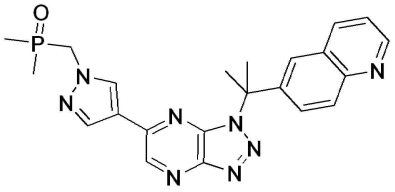
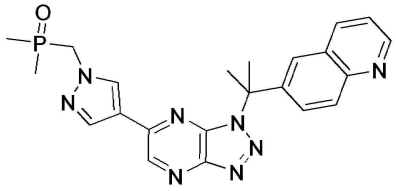
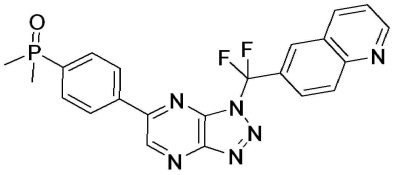
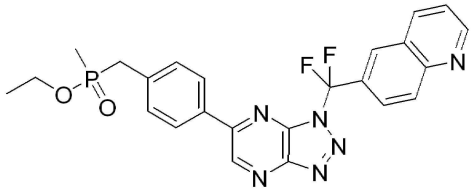
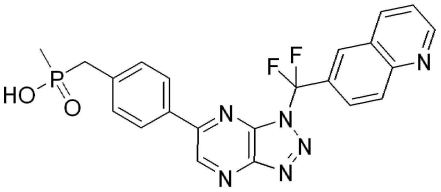
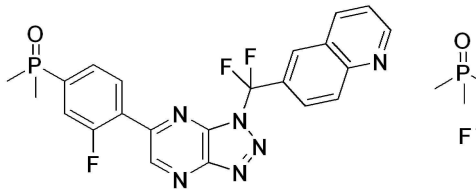
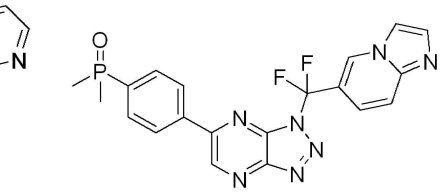
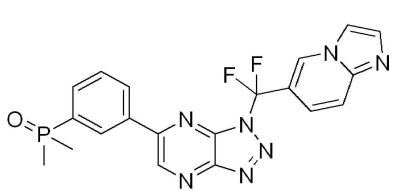
,

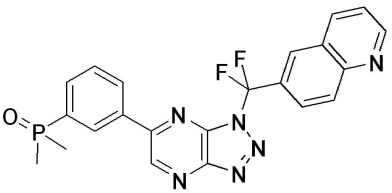
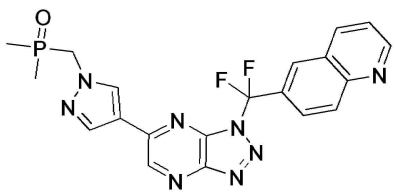
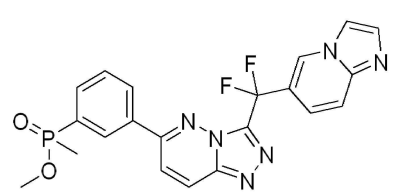
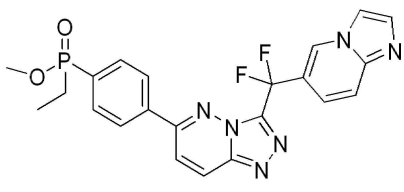

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

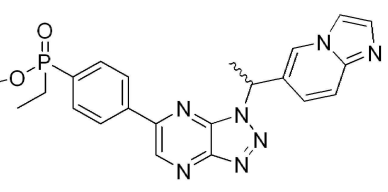
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

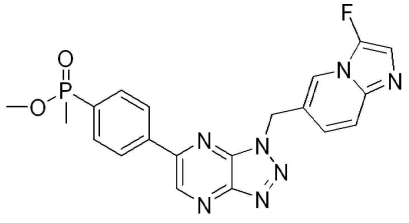
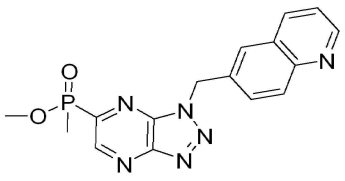
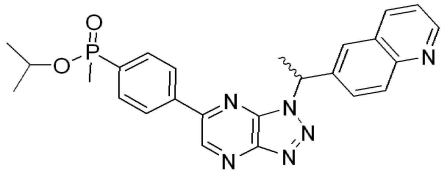
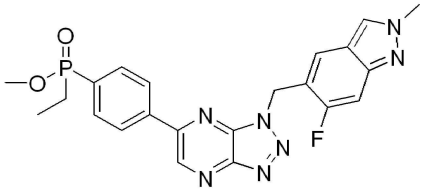
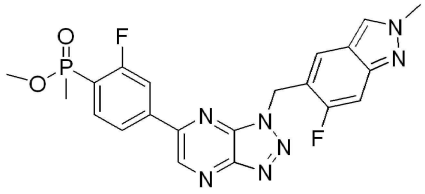
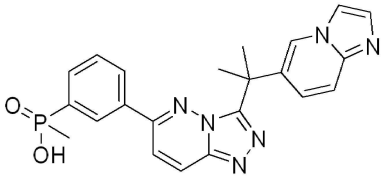
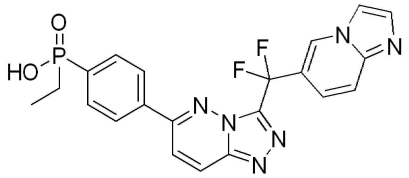
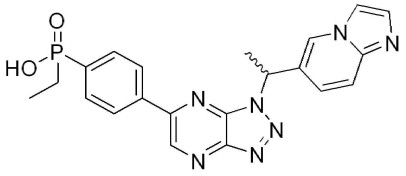
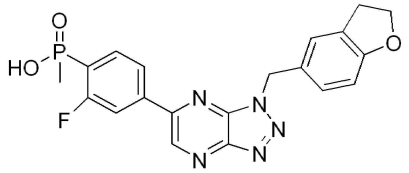
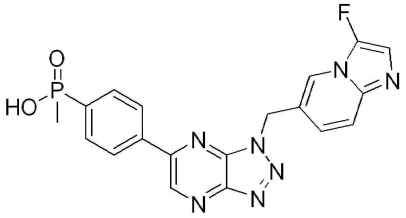
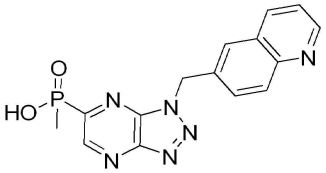
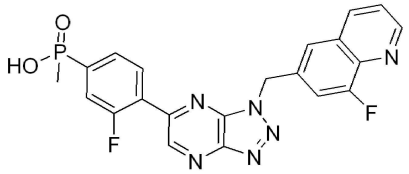
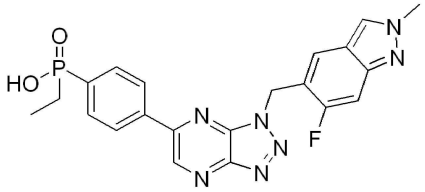
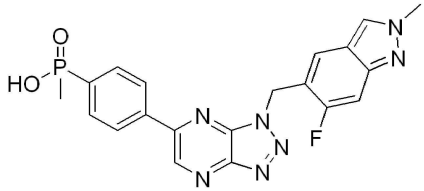
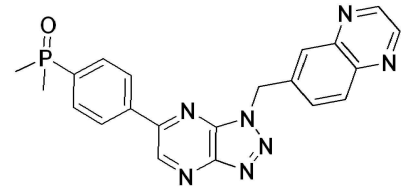
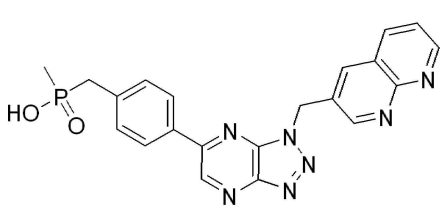
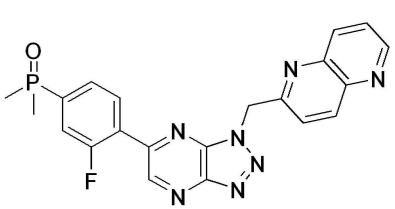

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

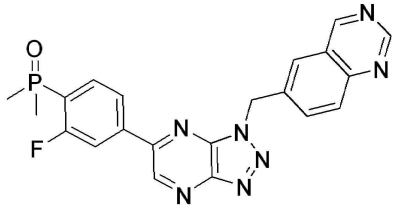
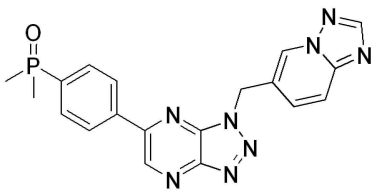
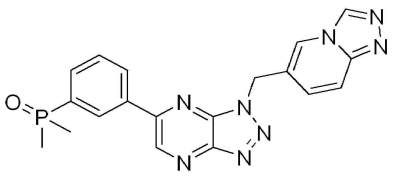
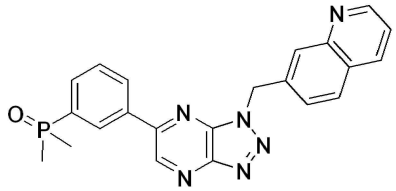
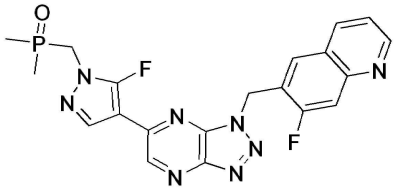
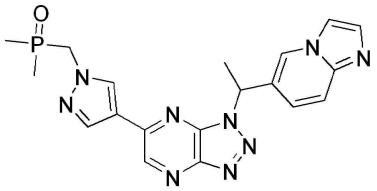
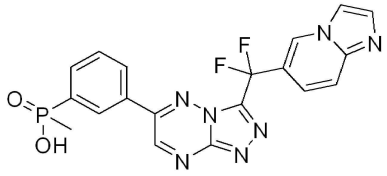
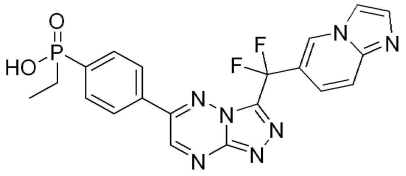
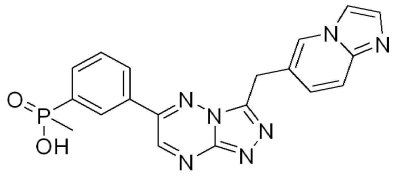
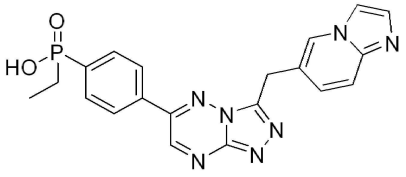
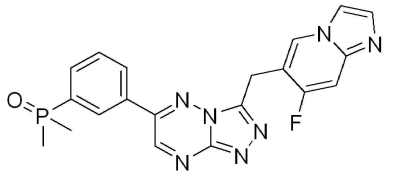
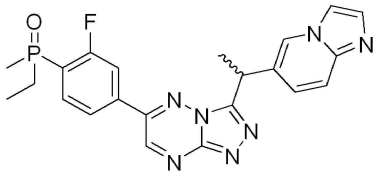
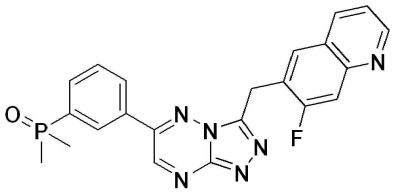
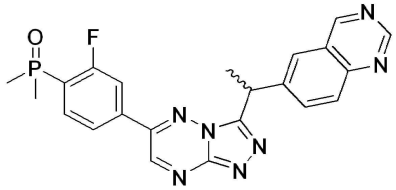
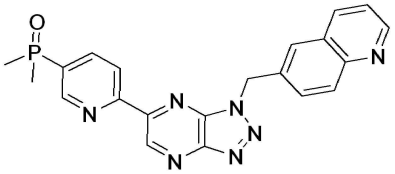
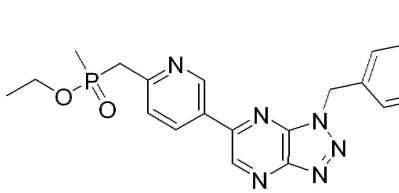
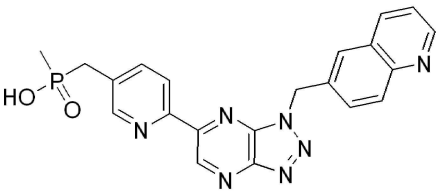
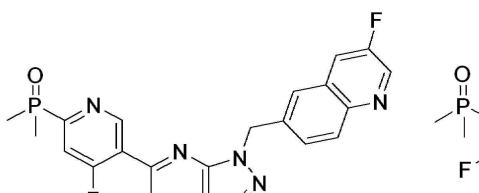
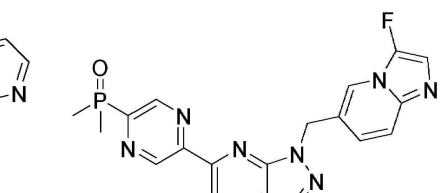
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

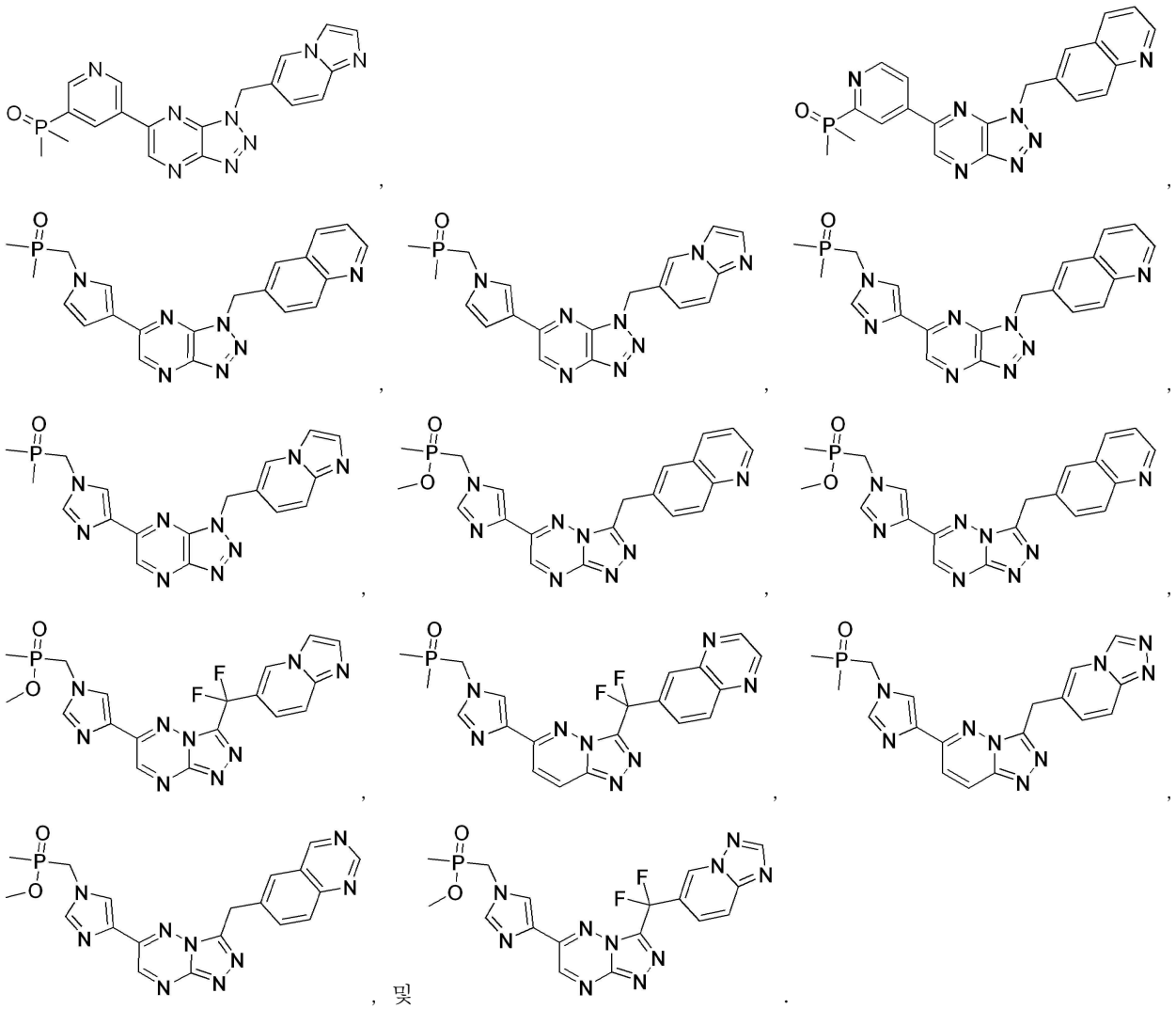
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



[0103] 또 다른 일 양상에서, 본 발명은 여기에 기재된 임의의 구체예에 따른 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0104] 또 다른 일 양상에서, 본 발명은 여기에 기재된 임의의 구체예에 따른 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭의 치료학적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0105] 또 다른 일 양상에서, 본 발명은 여기에 기재된 임의의 구체예에 따른 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) 또는 (VIII)의 화합물, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질병 또는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0106] 바람직한 구체예에서, 상기 질병 또는 질환은 티로신 키나제 c-MET 활성과 관련이 있다.

[0107] 일부 구체예에서, 때때로 바람직하게는, 상기 질병 또는 질환은 위암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암), 결장암, 유방암, 췌장암, 식도암, 결장직장암, 난소암, 뇌암(예: 교모세포종), 간세포암, 흑색종, 죽상동맥경화증 및 폐섬유증으로 구성된 군에서 선택된다.

[0108] 또 다른 일 양상에서, 본 발명은, 위암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암), 결장암, 유방암, 췌장암, 식도암, 결장직장암, 난소암, 교모세포종, 간세포암, 흑색종, 및 기타 고형암, 예를 들어 육종, 섬유육종, 골종, 신경모세포종, 기형암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 조혈악성종양(hematopoietic malignancy), 악성 복수 등으로 구성된 군에서 선택되는, 티로신 키나제 c-MET 활성과 관련된 질병 또는 질환 치료용 의약의 제조에 있어서, 여기에 기재된 임의의 구체예에 따른 화학식 (I) 내지 (VIII) 중 임의의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 프로드럭의 용도를 제공한다.

[0109] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 임의의 구체예에 따른 화학식 I, II, III, IV, VIII, VI, VI, VIII 또는 VIII의 화합물 및 약학적으로 허용되는 이의 염, 용매화물 또는 프로드럭, 또는 이의 약학 조성물은 또한 심혈관계 질환, 면역학적 질환, 자가면역질환, 안구 질환, 암 또는 암 전이, 예를 들어, 진행 단계의 비소세포성 폐암 및 그 전이와 같은 질병 또는 질환의 진행 또는 발병을 치료, 지연 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.

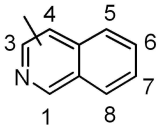
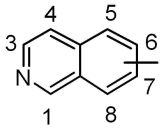
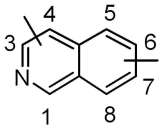
[0110] 일부 구체예에서, 때때로 바람직하게는, 본원에 기재된 임의의 구체예에 따른 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII 또는 VIII의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭, 또는 그의 약학 조성물은 하나 이상의 추가 활성제, 예를 들어 세포독성제, 화학요법제, 펩티드, 항체, 항원, 아주반트 등의 투여, 특히 체크포인트 억제제, CTLA-4, LAG-3 및 PD-1 경로 길항제, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 억제제, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 억제제, 알킬화제, 항-종양 항생제, 레티노이드 및 면역 조절제 등과 같은 항암제의 투여와 조합하여 질병 또는 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0111] 또 다른 일 양상에서, 본 발명은 티로신 키나제 c-MET 활성과 관련된 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 구체예에 따른 화학식 I 내지 VIII 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 프로드럭, 또는 이들의 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0112] 특별히 정의되지 않는 한, 본 출원의 모든 용어는 당업자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 가질 것이다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 단수 형태 “a”, “an” 및 “the”는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수를 포함한다.

[0114] 달리 언급되지 않는 한, 본 개시 내용의 모든 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 기는 각각의 정의에 각각 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 예를 들어, 벤질과 같은 아릴알킬기의 아릴 부분은 용어 “아릴”의 정의에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0115] 특정 위치에 고정되지 않는 한, 치환기 고리 구조의 임의의 가능한 위치에 떠있는 1가 결합은 치환기(a monovalent bond floating)가 고리 구조에서 임의의 사용 가능한 개방 위치를 통해 분자 모이어티의 나머지와 연결될 수 있음을 나타내지만, 기본 결합 원리를 위반하지 않고 안정적인 화합물을 형성하는 한 그 결합이 떠있는 특정 고리 위치에 제한되는 것은 아님을 나타낸다. 예를 들어,  또는  로 나타내는 이소퀴놀리닐기는 동일한 것이며, 모두 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8 중 임의의 위치가 분자 모이어티의 나머지에 연결될 수 있음을 나타낸다. 유사하게,  로 표시되는 2가 이소퀴놀리닐기는 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 및 8 중 임의의 두 위치의 조합을 통해 분자 모이어티의 나머지와 연결될 수 있다.

[0116] “알콕시”는 기 -OR를 의미하며, 여기서 R은 본원에 정의된 알킬이다. 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 3-메틸헥실옥시 등을 포함한다.

[0117] “알킬”은 포화 탄소 중 하나에서 유래한 수소를 제거함으로써 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 기를 지칭한다. 알킬기는 바람직하게는 1 내지 10 개의 탄소 원자, 때로는 바람직하게는 1 내지 6 개의 탄소 원자(“저급 알킬”), 때로는 더욱 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬기의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 3-메틸헵틸 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0118] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 의미한다.

[0119] “아릴”은 상응하는 방향족 카보시클릭 화합물로부터 수소 원자를 제거하여 형성된 6 내지 14 개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 라디칼을 의미한다. 모노시클릭 아릴 라디칼은 방향족이고, 반면에 폴리시클릭 아릴 라디칼은 원자가(라디칼)가 방향족 고리에 위치하는 한 부분적으로 포화될 수 있다. 대표적인 예는 페닐, 나프틸, 인다닐 등을 포함한다. 아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환될 때, 특별히 정의되지 않는 한, 치환기(들)은 바람직하게는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬설포, 알킬아미노, 할로겐, 티올, 히드록시, 니트로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클릭 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알

콕실, 헤테로시클릭 알콕실, 시클로알킬티오, 헤테로시클릭 알킬티오 및 $-NR^9R^{10}$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상, 예를 들어 1 내지 5 개, 때로는 바람직하게는 1 내지 3 개의 기이다.

[0120] 본원에서 사용된 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 탄소고리로부터 수소 원자를 제거함으로써 바람직하게는 3 내지 8 개, 더욱 바람직하게는 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 탄소고리로부터 유도된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 -OR을 지칭하며, 여기서 R은 1 내지 10 개의 탄소, 때로는 바람직하게는 1 내지 6 개의 탄소, 때로는 더 바람직하게는 1 내지 4 개의 탄소를 함유하는 할로알킬기이다.

[0124] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환된 C_1-C_{10}, 때로는 바람직하게는 C_1-C_6, 때로는 더 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기를 지칭한다. 할로알킬기는 모든 수소 원자가 할로겐으로 치환된 알킬기일 수 있다. 할로알킬의 대표적인 예는 트리플루오로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 브로모메틸, 1-클로로에틸, 퍼클로로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0125] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리(들)에서 질소 (N), 산소 (O) 및 황 (S)으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4 개, 때때로 바람직하게는 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 5-원 내지 14-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭, 때때로 바람직하게는 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 바이시클릭 라디칼을 지칭한다. 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 헤테로 아릴 고리는 이들의 전체 탄소 대응물(conterpart)보다 방향족 특성이 적다. 따라서, 본 발명의 목적상, 헤테로아릴기는 어느 정도의 방향족 특성만을 필요로 한다. 헤테로아릴기의 예시적인 예는 피롤릴, 이미다졸릴, 티에닐, 퓨라닐, 트리아지닐, 벤즈이속사졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,5-트리아졸릴, 인돌릴, 2,3-디히드로-1H-인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥솔-4-일, 벤조퓨라닐, 신놀리닐, 인돌리지닐, 나프티리딘-3-일, 프탈라진-3-일, 프탈라진-4-일, 프테리디닐, 푸리닐(purinyl), 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라졸릴, 프탈이미딜, 피리디닐, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 2,3,3a,7a-테트라히드로-1H-이소인돌릴, 피롤로[3,2-*c*]피리디닐, 벤조피라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 헤테로아릴기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환될 때, 구체적으로 정의되지 않는 한, 치환기(들)은 바람직하게는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬설포, C_1-C_6 알킬아미노, 할로겐, 티올, 히드록실, 니트로, 시아노, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_6 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 시클로알콕시, C_3-C_6 시클로알킬티오 및 $-NR^9R^{10}$ (여기서 R^9 및 R^{10}은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 $C(O)$-R^{11} 이고, 여기서 R^{11}은 수소 또는 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬임) 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기이다.

[0126] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은, 비방향족 고리(들)에서 질소(N), 산소 및 황(S, S(O) 또는 $S(O)_2$)에서 독립적으로 선택되는 헤테로 원자 1 개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 포함하는, 3-원 내지 14-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭, 때때로 바람직하게는 5- 내지 10-원 모노시클릭 또는 바이시클릭 비방향족 기를 지칭한다. 본 개시 내용의 헤테로시클릴기는 그 기내의 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모분자 모이어티(parent molecular moiety)에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴기는 포화 또는 불포화 될 수 있으며, 예를 들어 고리에 하나 이상의 이중 결합(들)을 함유할 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 원자가 규칙이 허용하는 한, 기의 원자가는 라디칼 내의 임의의 고리의 임의의 원자에 위치할 수 있다. 특히, 원자가의 지점이 질소 원자에 위치하면, Ry가 부재한다. 더 구체적으로, 용어 헤테로시클로알킬은 아제티디닐, 피롤리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2,5-디히드로-1H-피롤릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 2-옥소피페리디닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 퍼히드로아제피닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로퓨릴, 및 테트라히드로피라닐 등을 포

함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 헤테로시클릴의 고리는 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로알킬의 고리에 융합될 수 있다.

[0127] 본원에 사용된 용어 “히드록시” 또는 “히드록실”은 -OH를 지칭한다.

[0128] 본원에 사용된 용어 “니트로”는 $-NO_2$를 지칭한다.

[0129] 본원에 사용된 용어 “옥소”는 “= O”를 지칭한다.

[0130] 예를 들어, 알킬, 알케닐, “시클로알킬”, “아릴”, “헤테로시클릴” 또는 “헤테로아릴”과 같은 임의의 기는 구체적으로 정의되지 않는 한, “선택적으로 치환 된”것이라고 할 수 있으며, 이는 상기 기가 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6할로알콕시, 히드록시, 옥소, C_1-C_6아실, 시아노, 니트로, 및 NR^aR^b(R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_4알킬 임)로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5 개, 때로는 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로 치환 또는 비치환될 수 있음을 의미하고, 단 상기 치환은 당업자에게 알려진 종래 결합 원리를 위반하지 않는 것이다. 기의 목록 앞에 “선택적으로 치환된”이라는 문구가 사용되는 경우, 이는 나열된 각 그룹이 선택적으로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0131] 당업자가 이해하는 바와 같이, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴 등이 둘 이상의 그룹 사이에 존재할 때, 이는 고유명 “아릴렌”, “헤테로아릴렌”, “시클로알킬렌 “,” 헤테로시클렌 “ 등을 갖는 2가 기로서 해석되어야 한다. 때때로 그러한 구별이 이루어지지 않더라도, 예를 들어, “아릴”은 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이 “아릴렌”으로 해석되어야 한다.

[0132] 용어 “선택적으로 치환된”은 치환이 일어날 수도 있고 일어나지 않을 수도 있다는 것을 의미하고, 상기 치환이 일어나는 경우와 그렇지 않은 경우를 포함한다. 당업자는 하나 이상의 치환기를 함유하는 것으로 기재된 임의의 분자와 관련하여 입체적으로 실제로 및/또는 합성적으로 가능한 화합물 만이 포함되는 것을 의미한다는 것을 이해할 것이다. 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한, 변수가 치환기(들)로 선택적으로 치환되거나 치환된다고 말할 때, 이는 이러한 치환이 변수에 공유결합된 수소를 하나의 이들 치환기(들)로 대체함으로써 발생하는 것으로 이해되어야한다.

[0133] 본 개시 내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 순수한 형태 또는 적절한 약학 조성물의 투여는 임의의 허용된 투여 방식 또는 유사한 유용성을 제공하기 위한 약제를 통해 수행될 수 있다. 따라서, 투여는 예를 들어, 경구, 비강, 비경구(정맥, 근육 내 또는 피하), 국소, 경피, 질내, 방광 내, 낭내(intracisternally) 또는 직장으로, 고체, 반고체, 동결건조 분말, 또는 액상 제형의 형태로, 예를 들어, 정제, 좌제, 환제, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐, 산제, 액제, 현탁제, 또는 에어로졸 등, 바람직하게는 정확한 투여량의 단순 투여에 적합한 단위 제형으로 수행될 수 있다.

[0134] 조성물은 통상적인 약제학적 담체, 부형제 및/또는 희석제, 그리고 활성 약제로서 본 개시 내용의 화합물을 포함할 것이고, 추가로 담체 및 보조제 등을 포함할 수 있다.

[0135] 보조제는 보존제, 습윤제, 현탁화제, 감미제, 방향제, 향료, 유화제 및 분배 제(dispensing agent)를 포함한다. 미생물 작용의 방지는 항생제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 다양한 항균 및 항진균제에 의해 보장될 수 있다. 또한, 등장화제, 예를 들어 설탕, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사용 약학 제형의 흡수의 지연이, 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용하여 이루어질 수 있다.

[0136] 원하는 경우, 본 개시 내용의 화합물의 약학 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 항산화제 등과 같은 보조 물질, 예를 들어 시트르산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 부틸알티드 히드록시톨루엔(butylalted hydroxytoluene) 등과 같은 보조 물질을 소량 함유할 수 있다.

[0137] 제형의 선택은 약물 투여 방식 (예를 들어, 경구 투여의 경우 정제, 환제, 또는 캡슐 형태의 제형이 바람직함) 및 약물 물질의 생체이용률과 같은 다양한 요인에 따라 달라진다.

[0138] 비경구 주사에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀젼, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예에는 물, 에탄올, 폴리올 (프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예: 올리브 오일) 및 에틸 올레산염과 같은 주사 가능한 유기 에스테

르가 포함된다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅을 사용하거나 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동성을 유지할 수 있다.

[0139] 하나의 바람직한 투여 경로는 치료할 질병 상태의 중증도에 따라 조정될 수 있는 편리한 일일 투여 용법을 사용하는 경구 투여이다.

[0140] 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 사용되는 특정 화합물의 활성, 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이 요법, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 질병상태의 심각도, 및 치료 중인 숙주를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있는 치료학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 사용되는 특정 복용량은 다를 수 있다. 예를 들어, 투여량은 환자의 요구 사항, 치료중인 상태의 중증도 및 사용중인 화합물의 약리학적활성을 포함한 많은 요인에 따라 달라질 수 있다. 특정 환자에 대한 최적 투여량의 결정은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0141] 상기 조성물은 활성 약제로서 본 개시 내용의 화합물 및 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제를 포함할 것이며, 추가로 다른 의약 물질 및 약학적 물질을 포함 할 수 있다. 본 개시 내용의 화합물의 조성물은 암 치료를 받는 환자에게 일반적으로 투여되는 항암제 및/또는 다른 약제, 예를 들어 수술, 방사선 및/또는 화학요법제(들)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0142] 고정 용량으로 제형화되는 경우, 이러한 조합 제품은 상기 기재된 용량 범위 내의 본 개시 내용의 화합물 및 승인된 용량 범위 내의 다른 약학적 활성제(들)를 채용한다. 조합 제형이 부적절할 경우, 본 개시 내용의 화합물은 택일적으로는 공지된 약학적으로 허용되는 약제(들)와 함께 순차적으로 사용될 수 있다.

[0143] 본원에 기재된 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 다른 유도체는 동위원소-표지된 형태로 존재할 수 있으며, 여기서 화합물의 하나 이상의 원자는 동일한 원자 번호를 갖지만 자연적으로 일반적으로 발견되는 원자 질량과 다른 원자로 대체된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위 원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소 및 염화물의 동위 원소를 포함하며, 예를 들어 각각 ^{2}H (중수소), ^{3}H (삼중수소), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F 및 ^{36}Cl 등이 있다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 프로드럭, 용매화물, 수화물 또는 기타 유도체는, 일반적으로 비동위원소 표지 시약을 쉽게 구할 수 있는 동위원소 표지 시약으로 대체함으로써, 하기 반응식 및/또는 실시예 및 제조에 개시된 절차를 수행하여 제조될 수 있다.

[0144] 본원에 개시된 방법은 또한 본 발명의 중수소화 화합물 또는 본 발명의 다른 동위원소-표지된 화합물을 단독으로 또는 약학 조성물로서 투여함으로써 질병을 치료하는 방법을 포함한다. 이러한 상황 중 일부에서, 수소 원자를 중수소와 같은 더 무거운 동위원소로 대체하면 더 큰 대사 안정성(예 : 생체내 반감기의 증가 또는 요구 투여량 감소)으로 인한 특정 치료적 이점을 제공할 수 있다. 더욱이, 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 통합된 화합물은 양전자방출단층촬영(PET)과 같은 약물 및/또는 기질 조직 분포분석에 유용하다. 삼중수소 (^{3}H) 및 탄소-14 (^{14}C) 동위원소는 검출가능성 때문에 이러한 구체예에 유용하다.

[0145] 본원에 사용된 용어 “약학적으로 허용되는 염”은 수여자에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 화합물의 프로드럭을 제공할 수 있는 임의의 비독성 염을 의미한다. 상기 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안, 또는 적절한 질소 원자를 적절한 산과 반응시켜 별도로 제조할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염을 형성하기 위해 일반적으로 사용되는 산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산, 중황화수소(hydrogen bisulfide)와 같은 무기산, 및 파라-톨루엔설폰산, 살리실산, 타르타르산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 젖산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 탄산, 숙신산, 구연산, 벤조산, 아세트산과 같은 유기산, 및 관련 무기 및 유기산을 포함한다.

[0146] 염기부가염은 카르복시기를 적절한 염기, 예를 들어 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기 또는 암모니아 또는 유기 1 차, 2 차 또는 3 차 아민과 반응시켜 화합물의 최종 분리 및 정제 중에 제조할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘(pyridine), N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘 및 N-메틸모르폴린과 같은 무독성 4 차 아민 양이온을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다..

[0147] 적절한 약학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 및 S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19 에서 찾을 수 있으며, 둘 모두 본 명세서에 참조로 통합된다.

[0148] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 3 개의 유기 또는 무기의 용매 분자와의 물리적 결합을 의미한다. 이 물리적 결합은 수소 결합이 포함된다. 특정 예에서, 용매화물은 예를 들어 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자에 혼입될 때 분리될 수 있을 것이다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용매화 방법은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[0149] "프로드럭"은 예를 들어 혈액에서의 가수 분해를 통는 것과 같이 생리학적 조건 하에서 활성 모화합물을 생성하기 위해 생체 내에서 형질전환될 수 있는 화합물을 지칭한다. 일반적인 예는 카르복실산 모이어티를 갖는 활성 형태를 갖는 화합물의 에스테르 및 아미드 형태를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물의 아미드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 특히, 본 발명에서 프로드럭은 헤테로시클릴 고리 구조에서 아미노기 또는 질소 원자의 아실화에 의해 형성될 수도 있으며, 여기서 아실기는 생체 내에서 가수분해 될 수 있다. 이러한 아실기는 C_1-C_6 아실, 바람직하게는 C_1-C_4 아실, 더욱 바람직하게는 C_1-C_2 (포르밀 또는 아세틸) 기 또는 벤조일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 프로드럭에 대한 철저한 논의는 T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 에 제공되며, 둘 모두 모든 목적을 위해 본원에 참조로 통합된다.

[0150] 본원에 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 의미있는 환자의 이익을 나타내기에 충분한 각각의 활성 성분의 총량을 의미한다.

[0151] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는"은 정상적인 의학적 판단 범위 내에서 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 합병증 없이, 의도하는 용도에 효과적인, 환자의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 제형을 지칭한다.

[0152] 용어 "환자" 또는 "대상"은 인간 및 기타 포유 동물, 예를 들어 개, 고양이, 말, 원숭이, 침팬지 등을 모두 포함한다.

[0153] 용어 "치료하는"은 일반적으로 (i) 질병, 질환 또는 상태를 억제하는 것, 즉 그것의 발달을 저지하는 것; 및 (ii) 질병, 질환 또는 상태의 완화, 즉 질병, 질환 및 / 또는 상태의 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다. 또한, 본 발명의 화합물은 질병, 질환 및/또는 상태에 걸리기 쉽지만, 아직 그것을 가진 것으로 진단되지는 않은 개체에서 질병, 질환 또는 상태가 발생하는 것을 예방하는 것과 같은 그들의 전향적 효과(prophilactic effects)를 위해 사용될 수도 있다.

[0154] 하기 실시예 및 도식은 본원에 개시된 화합물에 대한 일반적인 합성 절차를 기술한다. 본 명세서에 개시된 화합물들의 합성 및 이들의 구체예는 이러한 실시 예 및 반응식에 의해 제한되지 않는다. 하기 설명에서, 당업자는 특정 반응조건, 첨가된 시약, 용매 및 반응온도가 본 개시 내용의 범위 내에 속하는 특정 화합물의 합성을 위해 변형 될 수 있음을 인식할 것이다. 하기 설명된 모든 중간체 화합물은 달리 명시하지 않는 한 상업적으로 입수 가능한 화합물이며, 하기 실시예 내에서 이러한 중간체를 합성하는 방법에 대한 설명은 없다.

[0155] **방법**

[0156] **화학적 합성**

[0157] 본원에 기재된 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 합성될 수 있다. 다음의 일반적인 합성 반응식 1-11은 대부분의 화합물 제조방법을 설명한다. 하기 반응식 각각에서, G 및 G'은 동일하거나 상이한 이탈기이고, 예를 들어 할로겐, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트가 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 시약, 용매, 온도, 촉매, 및 리간드는 예시 목적으로 기재된 것이지, 이에 제한되지 않는다. 반응식에서 사용되는 당업자에게 잘 알려진 특정 약어 및 두문자어(acronyms)를 명확성을 위해 하기 나열한다.

[0158] **약어 및 두문자어**

[0159] 본 출원에서는 다음과 같은 약어 및 두문자어를 사용할 수 있다.

[0160] aq. = 수성;

[0161] B_2pin_2 = 비스(피나콜라토)디보론;

[0162] *n*-Bu_3P = 트리-n-부틸포스핀;

[0163] CAS # = Chemical Abstracts Service Registry Number;

[0164] Compd = 화합물;

[0165] d = 일(들);

[0166] DCM = 디클로로메탄;

[0167] DIEA = DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민;

[0168] DMF = N,N-디메틸포름아미드;

[0169] DMSO = 디메틸설폭사이드;

[0170] DMA = N, N-디메틸아세트아미드;

[0171] dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)

[0172] EtOAc = 에틸 아세테이트;

[0173] Ex = 예;

[0174] FCC = 실리카를 사용한 플래시 컬럼 크로마토그래피;

[0175] h = 시간(들);

[0176] LDA = 리튬 디이소프로필아미드;

[0177] LiHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 [LiN ($SiMe_3$)$_2$];

[0178] MeOH = 메탄올;

[0179] min. = 분;

[0180] $Pd_2(dba)_3$ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0);

[0181] $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II);

[0182] r.t. = 실온;

[0183] satd. = 포화 용액;

[0184] TFA = 트리플루오로아세트산;

[0185] THF = 테트라히드로퓨란;

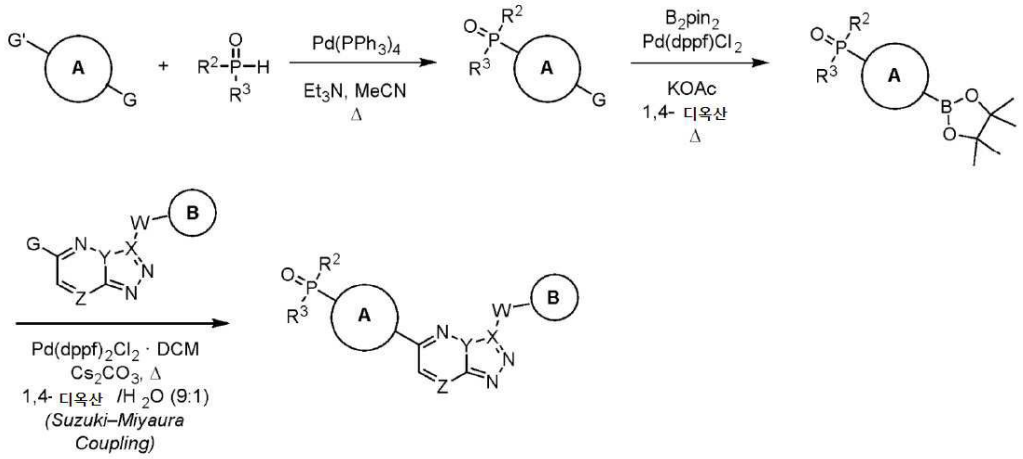
[0186] Xantphos = 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (CAS # 161265-03-8);

[0187] XtalFluor-E = (디에틸아미노)디플루오로술포늄 테트라플루오로보레이트 (CAS# 63517-29-3);

[0188] 1,4-dioxane = 1,4-디옥산

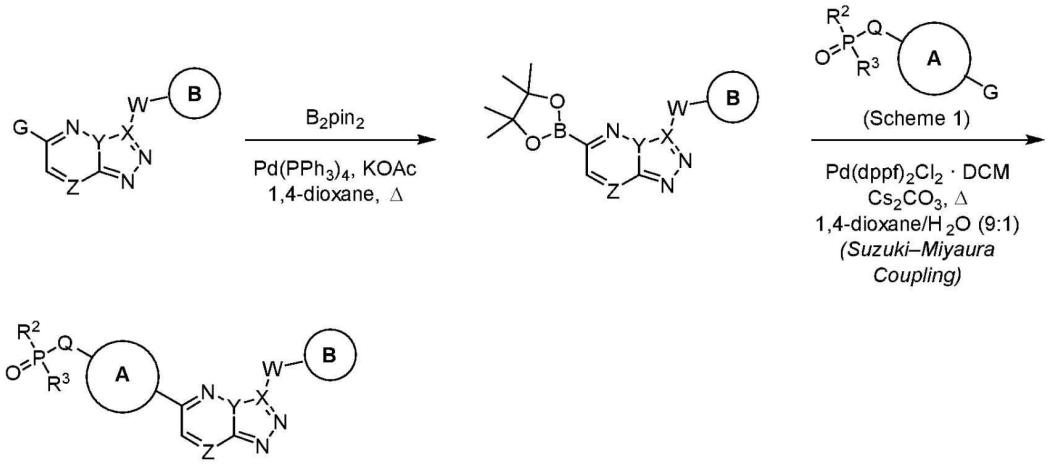
[0189] **일반적인 합성 반응식**

[0190] [반응식 1] (Scheme 1): L이 부재하는 경우 (즉, 직접 결합)



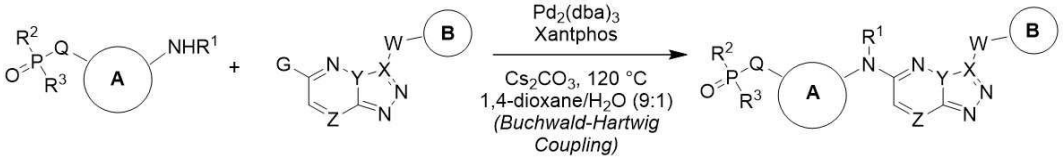
[0191]

[0192] [반응식 2] : L이 부재하는 경우 (즉, 직접 결합)



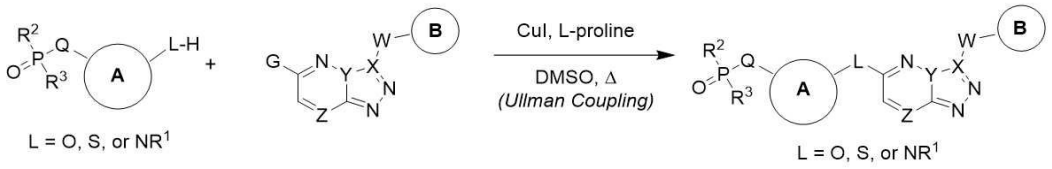
[0193]

[0194] [반응식 3] : L이 NR^1인 경우



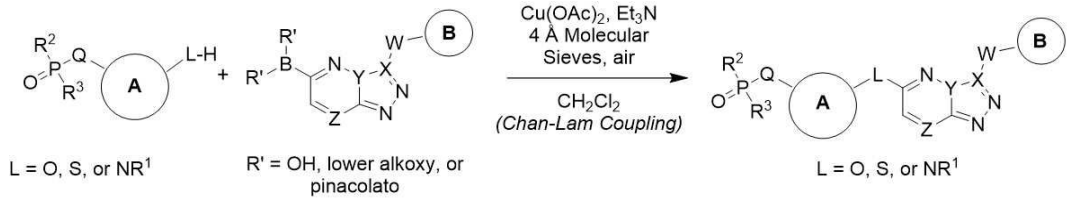
[0195]

[0196] [반응식 4] : L이 O, S, 또는 NR^1인 경우



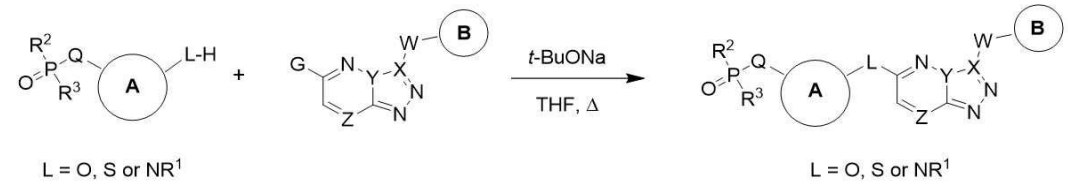
[0197]

[0198] [반응식 5] : L이 O, S, 또는 NR^1인 경우



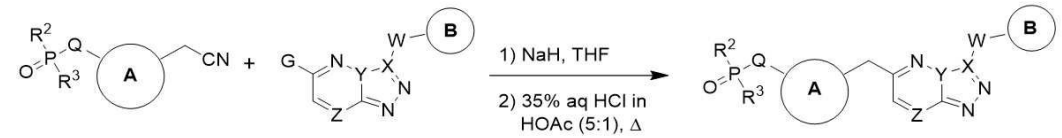
[0199]

[0200] [반응식 6] : L이 O, S, 또는 NR^1인 경우



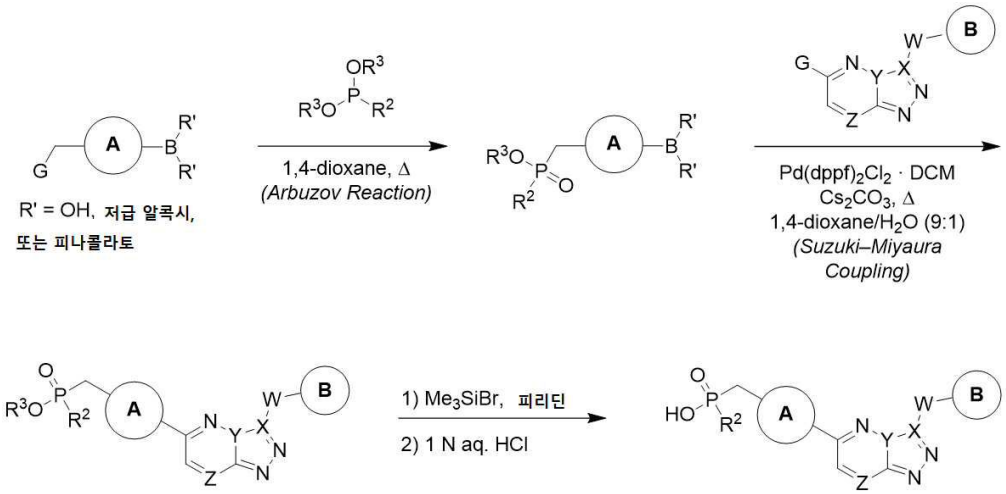
[0201]

[0202] [반응식 7] : L이 CH_2 인 경우



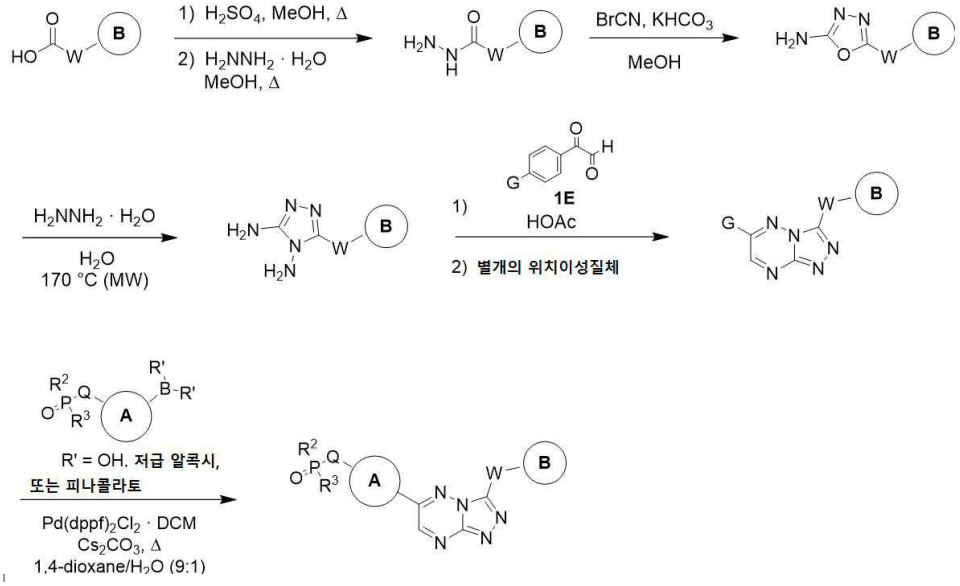
[0203]

[0204] [반응식 8] : Q가 CH_2 인 경우



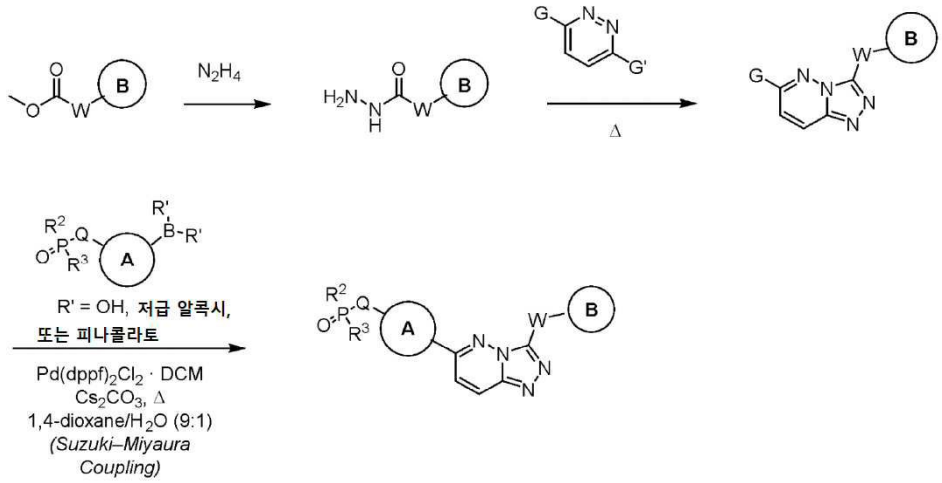
[0205]

[0206] **[반응식 9] :** [1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*][1,2,4]트리아진 유도체의 합성



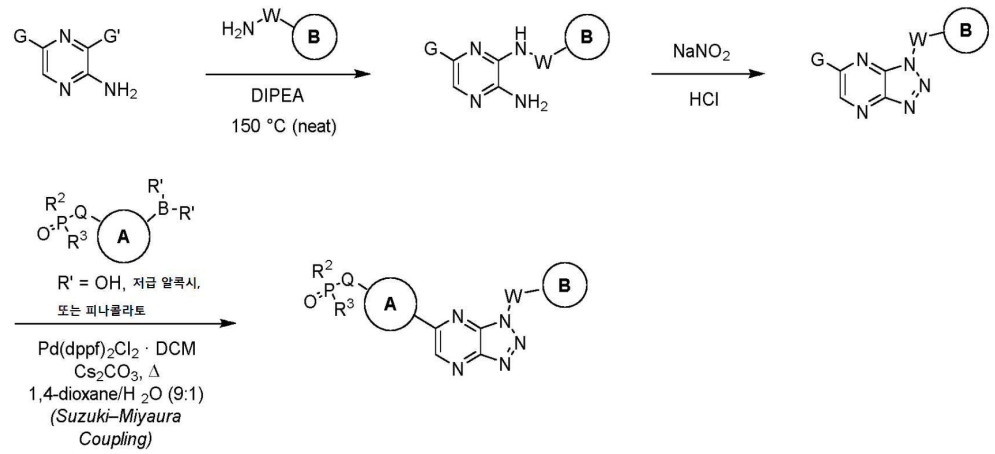
[0207]

[0208] **[반응식 10] :** [1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진 유도체의 합성



[0209]

[0210] **[반응식 11] :** [1,2,4]트리아졸로[4,5-*b*]피리다진 유도체의 합성



[0211]

[0212] 그리하여 얻어진 화합물을 그 주변 위치에서 추가로 변형하여 원하는 화합물을 제공할 수 있다. 합성 화학 변환은 예를 들어, R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene

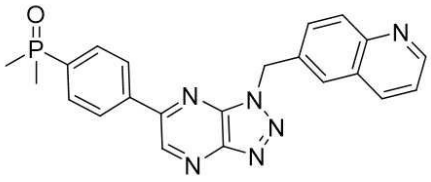
and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), 그리고 이들의 이후의 인쇄본에 기재되어 있다. 본 명세서에 기재되어 있는 화학식 **IV**의 화합물 및/또는 이들의 약학적으로 허용되는 염은 컬럼 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피, 결정화, 또는 다른 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0213] **실시예**

[0214] 하기 비제한적 실시예는 본 발명의 특정 양상을 더욱 설명한다. 이들 화합물들은 상기 일반적 합성 반응식에 따라 제조되었다.

[0215] **실시예 1**

[0216] 디메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)-포스핀 옥사이드 (1)

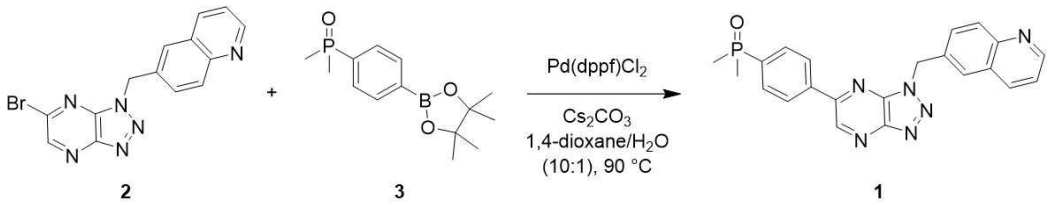


1

[0217]

[0218] 화합물 1을 반응식 12에 따라 제조하였다.

[0219] **[반응식 12]**



2 **3** **1**

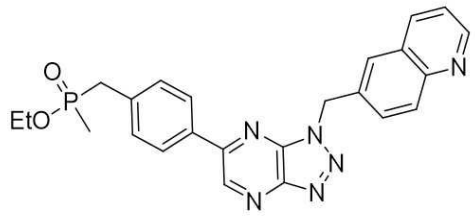
[0220]

[0221] **방법 A**

[0222] **디메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)페닐)-포스핀 옥사이드 (1).** 6-((6-브로모-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-1-일)메틸)퀴놀린 (**2**) (56 mg, 0.16 mmol; CAS# 956907-14-5), 디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (**3**) (112 mg, 0.40 mmol; CAS# 1394346-20-3) 및 세슘 카보네이트 (156 mg, 0.48 mmol)를 1,4-디옥산/물 (10:1) 10 mL 중에 합하였다. 그 반응 혼합물을 N_2로 탈기한 다음, Pd(dppf)Cl_2 (20 mg, 0.02 mmol)를 부가하고 그 혼합물을 6 시간 동안 교반하면서 90 ℃에서 가열하였다. 그 혼합물을 농축 건조시킨 다음, 잔사를 MeOH-CH_2Cl_2 경사를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여, 디메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)페닐)-포스핀 옥사이드 (**1**) 42 mg을 황갈색 고체로서 얻었다: MS (*m/z*) MH^+ 415; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.85 (d, *J* = 13.0 Hz, 6H), 6.27 (s, 2H), 7.52-8.85 (중첩 m, 10H), 9.41 (s, 1H).

[0223] **실시예 2 및 3**

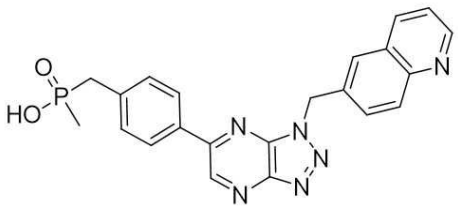
[0224] 에틸 메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-벤질)포스피네이트(4)



4

[0225]

[0226] 메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-벤질)포스핀산(5)

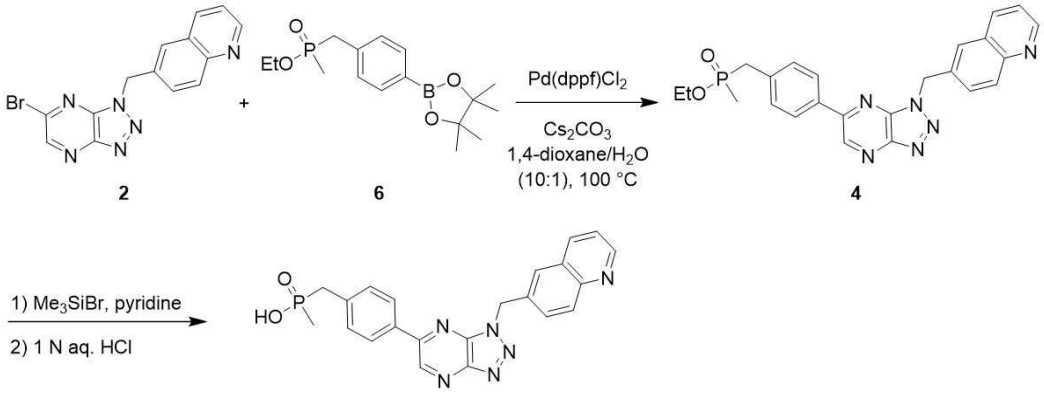


5

[0227]

[0228] 화합물 4 및 5를 반응식 13에 따라 제조하였다.

[0229] **[반응식 13]**



[0230]

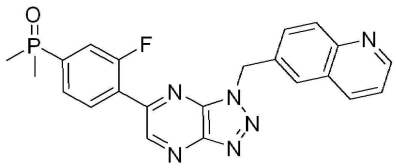
[0231] **에틸 메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)-벤질)포스피네이트 (4).** 6-((6-브로모-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-1-일)메틸)퀴놀린 (**2**) (585 mg, 1.7 mmol; CAS# 956907-14-5), Cs_2CO_3, (1.7 g, 5.1mmol), 에틸 메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)포스피네이트 (**6**) (1.4 g, 4.25 mmol; CAS# 1273492-75-3)를 1,4 디옥산/물 (10:1) 10 mL에 합하였다. 그 혼합물을 N_2로 탈기한 다음, Pd(dppf)Cl_2 (140 mg, 0.17 mmol)를 부가하고, 그 혼합물을 100℃에서 3시간동안 교반하면서 가열하였다. 그 반응 혼합물을 농축건조하고, 잔사를 MeOH-CH_2Cl_2 경사를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여, 에틸 메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)-벤질)포스피네이트 (4) 537 mg을 황갈색 반고체로서 얻었다: MS (*m/z*) MH^+ = 459; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_4OD): δ 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.40 (s, 2H), 4.04-4.09 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 7.50-8.36 (중첩 m, 9 H), 8.76-8.84 (m, 1H), 9.32 (s, 1H).

[0232] **메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)벤질)-포스핀산 (5).** 7 mL의 피리딘 중 에틸 메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)벤질)포스피네이트 (4) (537 mg, 1.0 mmol) 용액에 실온에서 교반하면서 트리메틸실릴 브로마이드 (0.4 mL, 3.0 mmol)를 적가하였다. 2 시

간 후, LC/MS에 의해 모니터링된 바와 같이, 전환이 완료될 때까지 추가 0.5 mL의 트리메틸실릴 브로마이드를 첨가하였다. 총 4 시간 후, 혼합물을 농축하고 과량의 aq. 1N HCl와 2 시간 동안 교반하였다. 침전물을 수집하고, 물로 완전히 세척한 다음, 뜨거운 메탄올로 분쇄하였다. 생성된 고체를 수집하고 진공 하에 건조시켜 489 mg의 메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)벤질)-포스핀산 (5)를 백색 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 489; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (d, *J* = 14.0 Hz, 3H), 3.20 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.45-9.17 (m, 10H), 9.45 (s, 1H).

[0233] **실시예 4**

[0234] (3-플루오로-4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (**7**)

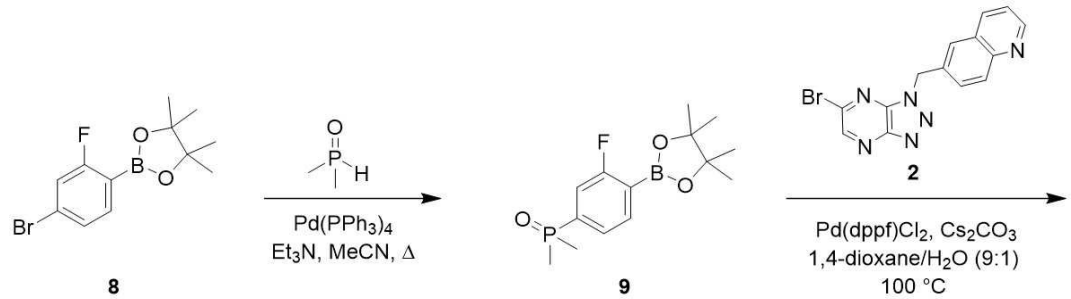


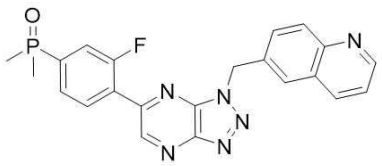
7

[0235]

[0236] 화합물 **7을 반응식** 14에 따라 제조하였다.

[0237] **[반응식 14]**





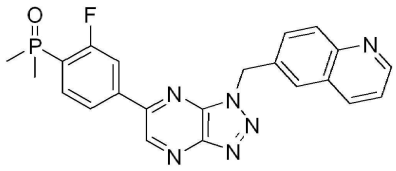
7

[0238]

[0239] **(3-플루오로-4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)-디메틸포스핀 옥사이드 (7).** 5 mL의 CH_3CN 중의 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (8) (200mg, 0.67mmol), 디메틸포스핀 옥사이드 (53mg, 0.67 mmol), 트리에틸아민 (2.68 mmol)의 용액을 N_2로 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.033mmol)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 7 시간 동안 환류가열한 다음, 실온으로 냉각하고 진공에서 농축 하였다. 조생성물 (9)을, 디옥산/H_2O 9:1 혼합물 10 mL 중에서 6-((6-브로모-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일)메틸)퀴놀린 (2) (92mg, 0.27 mmol; CAS # 956907-14-5) 및 Cs_2CO_3 (266 mg, 0.81 mmol)과 합하고, N_2로 탈기하였다. $Pd(dppf)Cl_2$ (124 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고 그 혼합물을 100 ℃에서 3 시간 동안 가열 하였다. 혼합물을 농축하고 조잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2 중 MeOH의 구배)로 정제한 다음, 분리된 생성물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 (3-플루오로-4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸-포스핀 옥사이드 (7)을 갈색 반고체로서 제공하였다: MS *(m/z)* MH^+ 434; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 6.28 (s, 2H), 7.33-8.44 (중첩 m, 7H), 8.84-8.53 (m, 1H), 9.25-9.26 (m, 1H).

[0240] **실시예 5**

[0241] (2-플루오로-4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)페닐)디메틸-포스핀 옥사이드 (**10**)

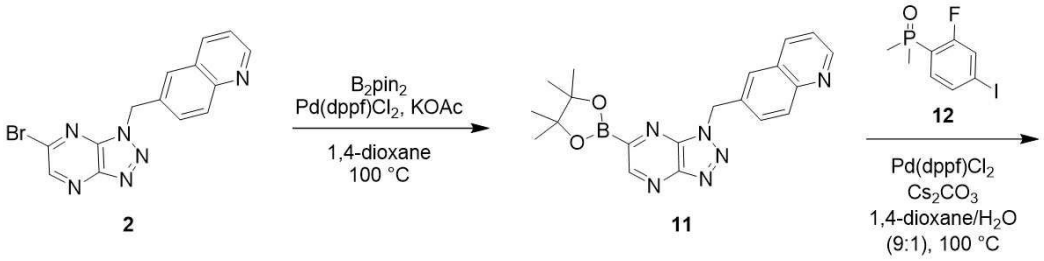


10

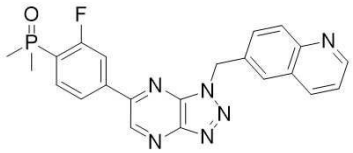
[0242]

[0243] 화합물 **10을 반응식** 15에 따라 제조하였다.

[0244] **[반응식 15]**



2 **11**

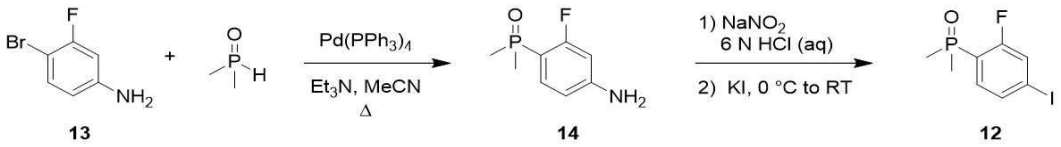


10

[0245]

[0246] 필요한 개시물질 (2-플루오로-4-요오도페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (**12**)의 합성을 하기 반응식 16에 나타내었다.

[0247] **[반응식 16]**



13 **14** **12**

[0248]

[0249] **방법 B**

[0250] **(4-아미노-2-플루오로페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (14).** 트리에틸아민 (7.5mL, 53.8mmol)을 주위 온도에서 아세토니트릴 (45mL) 중의 4-브로모-3-플루오로아닐린 (13) (2.55g, 13.4mmol) 및 디메틸포스핀옥사이드 (1.05g, 13.4mmol)의 교반되고 투명한 무색 용액에 첨가하였다. 교반된 용액을 (용매가 끓을 때까지) 10 회 탈기 사이클을 통과시킨 다음, N_2로 덮었다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (799mg, 0.7mmol)을 그 반응 혼합물에 첨가하고, 그 시스템을 다시 10 회 탈기 사이클을 통과시켰다. 그 다음 생성된 현탁액을 N_2하에 교반하면서 환류 가열하고 UPLC-MS로 모니터링 하였다. 2 일 후, 추가 디메틸포스핀 옥사이드 (0.52g, 6.7mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (324.1mg, 0.3mmol)을 N_2 퍼지 하에 첨가하고, 그 반응을 환류에서 총 6일 동안 계속되도록 두었다. 냉각된 반응물을 진공에서 농축하고 CH_2Cl_2 중의 1-10% MeOH(2% concd. NH_4OH 함유)의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 회백색 고체로서 1.0g의 (4-아미노-2-플루오로페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (14)를 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 188; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.38-7.28 (m, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 1.58 (d, *J*

= 13.5 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 163.8 (d, J = 245.0 Hz), 155.1 (d, J = 245.0 Hz), 133.8, 110.0 (d, J = 9.7 Hz), 107.0 (d, J = 103.5 Hz), 99.8 (d, J = 26.3 Hz), 19.0 (d, J = 71.0 Hz).

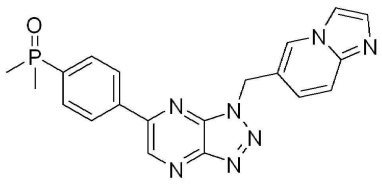
[0251] **(2-플루오로-4-요오도페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (12).** 물(3mL)에 녹인 아질산나트륨 (122 mg, 1.8 mmol) 용액을 0℃ 에서 50 mL의 6 N aq. HCl 중의 (4-아미노-2-플루오로페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (14) 용액 (302 mg, 1.6 mmol)의 표면 아래에 서서히 부가하였다. 차가운 이제 오렌지색인 용액을 0℃에서 5 분 동안 교반한 다음, 물 (3 mL)에 녹인 요오드화칼륨 (401 mg, 2.4 mmol) 용액을 한번에 첨가 하였다. 가스 발생 (N_2)이 일어나고, 반응물이 검게 변하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 5 분 동안 교반하고, 20% aq. NaOH로 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고($CaSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중 1-10 % MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 31.5 mg의 (2-플루오로-4-요오도페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (12)를 백색 고체로서 수득하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 299; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.82-7.78 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 1.83 (d, J = 13.8 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 161.5 (d, J = 255.5 Hz), 134.4 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz), 133.5 (t, J = 4.9 Hz), 125.2 (dd, J = 31.4, 20.1 Hz), 120.5 (dd, J = 95.4, 19.9 Hz), 99.5 (dd, J = 11.1, 5.3 Hz), 16.2 (d, J = 74.0 Hz).

[0252] **(2-플루오로-4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)-디메틸-포스핀옥사이드 (10).** 1,4-디옥산 7mL 중의 6-((6-브로모-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일)메틸)퀴놀린(2) (50 mg, 0.15 mmol; CAS # 956907-14-5), 비스(피나콜라토)디보론 (74mg, 0.3mmol) 및 KOAc (74mg, 0.75mmol) 의 혼합물을 N_2로 15분 동안 탈기시켰다. Pd(dppf)C_{12} (11 mg, 0.015 mmol)를 첨가하고 그 혼합물을 2의 소비량을 모니터링하면서 환류가열 하였다. 3 시간 후, 그 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 조생성물 6-((6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일)메틸)퀴놀린(11)을 10mL의 디옥산/H_2O (9:1)에서 (2-플루오로-4-요오도페닐)디메틸포스핀옥사이드 (12) (30mg, 0.1mmol) 및 Cs_2CO_3 (98mg, 0.3mmol)와 합하고, 그 혼합물을 N_2로 탈기했다. Pd(dppf)Cl_2 (8mg, 0.01mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 3.5 시간 동안 100 ℃로 가열 하였다. 생성된 혼합물을 농축하고 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, MeOH-CH_2Cl_2 구배)로 정제하여 17 mg의 (2-플루오로-4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸-포스핀 옥사이드 (10) 을 황갈색 고체로서 수득하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 434; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.87 (d, J = 13.0 Hz, 6H), 3.20 (s, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.42-8.17 (m, 8H), 8.92 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

[0253]

[0254] **실시예 6**

[0255] (4-(1-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (15)

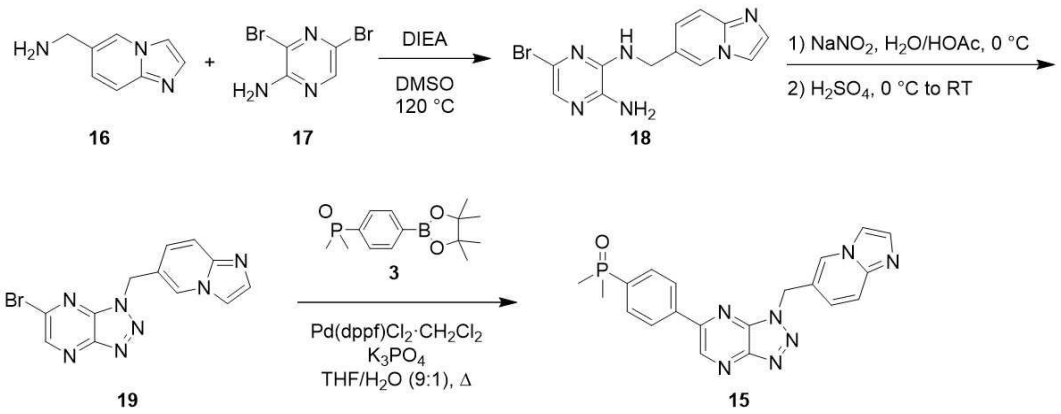


15

[0256]

[0257] 화합물 **15를 반응식** 17에 따라 제조하였다.

[0258] [반응식 17]



[0259]

[0260] 방법 C

[0261] **6-브로모-N^2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)피라진-2,3-디아민(18).** 무수 DMSO (17.5 mL) 중 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메탄아민(16) (638.7 mg, 3.5 mmol; CAS# 132213-03-7), 3,5-디브로모피라진-2-아민 (17) (2.6 g, 10.4 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 mL, 17.2 mmol)을 전환이 완료될 때까지(4 일) N_2하에 120 ℃에서 가열하였다. 그런 다음, 냉각된 용액을 물과 EtOAc 사이에 분배하고, 유기 추출물을 satd. aq. NaCl로 세척하고, 건조하고 ($CaSO_4$), 및 진공 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중의 MeOH 1-10 % 구배 (2% 농도의 NH_4OH 함유)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 물질을 비등 EtOAc로부터 결정화하여 435 mg의 6-브로모-N^2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)피라진-2,3-디아민 (18)을 황색 분말로 얻었다: MS (*m/z*) MH^+ = 319.

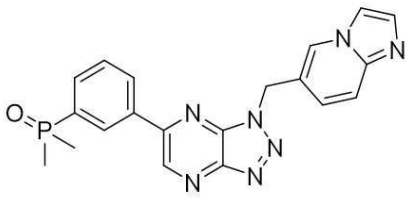
[0262] **6-브로모-1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진 (19).** 물 (1.0mL)에 녹인 아질산나트륨 (191mg, 2.8mmol)의 차가운 용액을, 아세트산/물 (1:1)의 혼합물 10mL 중의 6-브로모-N^2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)피라진-2,3-디아민 (18) (588mg, 1.8mmol)의 교반된 0 ℃ 용액 표면 아래에 피펫으로 빠르게 첨가하였다. 상기 반응을 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 다음 1.5 시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. Concd. H_2SO_4 (50㎕)를 첨가하고 반응물을 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 용액을 냉각시키고, 20% aq. NaOH로 약 pH 10으로 조정하고, 이어서 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 건조하고 ($CaSO_4$), 여과 및 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 CH_2Cl_2 중 0-5 % MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 301 mg의 6-브로모-1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진(19)을 백색의 고체로서 수득하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 330; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (s, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 147.9, 146.3, 144.3, 141.3, 138.6, 134.2, 127.9, 127.2, 126.9, 125.4, 119.9, 117.6, 114.1, 48.6.

[0263] **(4-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (15).** 10 mL의 THF/물 (9 : 1)에 녹인, 6-브로모-1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진 (19) (74 mg, 0.2 mmol), 디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (3) (62 mg, 0.2 mmol), 인산트리포타슘 (234 mg, 1.1 mmol), 및 Pd(dppf)$Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (37 mg, 0.05 mmol)의 빠르게 교반시킨 혼합물을 탈기한 다음 N_2 하에서 30 분 동안 환류가열 하였다. 냉각된 반응물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 중 0-10% MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 61 mg의 황색 오일을 제공하고, 이를 EtOAc/헵탄으로부터 결정화하여 44 mg의 (4-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸-포스핀 옥사이드 (15) 44 mg을 회백색 분말로서 수득하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 404; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (dd, *J*

= 8.2, 1.9 Hz, 2H), 8.04-7.97 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 9.3, 1.4 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0264] **실시예 7**

[0265] (3-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)-디메틸포스핀 옥사이드 (20)

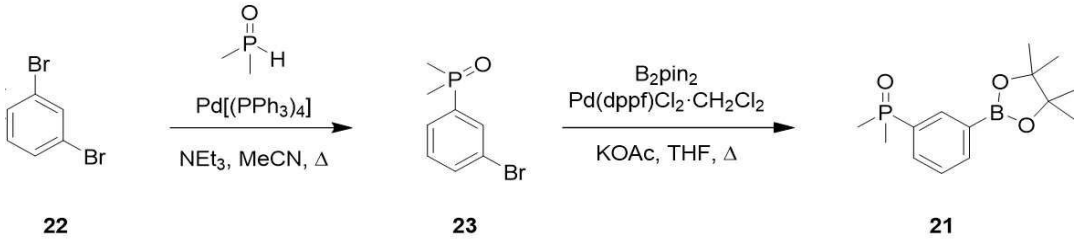


20

[0266]

[0267] 필요한 출발물질 (디메틸(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (21)의 합성은 하기 반응식 18에 나타낸 바와 같다.

[0268] **[반응식 18]**



22 **23** **21**

[0269]

[0270] **(3-브로모페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (23).** 트리에틸아민 (3.8mL, 27.3mmol)을 무수 아세토니트릴 (23mL) 중 1,3-디브로모벤젠 (1.6g, 6.8mmol) 및 디메틸포스핀 옥사이드 (0.5g, 6.6mmol)의 투명한 무색 용액에 주변 온도에서 첨가하였다. 그 교반된 용액을 10 회 배출 (용매가 끓을 때까지)/N_2 블랭킷 사이클을 통과시킴으로써 탈기시켰다. 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (409mg, 0.4mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 다시 10 회 탈기 사이클을 통해 취하였다. 생성된 현탁액을 2.5 시간 동안 N_2 하에 교반하면서 환류가열 하였다. 냉각된 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하고 CH_2Cl_2 중 0-5% MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 (3-브로모페닐)-디메틸포스핀 옥사이드 (650 mg)를 백색 고체로 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 233; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.97-7.92 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 139.6 (d, 91.5 Hz), 134.5 (d, 2.3 Hz), 132.7 (d, 10.5 Hz), 131.3 (d, 11.6 Hz), 129.3 (d, 9.2 Hz), 122.6 (d, 14.3 Hz), 18.0 (d, 70.6 Hz).

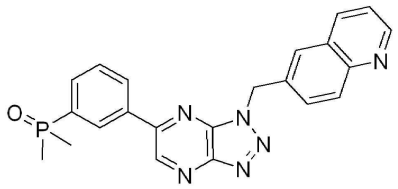
[0271] **디메틸(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (21).** 무수 THF (13.9 mL) 중의 (3-브로모페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (23) (647mg, 2.8mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (1.4g, 5.6mmol), 칼륨 아세테이트 (1.4g, 13.9mmol), 및 디클로로메탄 (456 mg, 0.6 mmol)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로 팔라듐 (II) 착물의 혼합물 탈기하고 2 시간 동안 환류가열 하였다. 그 냉각된 반응 혼합물을 satd. aq. NaCl 및 에틸 아세테이트 사이에 분배 하였다. 유기층을 건조시키고($CaSO_4$), 여과하고, 진공에서 농축하고, CH_2Cl_2 중 0-10% MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제 하였다. 그 결과 얻어진 물질을 EtOAc 및 헵탄의 혼합물로부터 재결정하여 330 mg의 디메틸(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (21)를 담갈색 결정성 분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 281.

[0272] **(3-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (20).** 디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (3)를 디메틸3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (21)로 치환함으로써, 실시예 6과 유사한 절차에 의

해 화합물 **20**을 제조하여, 화합물 **20**을 회백색 분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 404; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.78 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 2.6 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 9.3, 1.5Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 1.77 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0273] **실시예 8**

[0274] 다이메틸(3-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)포스핀 옥사이드 (24)



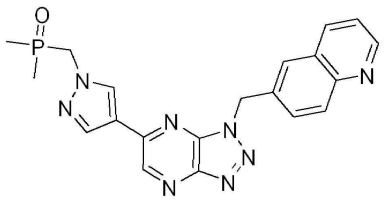
24

[0275]

[0276] 디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-포스핀 옥사이드 (3)을 디메틸(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-포스핀 옥사이드 (21)로 치환함으로써 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 **2**로부터 화합물 **24**를 제조하여, 디메틸(3-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)포스핀 옥사이드 (**24**) 를 백색분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 415; (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.59 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.07-7.96 (m, 3H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 1.75 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0277] **실시예 9**

[0278] 디메틸((4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스핀 옥사이드 (25)

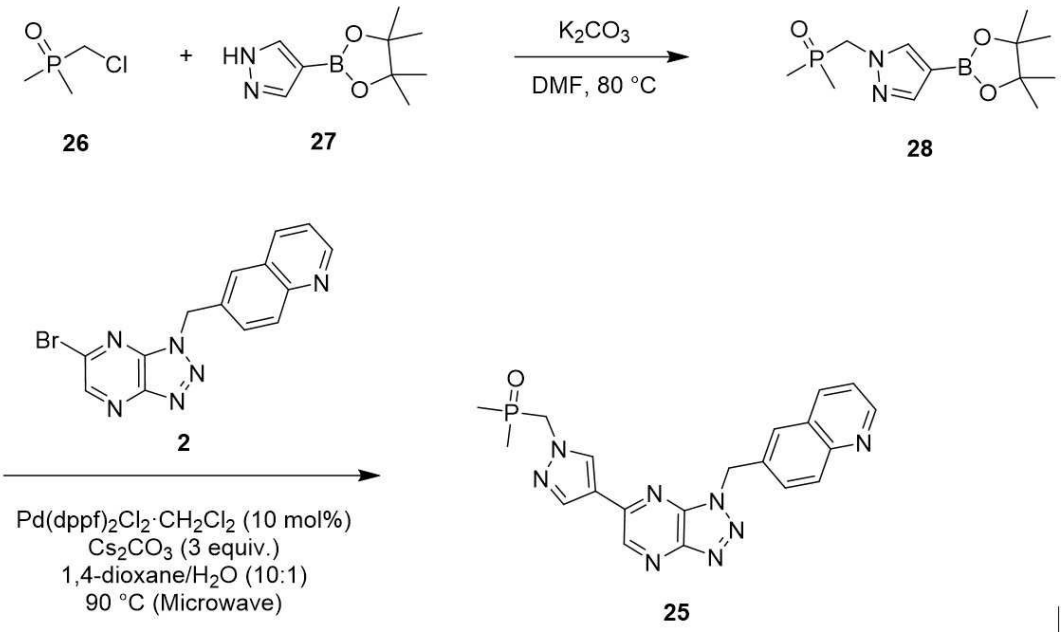


25

[0279]

[0280] 반응식 19에 따라 화합물 25를 제조하였다.

[0281] [반응식 19]



[0282]

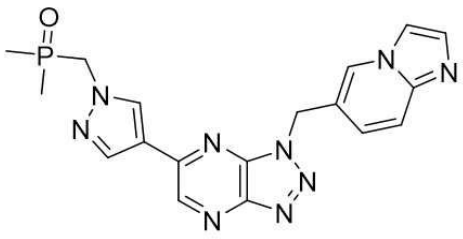
[0283] **방법 D**

[0284] **디메틸((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)-포스핀 옥사이드 (28).** 탄산칼륨 (1.31g, 9.48mmol)을, 무수 DMF (32mL) 중의 (클로로메틸)디메틸포스핀옥사이드 (26) (792mg, 6.26mmol) 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (27) (614mg, 3.16mmol)의 용액에 한번에 가하였다. 생성된 슬러리를 N_2 하에서 36 시간 동안 교반하면서 80℃에서 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 분쇄하고 CH_2Cl_2 중 0-15% MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 554 mg (62 %)의 디메틸((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)-포스핀 옥사이드 (28)을 흰색 고체로서 제공하였다. MS (*m/z*) MH^+ = 285; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 8.41 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 13.1 Hz, 6H), 1.32 (s, 12H).

[0285] **디메틸((4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스핀 옥사이드 (25).** 6-((6-브로모-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일)메틸)퀴놀린 (2) (50mg, 0.1466mmol; CAS # 956907-14-5), 디메틸((4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스핀 옥사이드 (28) (50mg, 0.1759 mmol), Cs_2CO_3 (143mg, 0.4398 mmol) 및 5.5mL의 1,4-디옥산/H_2O (10:1)를 자석 교반 막대와 격막이 장착된 10mL 마이크로웨이브(microwave) 반응 튜브에 가하였다. 그 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하면서 반응 혼합물 전체에 걸쳐 N_2를 천천히 버블링함으로써 탈기시켰다. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (12mg, 0.0147mmol)를 첨가하고, 추가 10 분 동안 탈기를 계속한 다음, 반응 튜브를 90 ℃에서 16 시간 동안 CEM Discover 마이크로 웨이브 반응기에 두었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (9 : 1)의 혼합물 10mL 부분으로 3 회 분쇄하였다. 합한 분쇄물을 진공농축하고 잔류물을 CH_2Cl_2 중 0-10 % MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 51 mg (69 %)의 디메틸((4-(1-(퀴놀린-6)-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스핀 옥사이드 (25)를 황갈색 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 419; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.84, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 2H), 8.40-8.20 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 13.5 Hz, 6H).

[0286] **실시예 10**

[0287] ((4-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)디메틸포스핀 옥사이드 (29)



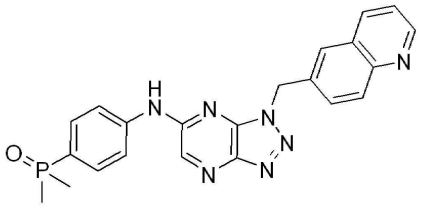
29

[0288]

[0289] 화합물 29는, 6-((6-브로모-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일)메틸)퀴놀린(2)을 6-브로모-1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진 (19)으로 치환함으로써 실시예 9에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하여, ((4-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)디메틸포스핀 옥사이드 (29)를 회백색 분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 408; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 13.4Hz, 6H).

[0290] **실시예 11**

[0291] 디메틸(4-((1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트아졸로[4,5-b]피라진-6-일)아미노)페닐)포스핀 옥사이드 (30)

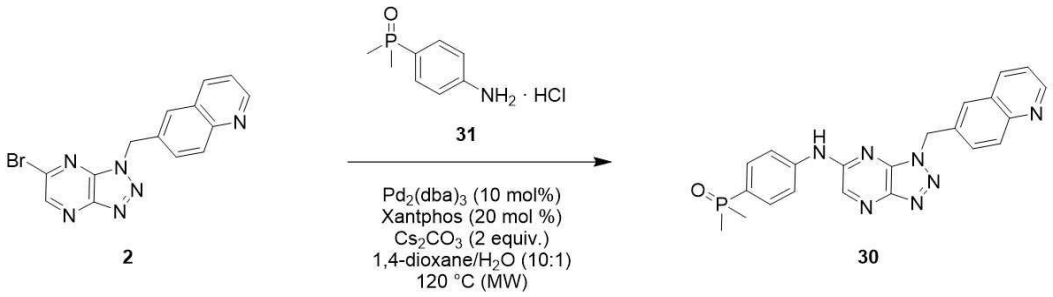


30

[0292]

[0293] 화합물 30을 반응식 20에 따라 제조하였다.

[0294] **[반응식 20]**



[0295]

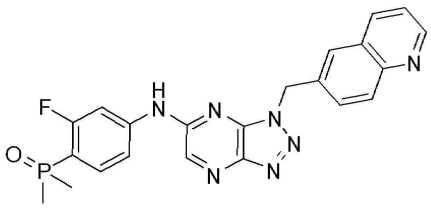
[0296] **방법 E**

[0297] **디메틸(4-((1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)아미노)-페닐)포스핀 옥사이드 (30).** 6-((6-브로모-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일)메틸)-퀴놀린 (2) (68mg, 0.1993mmol; CAS# 956907-14-5), (4-아미노페닐)디메틸포스핀 옥사이드 염산염 (31) (45mg, 0.2192mmol), Cs_2CO_3 (130mg, 0.3986mmol) 및 5.5mL의 1,4-디옥산/H_2O (10; 1)를 자석 교반 막대와 격막이 장착 된 10 mL 마이크로파 반응 튜브에 가하였다. 그 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하면서 반응 혼합물 전체에 걸쳐 N_2를 천천히 버블링함으로써 탈기시켰다. $Pd_2(dba)_3$ (18mg, 0.0199mmol) 및 Xantphos (23mg, 0.0398mmol)를 첨가하고, 추가 10 분 동안 탈기를 계속 한 다음, 반응 튜브를 120 ℃에서 CEM Discover 마이크로 웨이브 반응기에 16 시간 두었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (9:1)의 혼합물 10mL 부분으로 3 회 분쇄 하였다. 합한

분쇄물을 진공에서 농축하고 잔류물을 CH_2Cl_2 중 0-15 % MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 디메틸(4-((1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)아미노)페닐)포스핀 옥사이드 (30) 13 mg (15 %)을 회백색의 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 430; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.40 (broad d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.82, (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 1.78 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0298] **실시예 12**

[0299] (2-플루오로-4-((1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)아미노)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (**32**)

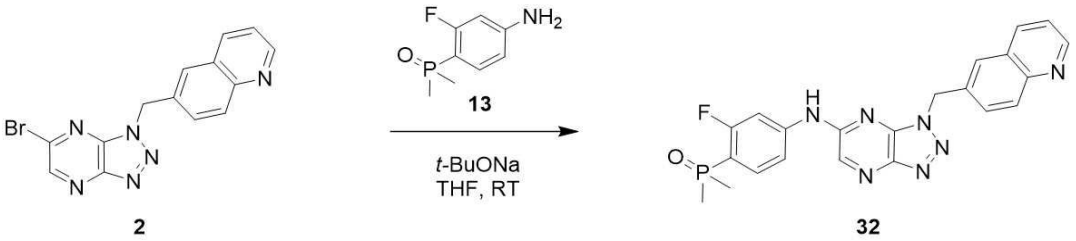


32

[0300]

[0301] 화합물 **32를** 반응식 21에 따라 제조하였다.

[0302] **[반응식 21]**



[0303]

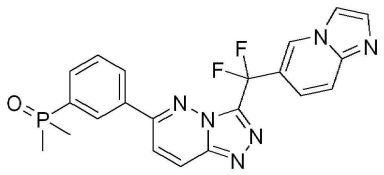
[0304] **방법 F**

[0305] **(2-플루오로-4-((1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)아미노)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (32).** 소듐 tert-부톡사이드 (124 mg, 1.3 mmol)를 주위 온도에서 무수 THF (6.1 mL) 중 (4-아미노-2-플루오로페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (125 mg, 0.7 mmol) 및 6-((6-브로모-1H-)[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-1-일)메틸)퀴놀린 (2) (207 mg, 0.6 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 생성된 암갈색 용액을 진공농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중 0-10% MeOH 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서 생성된 물질을 비등 EtOAc로부터 결정화하여 41 mg의 (2-플루오로-4-((1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)아미노)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (32)를 담황색 분말로서 수득하였다. 1,4-디옥산 중의 과량의 무수 4N HCl을 생성물의 MeOH 용액에 첨가하고 증발 건조시켜, 분석 샘플을 제조하였다. 잔류물을 MeOH에 재용해시키고, 디에틸에테르로 희석하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 분리하여 **32의** HCl 염을 회백색 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 448; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.85-8.83 (m, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 1.83 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H).

[0306]

[0307] **실시예 13**

[0308] (3-(3-(디플루오로(이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (**33**)

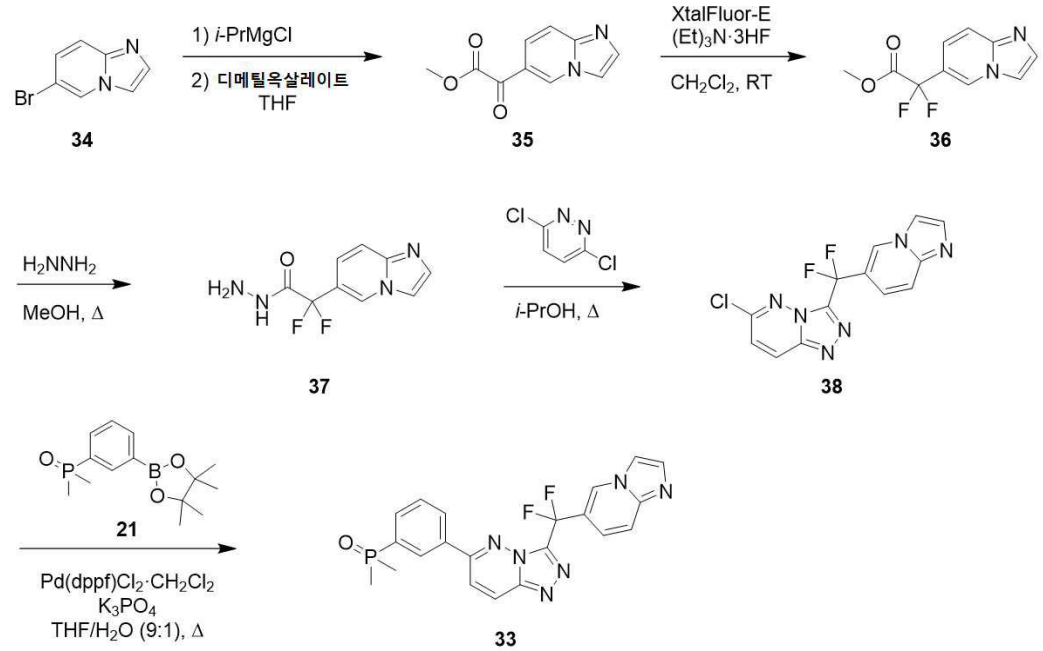


33

[0309]

[0310] 화합물 **33을 반응식** 22에 따라 제조하였다.

[0311] **[반응식 22]**



[0312]

[0313] **방법 G**

[0314] **메틸 2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-옥소아세테이트 (35).** THF (2.0 M; 8.5 mL, 17.0 mmol) 중의 이소프로필마그네슘 클로라이드 용액을, 무수 THF (77 mL) 중의 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘 (34) (3.03g, 15.4 mmol))의 투명한 황색 용액에 실온에서 N_2 하에 교반하면서 부가하였다. 생성된 불투명 흑색 현탁액을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 무수 THF (16 mL) 중의 건조 디메틸 옥살 레이트 (3.64 g, 30.8 mmol) 용액을 실온에서 반응 혼합물에 한번에 가하였다. 20 분 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 (1.8g. 34.0mmol)을 함유하는 satd. aq. NaCl 200 mL 에 붓고, EtOAc로 추출했다. 합한 EtOAc 추출물을 satd. aq. $NaHCO_3$, satd. aq. NaCl 로 세척하고, 건조하고 ($CaSO_4$), 여과 및 진공 농축하였다. 생성된 잔류물을 CH_2Cl_2 중 0-5 % 메탄올의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 595 mg의 메틸 2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-옥소아세테이트 (35)를 황색 고체로서 제공 하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 205; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57-9.56 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 183.6, 163.3, 145.3, 136.0, 135.7, 122.4, 119.0, 117.7, 116.1, 53.7.

[0315] **메틸 2,2-디플루오로-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일) 아세테이트 (36).** 트리에틸아민 트리히드로플루오라이드 (0.95mL, 5.8mmol)를 N_2하에 실온에서 무수 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 메틸 2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-옥소아세테이트 (35) (430mg, 1.9 mmol) 및 XtalFluor-E (1.3 g, 5.8 mmol) 의 교반 현탁액에 가하였다. 18 시간 후 반응물은 투명한 갈색 용액으로 보여졌다. 반응 혼합물을 100 mL의 satd. aq. $NaHCO_3$ 로 서서히 부음으로써 조심스럽게 급냉시시키고, 그런 다음 추가적인 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 $CaSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 430 mg 메틸 2,2-디플루오로-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (36)를 담황색

결정성 고체로서 수득하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 227.

[0316] **2,2-디플루오로-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세토히드라지드 (37).** MeOH (125mL) 중의 메틸 2,2-디플루오로-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (36) (791 mg, 3.5 mmol)의 용액에 무수 히드라진 (1.1 mL, 35.0 mmol) 을 가하고, 생성된 용액을 18 시간 동안 환류가열 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중의 1-10 % MeOH(2% concd. NH_4OH 함유)의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여, 2,2-디플루오로-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세토히드라지드 (37) 243 mg을 황색 고체로 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 227.

[0317] **6-클로로-3-(디플루오로(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (38).** 2-프로판올 (82 mL) 중의 2,2-디플루오로-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세토히드라지드 (37) (185mg, 0.8 mmol) 및 3,6-디클로로피리다진 (2.4g, 16.3 mmol)의 혼합물을 N_2 하에서 10 일 동안 교반하면서 환류가열하고, 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중 0-10% MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 203 mg의 6-클로로-3-(디플루오로(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (38)을 황색의 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 321.

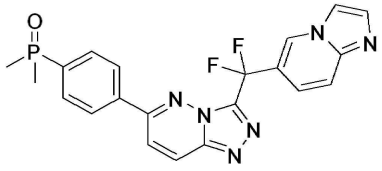
[0318]

[0319] **(3-(3-(디플루오로(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (33).** 10 mL의 THF/H_2O (9:1) 중의 6-클로로-3-(디플루오로(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (38) (133 mg, 0.4mmol), 디메틸(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (21) (123mg, 0.4mmol), 트리포타슘 포스페이트 (435 mg, 2.1 mmol), 및 디클로로메탄 (72 mg, 0.1 mmol)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) 복합체의 혼합물을 탈기하고, 그런 다음 N_2 하에서 1.5 시간 동안 교반하면서 환류가열 하였다. 냉각된 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 CH_2Cl_2 중 2-5% MeOH의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 물질을 EtOAc/헵탄으로부터 결정화하여 (3-(3-(디플루오로(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (33) 15.2 mg을 미세한 백색 분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 439; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 2H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.47 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0320]

[0321] **실시예 14**

[0322] (4-(3-(다이플루오로(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (39)



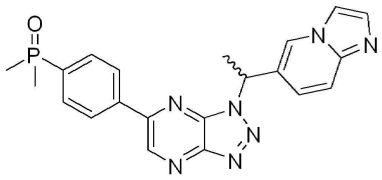
39

[0323]

[0324] 디메틸(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (21)를 디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (3)로 치환함으로써 실시예 13의 방법 G와 유사한 방법에 의해, 화합물 39를 6-클로로-3-(디플루오로(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (38)으로부터 제조하여, 화합물 39을 연분홍색 분말로 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 439; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.70 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 8.02-7.87 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 1.71 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0325] **실시예 15**

[0326] (4-(1-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)에틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (40)



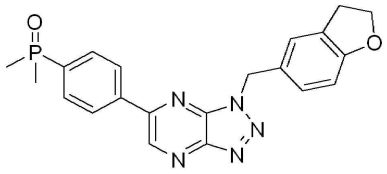
40

[0327]

[0328] 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메탄아민 (16)을 1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)에탄-1-아민 (CAS# 1270475-03-0)으로 대체함으로써, 실시예 6에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 40을 제조하여, (4-(1-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)에틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (40)을 황갈색 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 418; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.24 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.25-8.15 (중첩 m, 2H), 8.00-7.90 (중첩 m, 2H), 7.70-7.55 (중첩 m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 6.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 13.0 Hz, 6H)..

[0329] **실시예 16**

[0330] (4-(1-((2,3-디히드로벤조퓨란-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드 (41)



41

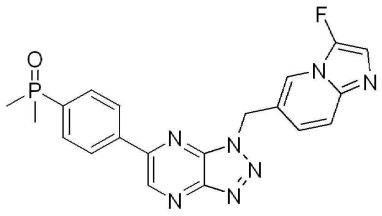
[0331]

[0332] 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메탄아민 (16) (CAS# 132213-03-7)을 (2,3-디히드로벤조푸란-5-일)메탄아민 (CAS # 55745-74-9)로 대체하여 실시예 6에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 41을 제조하여, (4-(1-((2,3-디히드로벤조푸란-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸-포스핀 옥사이드 (41)을 담갈색 분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 406; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.49 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0333]

[0334] **실시예 17**

[0335] (4-(1-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (42)

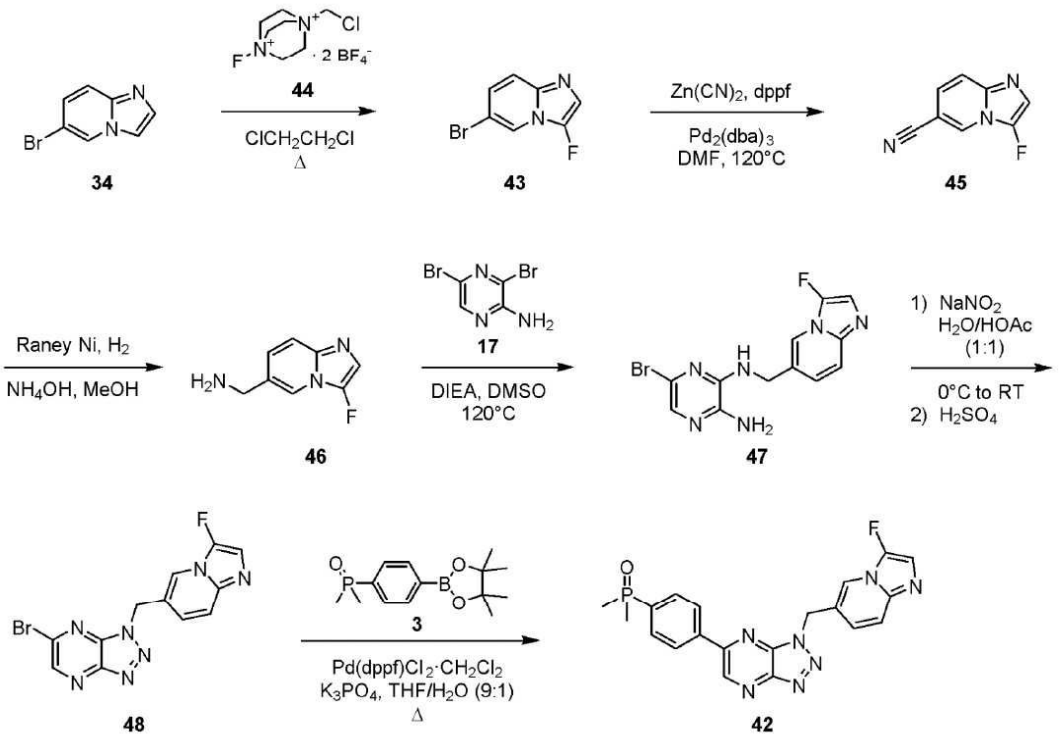


42

[0336]

[0337] 화합물 42를 반응식 23에 따라 제조하였다.

[0338] [반응식 23]



[0339]

[0340] **6-브로모-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘 (43).** 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아-비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (44) (4.2g, 11.8mmol)를 무수 1,2-디클로로에탄 (29.5mL) 중의 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘 (34) (581mg, 2.95mmol)의 용액에 실온에서 교반하면서 첨가 하였다. 생성된 현탁액을 5 일 동안 환류가열하고 실온으로 냉각하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-10% EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 360 mg의 6-브로모-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘 (43)을 담황색 고체로서 수득 하였다. 분석 샘플을 헵탄에서 재결정하여 회백색 분말을 제공하였다. MS (*m/z*) MH^+ = 215; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.68 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 9.7, 1.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 142.3 (d, *J* = 270.4 Hz), 136.2 (d, *J* = 5.1 Hz), 127.4 (d, *J* = 2.0 Hz), 122.5, 119.2, 112.5 (d, *J* = 6.0 Hz), 107.2.

[0341] **3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-카보니트릴 (45).** 시안화아연 (1.61g, 13.7mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센) (162mg, 0.29mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (134mg, 0.15mmol)을, 무수 DMF 중의 6-브로모-3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘 (2.88 g, 13.4 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 10 회 배기(용매가 끓을 때까지)/N_2 블랭킷 사이클에 의해 탈기한 다음, 120 ℃에서 4 일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 하고, 진공에서 농축하고 EtOAc로 여러 번 분쇄하였다. EtOAc 불용성 생성물을 여과에 의해 분리하고 건조하여 3.7 g의 3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-카보니트릴 (45)을 갈색 분말로서 제공하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 162; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.26 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 142.9 (d, *J* = 273.9 Hz), 136.9 (d, *J* = 4.5 Hz), 130.7, 124.5 (d, *J* = 2.2 Hz), 118.7, 117.7, 113.3 (d, *J* = 6.6 Hz), 98.3.

[0342] **(3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메탄아민 (46).** 3-플루오로이미다조[1,2-a]-피리딘-6-카보니트릴 (45) (3.7g, 23.2mmol)을, MeOH(200 mL) 중의 concd. aq. NH_4OH (5.0 mL) 용액에 첨가하였다. 활성 Raney Ni 2800 (H_2O에 새로 진탕된 슬러리 6mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 H_2 하 (1atm)에 놓고 7 일 동안 빠르게 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite 545를 통해 진공여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중의 1-10 %

MeOH(2% concd. aq. NH_4OH 함유)의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여, (3- 플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메탄아민 (46) 484mg을 갈색 고체로 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 166; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.14 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 1.96 (br s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 142.3 (d, *J* = 270.4 Hz), 136.2 (d, *J* = 5.1 Hz), 127.4 (d, *J* = 2.0 Hz), 122.5, 119.2, 112.5 (d, *J* = 6.0 Hz), 107.2 .

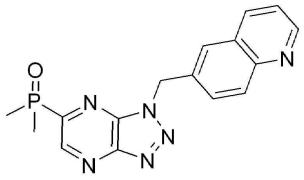
[0343] **6-브로모-N^2-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)피라진-2,3-디아민(47).** 무수 DMSO (14.0 mL) 중의 (3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메탄아민 (46) (468mg, 2.8mmol), 3,5-디브로모피라진-2-아민(17) (2.2g, 8.5 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.5 mL, 14.4 mmol)을 N_2 하에서 4 일 동안 120 ℃에서 가열하였다. 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 satd. aq. NaCl 로 세척 하고, 건조하고($CaSO_4$), 여과 및 진공농축하였다. 생성된 잔류물을 CH_2Cl_2 중의 1-10 % MeOH(2% concd. aq. NH_4OH 함유)의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토 그래피로 정제하여, 549mg의 6-브로모-N^2-((3-플루오로이미다조-[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)피라진-2,3-디아민 (47)을 황-갈색 고체로서 제공하였다. 분석 샘플을 비등 EtOAc에서 재결정하여 **47**을 회백색 분말을 제공하였다 분석 샘플을 비등 EtOAc로부터 재결정하여 제조하여 회백색 분말로서 **47**을 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 337; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.29 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 9.4, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 144.1, 143.7, 143.1, 140.5, 137.3, 137.2, 128.6, 125.8, 124.4, 122.1, 120.2, 117.9, 111.7, 111.6, 42.

[0344] **6-브로모-1-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]-피라진(48).** 물 (1.0 mL) 중의 아질산나트륨 (80 mg, 1.2 mmol)의 차가운 용액을 아세트산/H_2O (1:1) 10mL 중의 6-브로모-N^2-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일))메틸)피라진-2,3-디아민 (47) (196mg, 0.6mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 빠르게 가하였다. 30 분 후, 그 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30 분 동안 교반하고, 농축 H_2SO_4 (3 방울) 처리하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 냉각시키고, 20% aq. NaOH로 약 pH 10으로 조정한 다음, EtOAc로 추출했다. 유기 추출물을 건조하고($CaSO_4$), 여과, 및 진공농축하여 142 mg의 6-브로모-1-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]-피라진(48)을 황색 오일로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 348.

[0345] **(4-(1-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸 포스핀 옥사이드 (42).** H_2O/THF (9:1) 10 mL 중의 6-브로모-1-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진(48) (60mg, 0.2mmol), 디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (3) (52mg, 0.2mmol), 트리포타슘 포스페이트 (181 mg, 0.9 mmol), 및 CH_2Cl_2(28 mg, 0.03 mmol)과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐 (II) 복합체의 혼합물을 탈기시킨 다음 N_2 하에서 30 분 동안 환류가열 하였다. 그 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하고, CH_2Cl_2 중 0-10 % MeOH로 용리하는 실리카겔상에서 크로마토그래피하여 41 mg의 황색 오일을 제공하였다. 이 물질을 MeOH/EtOAc/헵탄의 혼합물로부터 결정화하여 34 mg의 (4-(1-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)-디메틸포스핀 옥사이드(42)를 회백색 분말로서 수득하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 422; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 1.73 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0346] **실시예 18**

[0347] 다이메틸(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)포스핀 옥사이드 (49)



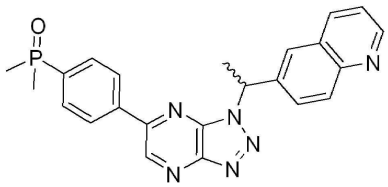
49

[0348]

[0349] 4-브로모-3-플루오로아닐린 (13)을 6-((6-브로모-1H-[1,2,3]트리아졸로) [4,5-b]피라진-1-일)메틸)퀴놀린 (2)로 대체함으로써, 실시예 5의 제 1 단계에서 기재된 것과 유사한 방법에 의해 화합물 49를 제조하여, 화합물 49를 회백색 분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 339; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 1.84 (d, *J* = 13.9 Hz, 6H).

[0350] **실시예 19**

[0351] 디메틸(4-(1-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)포스핀 옥사이드 (50)



50

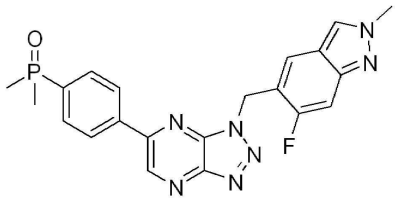
[0352]

[0353] 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메탄아민 (16)을 1-(퀴놀린-6-일)에탄-1-아민(CAS# 151506-20-6)으로 치환하여 실시예 6에서 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 50을 제조하여, 디메틸(4-(1-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)포스핀 옥사이드 (50)을 베이지색 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 429; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.22 (s, 1H), 8.92 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, 8.5, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.00-7.88 (m, 4H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.58 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.81 (d, *J* = 13.0 Hz, 6H).

[0354]

[0355] **실시예 20**

[0356] (4-(1-((6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (51)

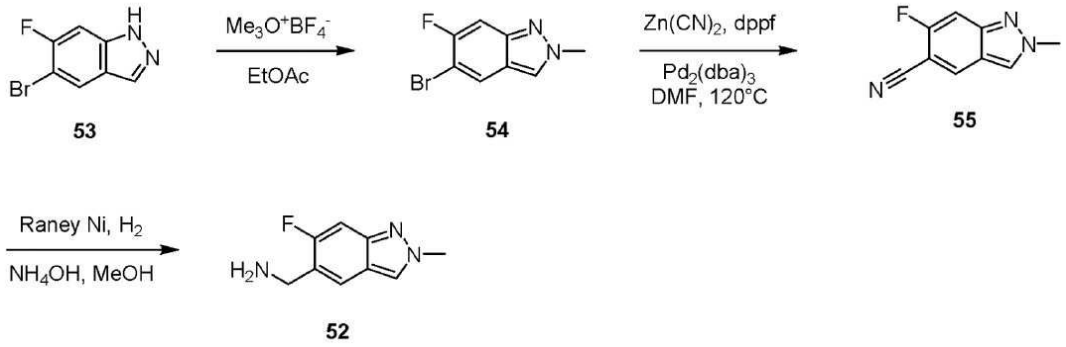


51

[0357]

[0358] 필요한 출발물질 (6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메탄아민 (52)의 합성을 하기 반응식 24에 나타내었다.

[0359] [반응식 24]



[0360]

[0361] **5-브로모-6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸 (54).** 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (1.0g, 6.5mmol)를, 실온에서 EtOAc (54.0mL) 중 5-브로모-6-플루오로-1H-인다졸 (1.2g, 5.4mmol)의 투명한 갈색 용액에 N_2 하에서 교반하면서 가하였다. 30 분 후 현탁액으로 나타나는 그 반응물을 18 시간 동안 계속 반응시켰다. 이어서, 그 반응 혼합물을 5% aq. $NaHSO_3$ 및 추가 EtOAc 간에 분배시켰다. 유기 추출물을 sat. aq. NaCl로 세척하고, 건조하고 ($CaSO_4$), 여과하고, 헥산 중 0-100 % EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔상 크로마토그래피하여 742 mg의 5-브로모-6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸 (54)을 주황색 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 229.

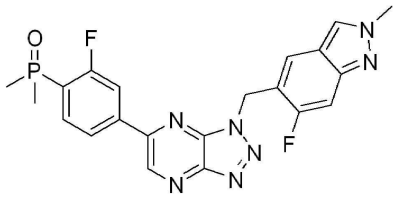
[0362] **6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-카보니트릴 (55).** 시안화아연 (384mg, 3.3mmol), 1,1'-페로센디일-비스(디페닐포스핀) (37mg, 0.07mmol) 및 트리스 (디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (30mg, 0.03mmol)을 무수 DMF (10.8 mL) 중의 5-브로모-6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸 (54) (745 mg, 3.3 mmol) 교반 용액에 부가하였다. 그 반응 혼합물을 10 회 배기 (용매가 끓을 때까지)/N_2 퍼징 사이클을 통해 탈기하고, 이어서 N_2 하에서 교반하면서 120 ℃에서 가열하였다. 2 일 후, 추가 시안화아연 (192mg, 1.6mmol)을 첨가하고 그 반응물을 120 ℃에서 4 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 증발 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중 20-100 % EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 701 mg의 6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-카보니트릴 (55)을 담갈색 고체로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 176.

[0363] **(6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메탄아민 (52).** Raney Ni 2800 (물에 새롭게 진탕된 슬러리 6mL)을, Concd. aq. NH_4OH (30mL) 및 MeOH (130mL) 중의 6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-카보니트릴 (55) (701mg, 3.3mmol) 용액에 실온에서 N_2하에 교반하면서, 부가하였다. 이어서 반응 혼합물을 대기압에서 H_2로 살포하고, 실온에서 30 분 동안 교반하고, Celite 545의 패드를 통해 여과하였다. 투명한 무색 여액을 진공에서 농축하고 잔류물을, CH_2Cl_2 중의 1-10 % MeOH의 구배 (2% concd. aq. NH_4OH 함유)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여, 회백색의 고체로서 (6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메탄아민 (52) 340mg을 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ = 180; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.32 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.83 (br s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 160.3 (d, *J* = 241.6 Hz), 147.4 (d, *J* = 13.5 Hz), 127.8 (d, *J* = 20.7 Hz), 125.2, 119.9 (d, *J* = 7.1 Hz), 119.2, 100.1 (d, *J* = 24.2 Hz), 40.6, 40.4.

[0364] **(4-(1-((6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (51).** 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메탄아민 (16)을 (6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메탄아민 (52)으로 대체함으로써 실시예 6에 기재된 방법과 유사한 방법으로 화합물 51을 제조하여, (4-(1-((6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (51)을 회백색 고체로서 제공하였다 : MS (*m/z*) MH^+ = 436; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.4, 2.1Hz, 2H), 8.03-7.97 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 13.4 Hz, 6H).

[0365] **실시예 21**

[0366] (4-(1-((6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (56)



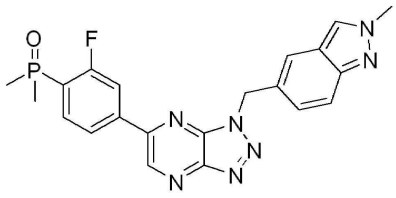
[0367] **56**

[0368] 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메탄아민 (16)을 (6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메탄아민 (52)로, 그리고 디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (3)을 (2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드로 대체함으로써 실시예 6에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 56을 제조하여, (2-플루오로-4-(1-((6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5)-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)-디메틸포스핀 옥사이드 (56)을 담갈색 분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ 454; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H).

[0369]

[0370] **실시예 22**

[0371] (2-플루오로-4-(1-((2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (57)



[0372] **57**

[0373] 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메탄아민 (16)을 (2-메틸-2-인다졸-5-일)메탄아민으로, 그리고 디메틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)포스핀 옥사이드 (3)을 (2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (4)로 대체함으로써 실시예 6에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 5를 제조하여, (2-플루오로-4-(1-((2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1, 2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드 (57)을 황색 분말로서 제공하였다: MS (*m/z*) MH^+ 436; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.26 (ddd, *J* = 1.3, 4.1, 11.3 Hz, 1H), 8.05-7.93 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.65, 8.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 13.7 Hz, 6H).

[0374] **생화학적 분석**

[0375] **시약 :**

[0376] 반응 버퍼 : 20mM Hepes (pH 7.5), 10mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 0.02 %, Brij35, 0.02mg/mL BSA, 0.1mM Na_3VO_4, 2mM DTT 및 1 % DMSO.

[0377] 필요한 보조인자는 각 키나제 반응에 개별적으로 추가되었다.

[0378] **화합물 처리 :**

[0379] 시험 화합물을 100% DMSO에 특정 농도로 용해하였다. 계열희석을 DMSO에서 Integra Viaflo Assist에 의해 수

행하였다.

[0380] **반응 절차 :**

[0381] 1. 새로 제조된 반응 버퍼 중에 기질을 준비한다.

[0382] 2. 상기 기질 용액에 필요한 보조 인자를 가한다.

[0383] 3. 키나아제를 상기 기질 용액에 넣고 부드럽게 혼합한다.

[0384] 4. Acoustic technology (Echo550, 나노리터 범위)에 의해 100% DMSO 중의 화합물을 키나제 반응 혼합물로 전달하고 실온에서 20분 동안 인큐베이션 한다.

[0385] 5. ^{33}P-ATP (비활성(specific activity) 10 μCi/μL)를 반응 혼합물에 전달하여 반응을 시작한다.

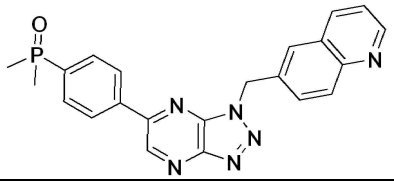
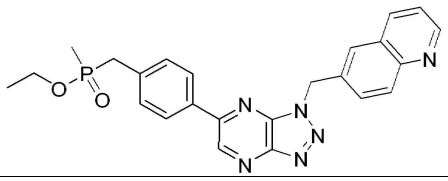
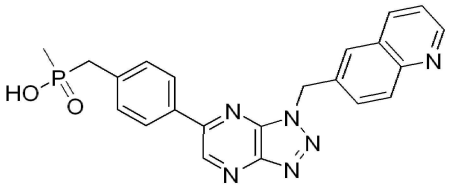
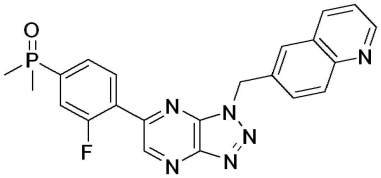
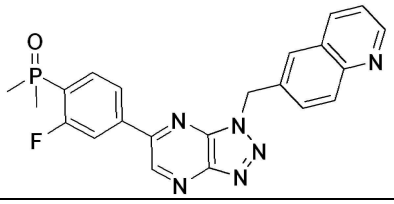
[0386] 6. 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션 한다.

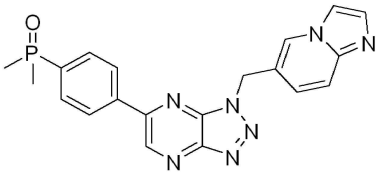
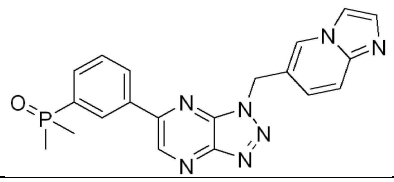
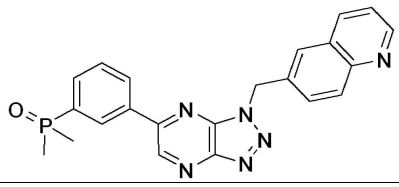
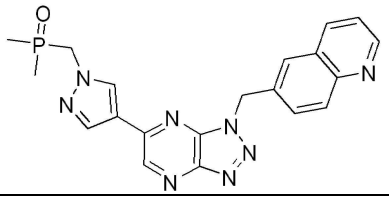
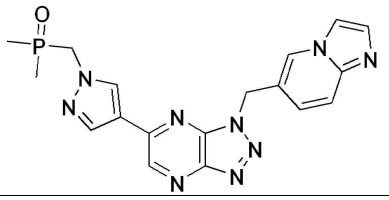
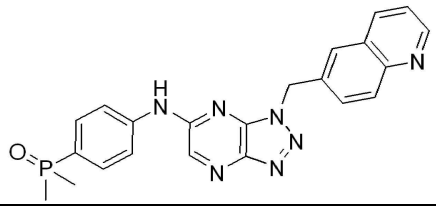
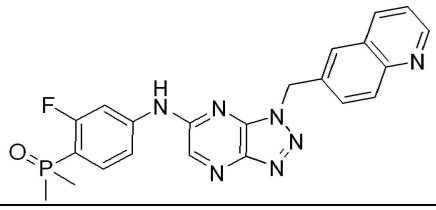
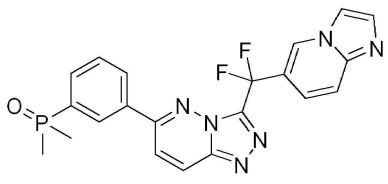
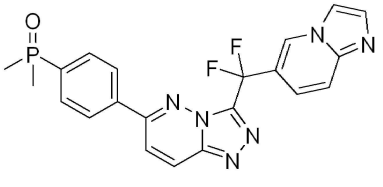
[0387] 7. 필터-결합 방식으로 방사능을 검출한다.

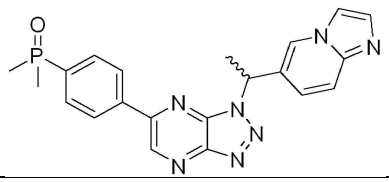
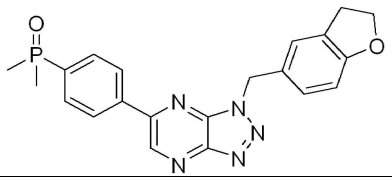
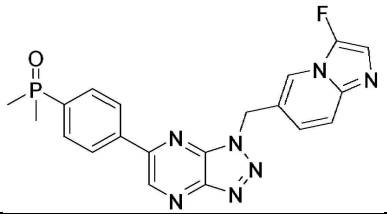
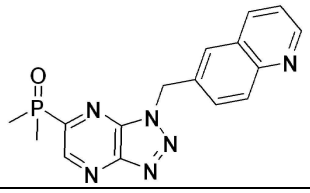
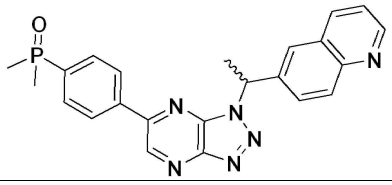
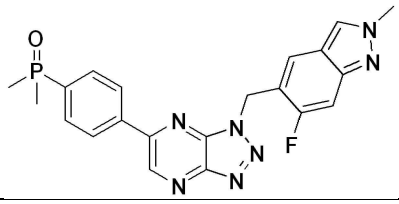
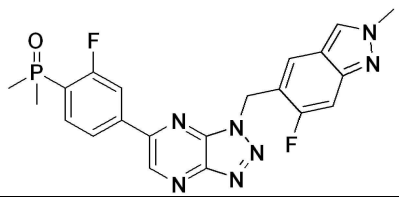
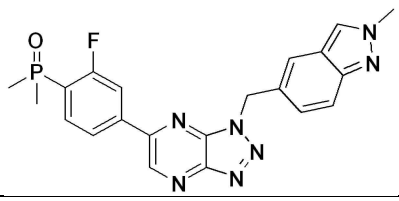
[0388] 8. 키나제 활성 데이터를 비히클 (DMSO) 반응과 비교하여 테스트 샘플에서 남아있는 키나제 활성 백분율로 나타내었다. IC_{50} 값과 곡선 피트(fits)를 Prism (GraphPad Software)을 사용하여 얻었다.

표 1

[0389] 실시예 화합물의 생화학적 분석 결과

실시예	화합물	방법[a]	구조	화학명	IC_{50}[b]
1	1	A		디메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)-포스핀 옥사이드	++++
2	4	A		에틸 메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-벤질)포스피네이트	++++
3	5	A		메틸(4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-벤질)포스핀산	++++
4	7	A		(3-플루오로-4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	+++
5	10	B		(2-플루오로-4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)페닐)디메틸-포스핀 옥사이드	++++

6	15	C		(4-(1-(이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	++++
7	20	C		(3-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)-디메틸포스핀 옥사이드	+++
8	24	A		다이메틸(3-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)포스핀 옥사이드	+++
9	25	D		디메틸((4-(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)포스핀 옥사이드	++
10	29	D		((4-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)디메틸포스핀 옥사이드	++
11	30	E		디메틸(4-((1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트아졸로[4,5-b]피라진-6-일)아미노)페닐)포스핀 옥사이드	++++
12	32	F		(2-플루오로-4-((1-(퀴놀린-6-일메틸)-1*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피라진-6-일)아미노)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	++++
13	33	G		(3-(3-(디플루오로(이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	++
14	39	A		(4-(3-(다이플루오로(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	+

15	40	C		(4-(1-(1-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)에틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	++++
16	41	A		(4-(1-((2,3-디히드로벤조퓨란-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)다이메틸포스핀 옥사이드	+++
17	42	C		(4-(1-((3-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	++
18	49	B		다이메틸(1-(퀴놀린-6-일메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)포스핀 옥사이드	+
19	50	C		디메틸(4-(1-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)포스핀 옥사이드	++++
20	51	C		(4-(1-((6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	++++
21	56	C		(2-플루오로-4-(1-((6-플루오로-2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	++++
22	57	C		(2-플루오로-4-(1-((2-메틸-2H-인다졸-5-일)메틸)-1H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피라진-6-일)페닐)디메틸포스핀 옥사이드	++++

[0390] [a] 방법은 다음의 해당 실시예에 기재되어 있다: A (실시예 1), B (실시예 5), C (실시예 6), D (실시예 9), E (실시예 11), F (실시예 12), G (실시예 13) and H (실시예 20). [b] IC_{50} 범위는 다음과 같이 정의된다: < 10 nM = ++++; 11-20 nM = +++; 21-100 nM = ++; 1,000-6,000 nM = +.

[0391] 전술한 구체예 및 실시예는 단지 예시를 위해 제공되며 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다. 개시된 구체예에 대한 다양한 변경 및 수정은 본 개시에 기초하여 당업자에게 명백할 것이며, 이러한 변경 및 수정은 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 인용된 모든 문헌은 선행기술로서의 인정 없이,

그 전체가 본원에 참고로 포함된다.