



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0071612
 (43) 공개일자 2009년07월01일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/5025* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7008200
 (22) 출원일자 2007년10월18일
 심사청구일자 2009년04월22일
 (85) 번역문제출일자 2009년04월22일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/081841
 (87) 국제공개번호 WO 2008/051808
 국제공개일자 2008년05월02일
 (30) 우선권주장
 60/862,552 2006년10월23일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인
에스지엑스 파마슈티컬스, 인코포레이티드
 미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 로셀 스트리트 10505
 (72) 발명자
부노, 피에르-이브
 미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 로셀 스트리트 10505 에스지엑스 파마슈티컬스, 인코포레이티드 내
스미스, 크리스토퍼 로날드
 미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 로셀 스트리트 10505 에스지엑스 파마슈티컬스, 인코포레이티드 내
제퍼슨, 엘리자베스 앤
 미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 로셀 스트리트 10505 에스지엑스 파마슈티컬스, 인코포레이티드 내
 (74) 대리인
김영, 양영준

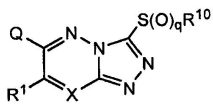
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 단백질 키나제 조절제로서의 바이시클릭 트리아졸

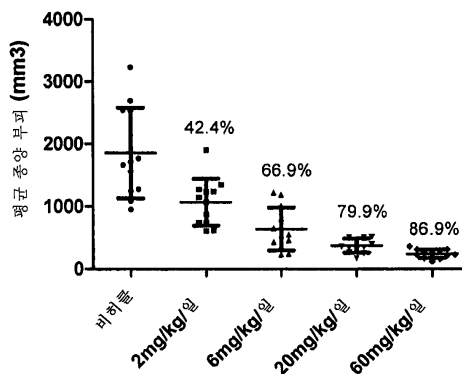
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 바이시클릭 트리아졸 단백질 키나제 조절제, 및 키나제 활성화에 의해 매개되는 질환의 치료용으로 이들 화합물을 사용하는 방법을 제공한다:

<화학식 I>



대표도 - 도5



(30) 우선권주장

60/870,309 2006년12월15일 미국(US)

60/913,766 2007년04월24일 미국(US)

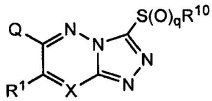
60/952,840 2007년07월30일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물:

<화학식 I>



상기 식에서,

Q는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이며, 여기서의 Q는 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고,

X는 N 또는 CR²이고,

q는 독립적으로 0 내지 2의 정수이고,

R¹ 및 R²는 각각 임의로 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³, -(CH₂)_jC(O)R³, -(CH₂)_jC(O)OR³, -(CH₂)_jNR⁴R⁵, -(CH₂)_jC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jOC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jNR⁶C(O)R³, -(CH₂)_jNR⁶C(O)OR³, -(CH₂)_jNR⁶C(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jS(O)_mR⁷, -(CH₂)_jNR⁶S(O)₂R⁷ 또는 -(CH₂)_jS(O)₂NR⁴R⁵이고, 여기서의 각각의 j는 독립적으로 0 내지 6의 정수이며, m은 독립적으로 0 내지 2의 정수이거나, 또는

R¹ 및 R²는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,

R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는

R³, R⁶ 및 R⁷는 상기한 바와 같고, R⁴와 R⁵는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,

R¹⁰은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, 여기서의 R¹⁰은 1개 내지 6개의 R²⁸로 임의로 독립적으로 치환되고,

R²²는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR²³, -(CH₂)_jC(O)R²³, -(CH₂)_jC(O)OR²³, -(CH₂)_jNR²⁴R²⁵,

$-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$,
 $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고, 여기서의 각각의 j 는 독립적으로 0 내지 6의
 정수이며, 각각의 m 은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고,

R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} 및 R^{27} 은 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시
 클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은
 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지
 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되
 거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는

R^{23} , R^{26} 및 R^{27} 은 상기한 바와 같고, R^{24} 와 R^{25} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로
 시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,

R^{28} 은 독립적으로 공유 결합, 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되
 거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지
 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환
 되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되
 거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$,
 $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$,
 $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이고, 여기서의 각각의 j 는 독립적으로 0 내지 6의
 정수이고, m 은 독립적으로 0 내지 2의 정수이며, 여기서의 R^{28} 은 1개 내지 3개의 R^{35} 로 임의로 독립적으로 치환
 되고,

R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} 및 R^{34} 는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시
 클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은
 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지
 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되
 거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는

R^{30} , R^{33} 및 R^{34} 는 상기한 바와 같고, R^{31} 과 R^{32} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로
 시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하며,

R^{35} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되
 지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로
 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아
 릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지
 않은 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$,
 $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$,
 $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이고, 여기서의 각각의 j 는 독립적으로 0 내지 6의
 정수이고, m 은 독립적으로 0 내지 2의 정수이며,

이때, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} 및 R^{35} 는 1개 내지
 3개의 기로 각각 임의로 독립적으로 치환되고, 상기 각각의 기는 수소, 할로젠, 히드록실, 아미노, 아미노모노
 알킬, 아미노디알킬, 시아노, 니트로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 옥소, 알킬, -O-알킬 및 -S-알킬로부
 터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Q가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고,

q가 독립적으로 0이고,

R¹ 및 R²가 각각 임의로 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³, -(CH₂)_jC(O)R³, -(CH₂)_jC(O)OR³, -(CH₂)_jNR⁴R⁵, -(CH₂)_jC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jOC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jNR⁶C(O)R³, -(CH₂)_jNR⁶C(O)OR³, -(CH₂)_jNR⁶C(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jS(O)_mR⁷, -(CH₂)_jNR⁶S(O)₂R⁷ 또는 -(CH₂)_jS(O)₂NR⁴R⁵이고,

R¹⁰이 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐이고,

R²²가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이

미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24,25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24,25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

R^{28} 이 독립적으로 공유 결합, 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31,32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이며,

R^{35} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아제티디닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31,32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 인 화합물.

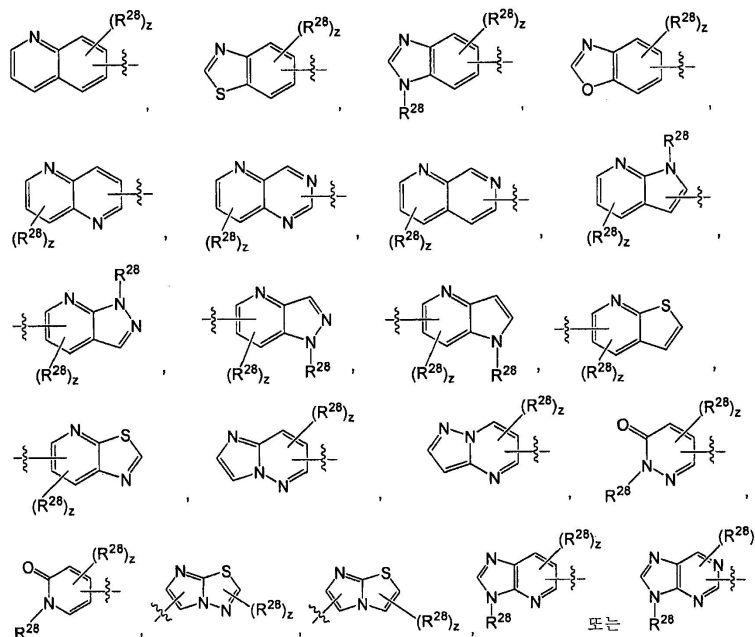
청구항 3

제2항에 있어서,

Q가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐이고,

R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 퍼플루오로알킬이고,

X가 CR²이고,



R¹⁰이 독립적으로 $(R^{28})_z$ 이고, 여기서의 z는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고,

R²²가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

R²⁸이 독립적으로 공유 결합, 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치

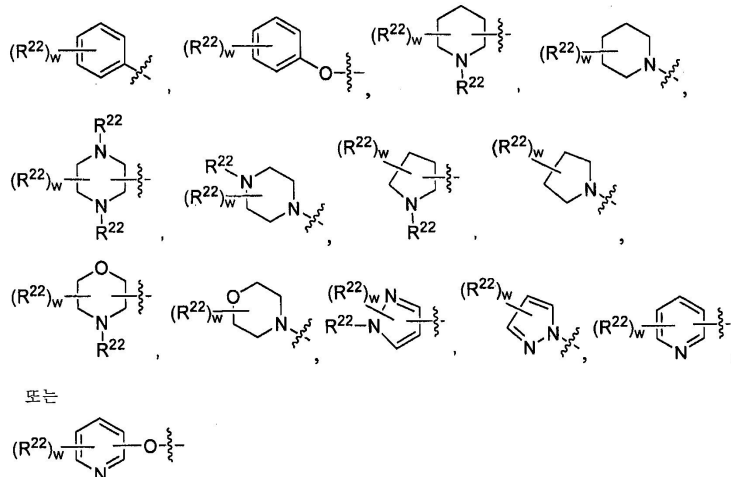
환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴녹살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐이며,

R³⁵가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³⁰, -(CH₂)_jC(O)R³⁰, -(CH₂)_jC(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³¹⁻³², -(CH₂)_jC(O)NR³¹⁻³², -(CH₂)_jOC(O)NR³¹⁻³², -(CH₂)_jNR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)NR³¹⁻³², -(CH₂)_jNR³³C(O)NR³¹⁻³², -(CH₂)_jS(O)_mR³⁴, -(CH₂)_jS(O)₂NR³¹⁻³² 또는 -(CH₂)_jNR³³S(O)₂R³⁴인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

Q가 독립적으로 수소, 클로로, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬 또는



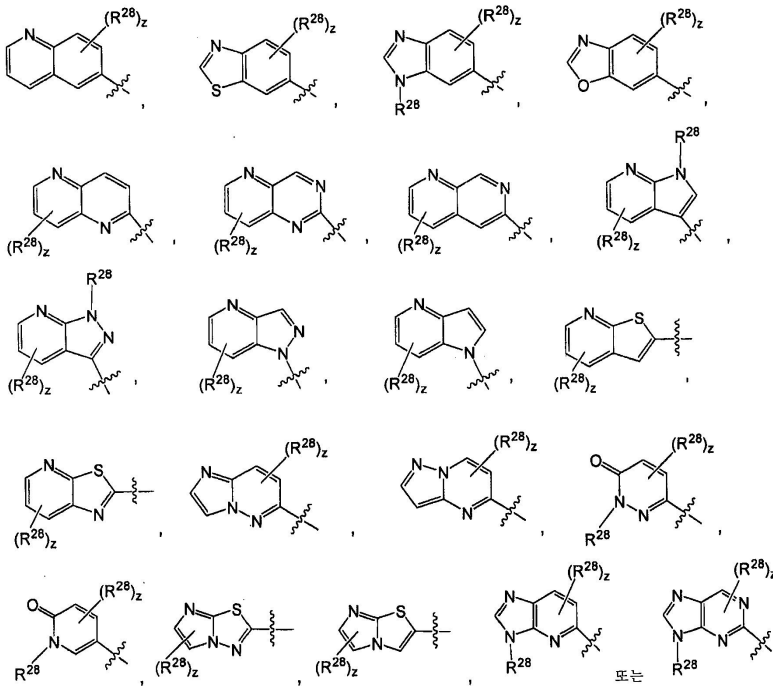
-N[(C₁-C₆)알킬]₂,

이고, 여기서의 각각의

알킬은 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고, 여기서의 w는 독립적으로 0 내지 3의 정수이거나, 또는 여기서의 2개의 R²²는 -O(CH₂CH₂)O-의 시클릭 구조를 임의로 형성하고,

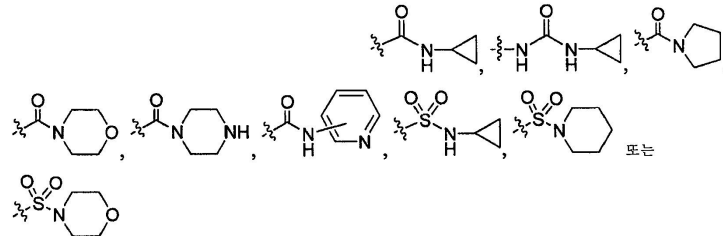
R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 수소이고,

R¹⁰이 독립적으로



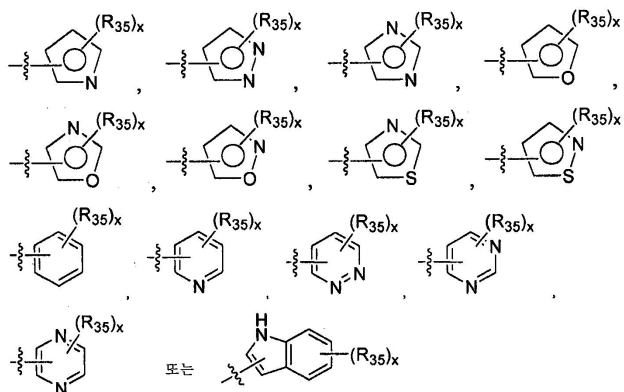
이고,

R²²가 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOH, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂CH₃, -(CH₂)_jSO₂NH₂, -(CH₂)_jSO₂NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂N((C₁-C₆)알킬)₂,



-(CH₂)_jSO₂NH(C₁-C₆)알킬(OH), 페닐,

이고,



R²⁸이 독립적으로 내지 6의 정수이며,

이고, 여기서의 x는 독립적으로 0

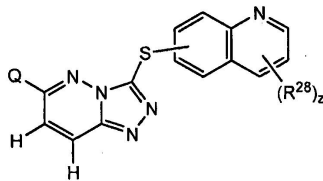
R³⁵가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, 시클로(C₃-C₁₀)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jOC(O)NH₂, -(CH₂)_jOC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬,

$-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jNHC(O)O(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)O(C_1-C_6)알킬$,
 $-(CH_2)_jNHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jNHC(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)NH(C_1-C_6)알킬$,
 $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jS(O)_m(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$,
 $-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알$
 $-(CH_2)_j\langle \text{NH} \rangle$, $-(CH_2)_j\langle \text{N}(C_1-C_6)알킬 \rangle$, $-(CH_2)_j\langle \text{N}(C_1-C_6)알킬-O-(C_1-C_6)알킬 \rangle$,
 $-(CH_2)_j\langle \text{NC}(O)(C_1-C_6)알킬 \rangle$, $-(CH_2)_j\langle \text{NC}(O)_2(C_1-C_6)알킬 \rangle$ 또는 $-(CH_2)_j\langle \text{NS}(O)_2(C_1-C_6)알킬 \rangle$
 $킬)S(O)_2(C_1-C_6)알킬$, 인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 화합물:

<화학식 II>



상기 식에서,

Q는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고,

R²²는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24,25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24,25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

R²⁸은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이며,

R³⁵은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아제티디닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이다.

청구항 6

제5항에 있어서,

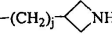
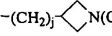
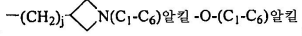
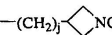
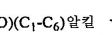
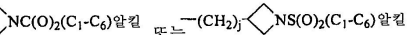
Q가 독립적으로 수소, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나

치환되지 않은 피롤리딘, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피롤린, 치환되거나 치환되지 않은 푸롤, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸린, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸린, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸린, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸린, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐이고,

R²²가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR²³, -(CH₂)_jC(O)R²³, -(CH₂)_jC(O)OR²³, -(CH₂)_jNR^{24, 25}, -(CH₂)_jC(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)R²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)OR²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jS(O)_mR²⁷, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{24, 25} 또는 -(CH₂)_jNR²⁶S(O)₂R²⁷이고,

R²⁸이 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤린, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸린, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸린, 치환되거나 치환되지 않은 푸롤, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸린, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸린, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸린, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸린, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸린, 치환되거나 치환되지 않은 인돌린, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸린, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸린, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸린, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐이며,

R³⁵가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³⁰, -(CH₂)_jC(O)R³⁰, -(CH₂)_jC(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR^{31, 32}, -(CH₂)_jC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jNR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jS(O)_mR³⁴,

-(CH₂)_j  NH, -(CH₂)_j  N(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j  N(C₁-C₆)알킬-O-(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j  N(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j  N(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j  NS(O)₂(C₁-C₆)알킬 인

화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

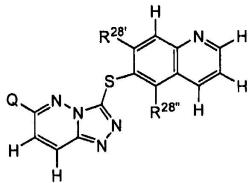
Q가 독립적으로 수소, 클로로, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬 또는

$-(CH_2)_jNHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jNHC(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)NH(C_1-C_6)알킬$,
 $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jS(O)_m(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$,
 $-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)S(O)_2(C_1-C_6)알킬$,
 $-(CH_2)_j\langle \text{Ring} \rangle NH$, $-(CH_2)_j\langle \text{Ring} \rangle N(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_j\langle \text{Ring} \rangle N(C_1-C_6)알킬-O-(C_1-C_6)알킬$,
 $-(CH_2)_j\langle \text{Ring} \rangle NC(O)(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_j\langle \text{Ring} \rangle NC(O)_2(C_1-C_6)알킬$ 또는 $-(CH_2)_j\langle \text{Ring} \rangle NS(O)_2(C_1-C_6)알킬$ 인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화학식 III을 갖는 화합물:

<화학식 III>



상기 식에서,

Q는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고,

R^{22} 는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

R^{28} 및 $R^{28'}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환

되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 아미노, 아미노모노알킬 또는 아미노디알킬이고, 여기서의 R^{28'} 및 R^{28"}는 각각 1개 내지 3개의 R³⁵로 임의로 독립적으로 치환되며,

R³⁵는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아제티디닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31,32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이다.

청구항 9

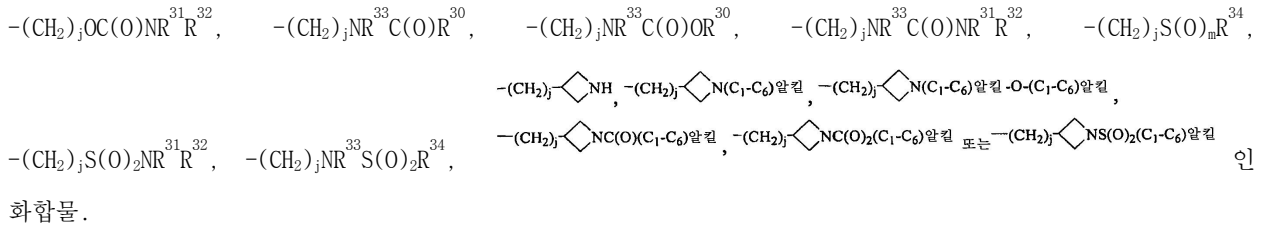
제8항에 있어서,

Q가 독립적으로 수소, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐이고,

R²²가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24,25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24,25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

R^{28'} 및 R^{28"}가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 퍼플루오로알킬이며,

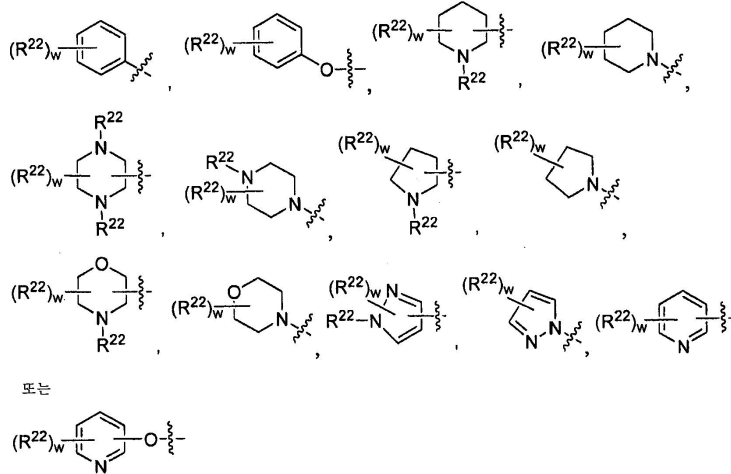
R³⁵가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$,



청구항 10

제9항에 있어서,

Q가 독립적으로 수소, 클로로, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬 또는

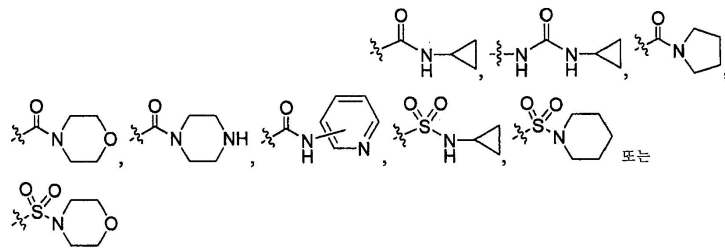


-N[(C₁-C₆)알킬]₂,

이고, 여기서의 각각의

알킬은 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고, 여기서의 w는 독립적으로 0 내지 3의 정수이거나, 또는 여기서의 2개의 R²²는 -O(CH₂CH₂)O-의 시클릭 구조를 임의로 형성하고,







R²²가 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOH, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂CH₃, -(CH₂)_jSO₂NH₂, -(CH₂)_jSO₂NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂N((C₁-C₆)알킬)₂,



이고,

R²⁸ 및 R^{28'}가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 알킬 또는 퍼플루오로알킬이며,

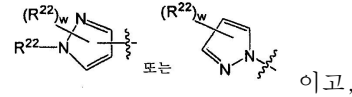
R³⁵가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, 시클로(C₃-C₁₀)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jOC(O)NH₂, -(CH₂)_jOC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)NH₂, -(CH₂)_jNHC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)NH(C₁-

(C_6) 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jS(O)_m(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$,
 $-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알$
 $-(CH_2)_j$ -, $-(CH_2)_j$ -, $-(CH_2)_j$ -,
 $(C_1-C_6)알킬)S(O)_2(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_j$ -, $-(CH_2)_j$ - 또는 $-(CH_2)_j$ - 인 화합물.

청구항 11







제10항에 있어서,

Q가 독립적으로 $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)알킬$ 또는 $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$,



$R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이며,

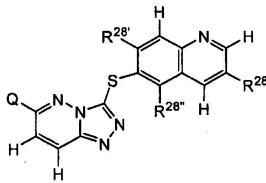
R^{35} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬, 트리플루오로메틸,

$-(CH_2)_j$ -, $-(CH_2)_j$ -,
 $-(CH_2)_j$ -, $-(CH_2)_j$ -,
 $-(CH_2)_j$ - 또는 $-(CH_2)_j$ - 인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV를 갖는 화합물:

<화학식 IV>



상기 식에서,

Q는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고,

R^{22} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치

환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(\text{CH}_2)_j\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{OR}^{23}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C(O)R}^{23}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C(O)OR}^{23}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{24,25}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C(O)NR}^{24,25}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{OC(O)NR}^{24,25}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{26}\text{C(O)R}^{23}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{26}\text{C(O)OR}^{23}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{26}\text{C(O)NR}^{24,25}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{S(O)}_m\text{R}^{27}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{S(O)}_2\text{NR}^{24,25}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{26}\text{S(O)}_2\text{R}^{27}$ 이고,

R^{28} 은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(\text{CH}_2)_j\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{OR}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C(O)R}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C(O)OR}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{31,32}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C(O)NR}^{31,32}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{OC(O)NR}^{31,32}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{33}\text{C(O)R}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{33}\text{C(O)OR}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{33}\text{C(O)NR}^{31,32}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{S(O)}_m\text{R}^{34}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{S(O)}_2\text{NR}^{31,32}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{33}\text{S(O)}_2\text{R}^{34}$ 이고,

$\text{R}^{28'}$ 및 $\text{R}^{28''}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 또는 퍼플루오로알킬이고, 여기서의 R^{28} , $\text{R}^{28'}$ 및 $\text{R}^{28''}$ 는 각각 1개 내지 3개의 R^{35} 로 임의로 독립적으로 치환되며,

R^{35} 는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아제티디닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치

환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이다.

청구항 13

제12항에 있어서,

Q가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐이고,

R²²가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

R²⁸이 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐이고,

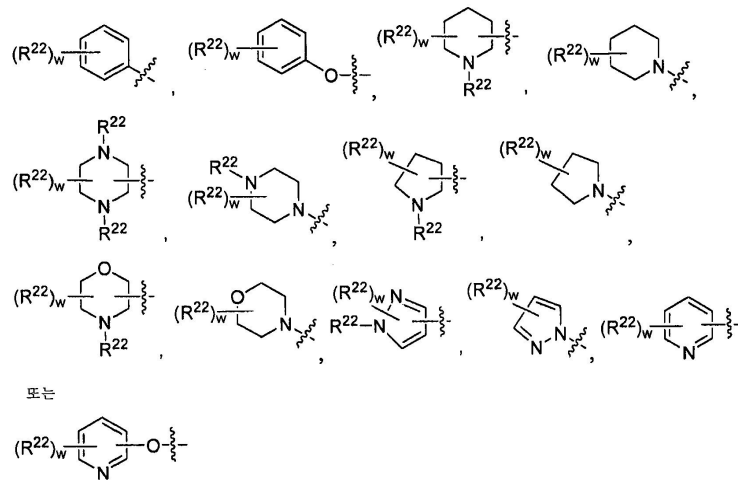
R^{28'} 및 R^{28''}가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 퍼플루오로알킬이며,

R³⁵가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_j\text{---}\langle\text{NH}\rangle$, $-(CH_2)_j\text{---}\langle\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}\rangle$, $-(CH_2)_j\text{---}\langle\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}\rangle$, $-(CH_2)_j\text{---}\langle\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{31}R^{32}\rangle$, $-(CH_2)_j\text{---}\langle\text{NR}^{33}\text{S}(\text{O})_2R^{34}\rangle$, $-(CH_2)_j\text{---}\langle\text{NC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}\rangle$, $-(CH_2)_j\text{---}\langle\text{NC}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}\rangle$ 또는 $-(CH_2)_j\text{---}\langle\text{NS}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}\rangle$ 인 화합물.

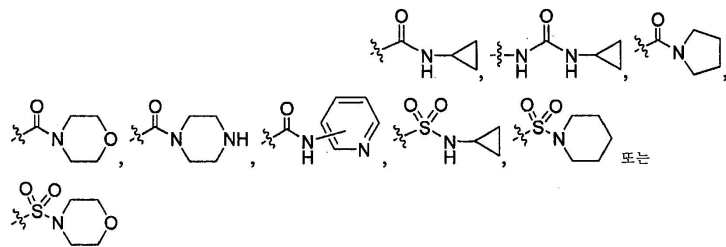
청구항 14

제13항에 있어서,

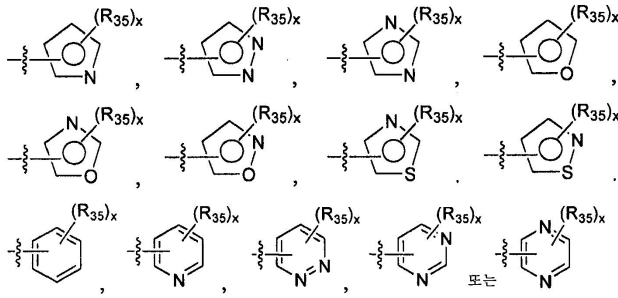
Q가 독립적으로 수소, 클로로, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, $-NH_2$, $-NH(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ 또는



R²²가 독립적으로 $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jO(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_jOH$, $-(CH_2)_jC(O)(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_jNH(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_jN((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬})_2$, $-(CH_2)_jC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jC(O)NH(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-C(O)N((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬})_2$, $-(CH_2)_jNHC(O)(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_jNHSO_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_jNHSO_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_jSO_2CH_3$, $-(CH_2)_jSO_2NH_2$, $-(CH_2)_jSO_2NH(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_jSO_2N((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬})_2$,



R²⁸이 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록실, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$ 또는 트리플루오로메틸,



이고, 여기서의 x는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고,

R^{28'} 및 R^{28''}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 알킬 또는 퍼플루오로알킬이며,

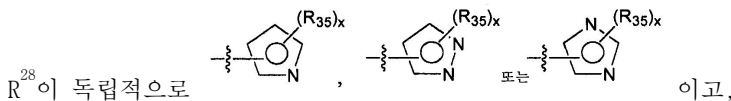
R³⁵가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, 시클로(C₃-C₁₀)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jOC(O)NH₂, -(CH₂)_jOC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)NH₂, -(CH₂)_jNHC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jS(O)_m(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jS(O)₂NH₂, -(CH₂)_jS(O)₂NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jS(O)₂N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHS(O)₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알

-(CH₂)_j◇NH, -(CH₂)_j◇N(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j◇N(C₁-C₆)알킬-O-(C₁-C₆)알킬, ◇S(O)₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j◇NC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j◇NC(O)₂(C₁-C₆)알킬 또는 -(CH₂)_j◇NS(O)₂(C₁-C₆)알킬 인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서,

Q가 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬 또는 -N[(C₁-C₆)알킬]₂이고,



R^{28'} 및 R^{28''}가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, (C₁-C₆)알킬 또는 트리플루오로메틸이며,

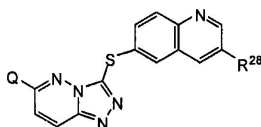
R³⁵가 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, 트리플루오로메틸,

-(CH₂)_j◇NH, -(CH₂)_j◇N(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j◇N(C₁-C₆)알킬-O-(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j◇NC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j◇NC(O)₂(C₁-C₆)알킬 또는 -(CH₂)_j◇NS(O)₂(C₁-C₆)알킬 인 화합물.

청구항 16

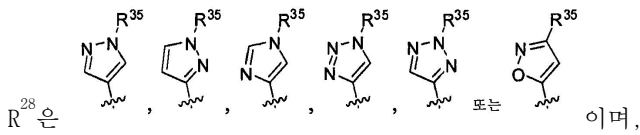
제1항에 있어서, 하기 화학식 V를 갖는 화합물:

<화학식 V>

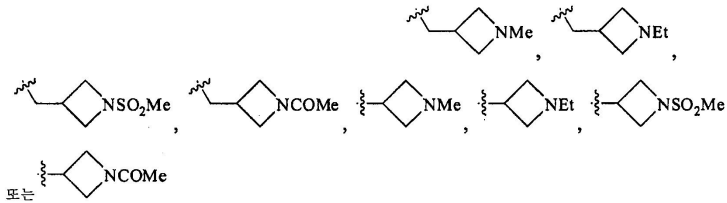


상기 식에서,

Q는 메틸, 에틸, 시클로프로필, 이소프로필, -NHCH₃ 또는 -CH₂CF₃이고,



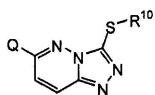
R³⁵는 메틸, 에틸, 시클로프로필 또는 CF₃CH₂-,



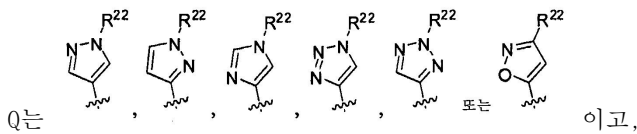
청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식 VI을 갖는 화합물:

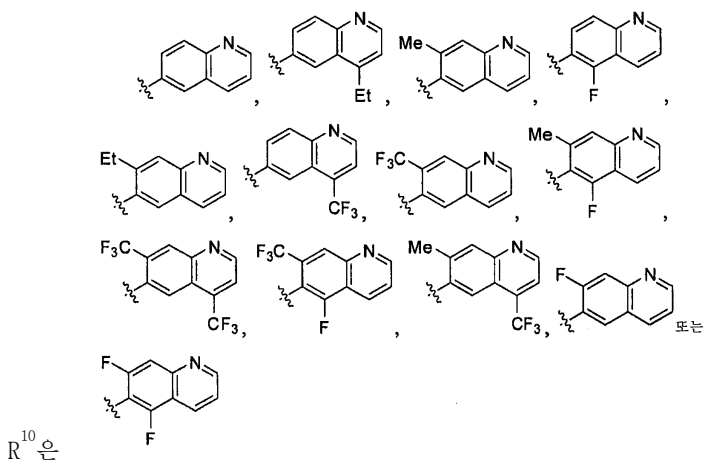
<화학식 VI>



상기 식에서,

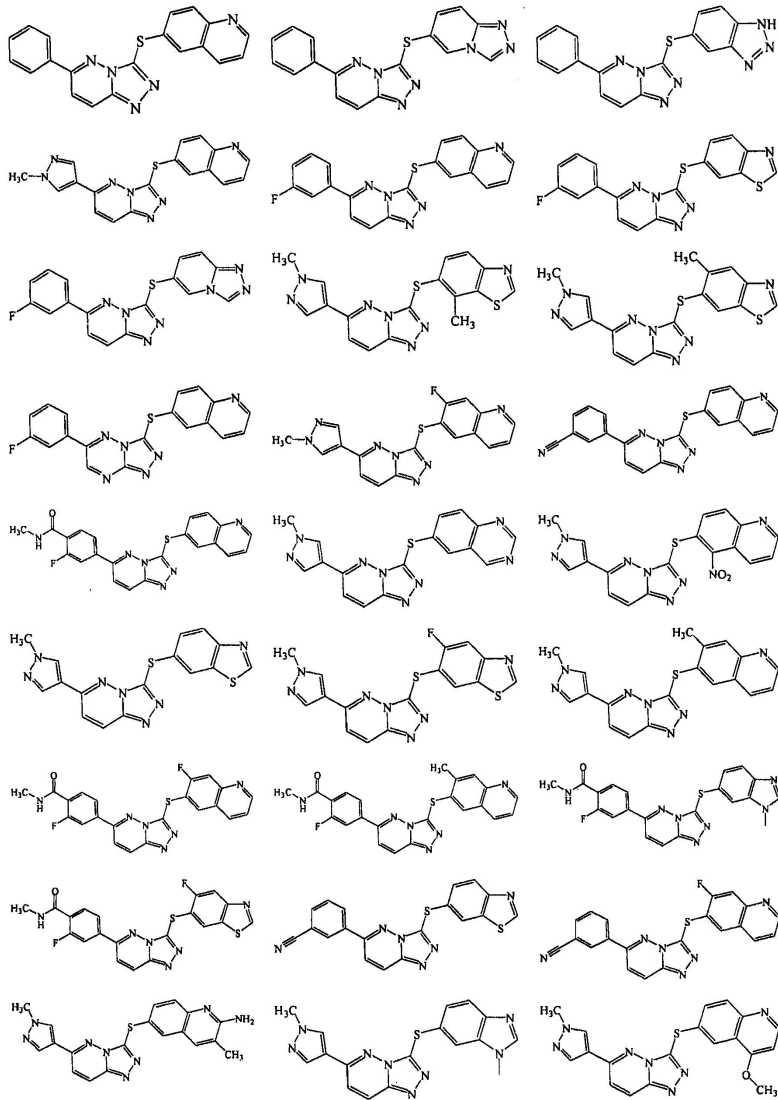


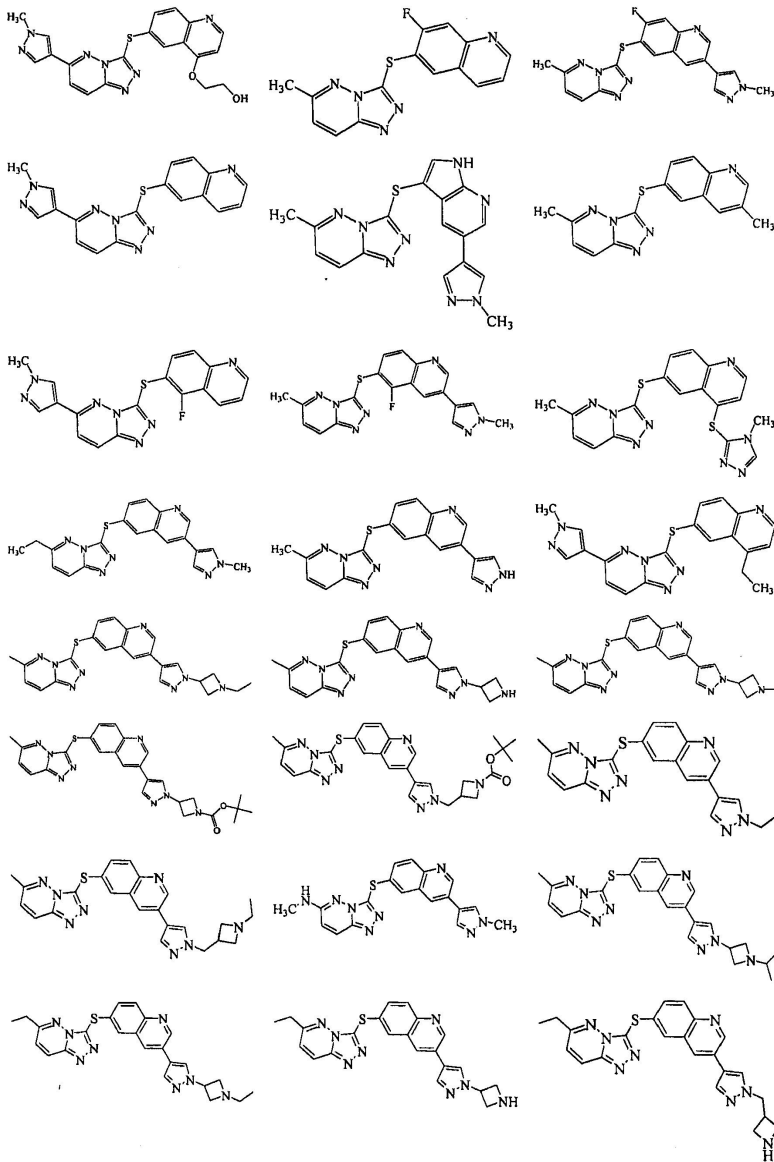
R²²는 메틸, 에틸, 시클로프로필 또는 CF₃CH₂-이며,



청구항 18

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:





청구항 19

단백질 키나제를 제1항의 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 단백질 키나제의 활성을 조정하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 단백질 키나제가 Ron 수용체 티로신 키나제, Met 수용체 티로신 키나제, ALK 수용체 티로신 키나제, MER 수용체 티로신 키나제, Tyro3/Sky 수용체 티로신 키나제, AXL 수용체 티로신 키나제, TRKC 수용체 티로신 키나제, ROS 수용체 티로신 키나제, CSF1R/FMS 수용체 티로신 키나제, BRAF 키나제 또는 Raf1 키나제인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 단백질 키나제가 Met 수용체 티로신 키나제인 방법.

청구항 22

암의 치료가 필요한 인간 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료가 필요한 인간 환자에서 암을 치료하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 암이 유방암, 폐암, 흑색종, 결장직장암, 방광암, 난소암, 전립선암, 신장암, 편평 세포암, 교아세포종, 췌장암, 평활근육종, 다발성 골수종, 유두상 신세포 암종, 위암, 간암, 두경부암, 흑색종 또는 백혈병 (예를 들어, 골수성, 만성 골수성, 급성 림프모세포성, 만성 림프모세포성, 호지킨, 및 기타 백혈병 및 혈액계 암)인 방법.

청구항 24

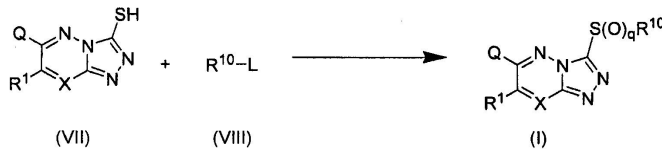
제약상 허용가능한 부형제 중에 제1항의 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 25

a) 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 VIII의 화합물 (여기서, L은 Cl, Br, I, OSO₂CF₃ 또는 H임)과 반응시키는 단계, 및

b) 제1항의 화학식 I의 화합물을 임의로 산화시키는 단계

를 포함하는, 제1항의 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법:



청구항 26

제25항에 있어서, 상기 반응이 용매, 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 일어나는 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 용매가 N,N-디메틸포름아미드이고, 염기가 N,N-디이소프로필에틸아민이고, 금속 촉매가 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)이며, 리간드가 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 화학식 VI의 화합물이 아릴 할라이드 또는 헤테로아릴 할라이드이고, 상기 반응이 용매 및 염기의 존재하에 일어나는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 용매가 메탄올, 에탄올, n-프로판올, sec-프로판올 또는 이소프로판올이고, 염기가 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 방법.

명세서

<1> **관련 출원에 대한 상호 참조**

<2> 본 출원은 2007년 7월 30일, 2007년 4월 24일 및 2006년 12월 15일자로 각각 출원되고 발명의 영문 명칭이 "BICYCLIC TRIAZOLES AS PROTEIN KINASE MODULATORS"인 미국 특허 가출원 제60/952,840호, 동 제60/913,766호 및 동 제60/870,309호, 및 2006년 10월 23일자로 출원되고 발명의 영문 명칭이 "TRIAZALOPYRIDAZINE PROTEIN KINASE MODULATORS"인 미국 특허 가출원 제60/862,552호의 이점을 청구한다. 이에 따라, 이들 출원일에 대한 우선권을 주장하며, 이들 출원서 각각의 개시내용은 어떠한 목적으로도 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

기술분야

<3> 본 발명은 바이시클릭 트리아졸 단백질 키나제 조절제, 이를 함유하는 제약 조성물, 및 이들 화합물의 제조 및 사용 방법, 및 키나제 활성에 의해 매개되는 질환의 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- <4> 포유동물 단백질 키나제는 세포 기능의 중요 조절자이다. 단백질 키나제 활성화에 있어서의 기능 장애는 여러가지 질환 및 장애와 관련이 있기 때문에, 단백질 키나제는 약물 개발의 표적이다. 티로신 키나제 부류, 및 특히 수용체 티로신 키나제의 서브세트에는 입증된 암 표적과 추정적인 암 표적이 풍부하다. EGFR, HER2, KIT 및 KDR과 같은 수용체 티로신 키나제 (RTK)는 특징규명이 잘 되어 있고 암에서의 역할이 명확하게 수립된 단백질이다. 이러한 RTK를 표적으로 하는 약물, 예를 들어 글리벡(Gleevec), 이레사(Iressa) 및 타르세바(Tarceva)는 특정 암의 치료용으로 승인을 받았다. 다른 RTK는 특징규명은 덜 되어 있으나 역시 암과 연관이 있다. 예를 들어, 새로 얻어지고 있는 데이터는 TRKC, ROS, CSF1R/FMS 및 ALK의 억제제가 암 치료에 유용할 수 있음을 시사한다. MET 및 RON은 암 치료를 위한 신약 개발에 있어서 특히 흥미로운 2종의 RTK 표적이다.
- <5> 분산 인자(scatter factor)라고도 알려진 간세포 성장 인자 (HGF)는 유사분열생식 및 세포 운동성을 유도하여 형질전환 및 종양 발생을 증대시키는 다기능성 성장 인자이다. 추가로, HGF는 다양한 신호전달 경로를 통해 세포 운동 및 침윤을 자극하여 전이를 촉진한다. 세포 효과를 생성하기 위해서는 HGF가 그의 수용체인 수용체 티로신 키나제 MET에 결합해야 한다. MET는 50 킬로달톤 (kDa)의 α -서브유닛 및 145 kDa의 β -서브유닛으로 구성되고 광범위하게 발현되는 헤테로이량체 단백질이며 [Maggiore et al., J. Cell Physiol., 173:183-186, 1997], 유의한 비율(%)의 인간 암에서 과발현되고 원발성 종양과 전이 사이의 전환 동안 증폭된다. MET 과발현이 연관되어 있는 각종 암은 위 선암, 신장암, 소세포 폐암종, 결장직장암, 전립선암, 뇌암, 간암, 췌장암, 및 유방암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. MET는 또한 아테롬성 동맥경화증 및 폐 섬유증과도 연관이 있다.
- <6> MET는 N-메틸-N'-니트로-니트로소구아니딘을 처리한 인간 골육종 세포주에서의 형질전환 DNA 재배열 (TPR-MET)로서 최초로 동정되었다 [Cooper et al. 1984]. MET 수용체 티로신 키나제 (또한, 간세포 성장 인자 수용체, HGFR, MET 또는 c-Met로도 알려져 있음) 및 그의 리간드인 간세포 성장 인자 ("HGF")는 증식, 생존, 분화 및 형태발생의 자극, 분지형성 세관발생(branching tubulogenesis), 세포 운동성 및 침윤성 성장을 비롯한 수많은 생물학적 활성을 보유한다. 병리적으로, MET는 신장암, 위암, 폐암, 난소암, 간암 및 유방암을 비롯한 많은 여러가지 형태의 암의 성장, 침윤 및 전이와 연관이 있다. MET에서의 체성(somatic) 활성화 돌연변이가 인간 암종 전이 및 산발성 암, 예컨대 유두상 신세포 암종에서 발견되었다. 또한, MET 신호전달 경로가 암 요법에 대한 내성에 있어서 중요한 역할을 할 수 있다는 증거도 있다. 예를 들어, MET 유전자는 게피티닙 및 에를로티닙과 같은 EGFR 억제제에 대한 초기 반응 이후에 재발한 폐암 환자에서 증폭된 것으로 발견되었다. 암 이외에도, MET 억제가 리스테리아(*Listeria*) 침윤, 다발성 골수종과 관련이 있는 골용해, 말라리아 감염, 당뇨병성 망막증, 건선 및 관절염을 포함하는 각종 적응증의 치료에 유용할 수 있다는 증거가 있다. MET 코딩 서열에서의 돌연변이는 인간 암에서 비교적 흔하지 않다. 그러나, 이마티닙을 처리한 만성 골수성 백혈병 환자에서의 BCR-ABL 돌연변이 및 에를로티닙과 게피티닙을 처리한 암 환자에서의 EGFR 돌연변이의 선택에 대한 전례를 기초로 할 때, MET 억제제가 암에 널리 사용되게 된다면 이러한 돌연변이 및/또는 가능하게는 약물 내성을 부여할 수 있는 추가의 MET 돌연변이가 점점 증가하게 될 것으로 예측된다. 따라서, 이러한 MET 돌연변이 중 몇가지를 효과적으로 억제하는 약물이 앞으로의 암 요법에 있어서 매우 중요해질 수 있다.
- <7> MET는, MET 그 자체로는 완전히 연구되지 않은 5종의 수용체 티로신 키나제 군과 밀접한 관련이 있다. 이것들은 Tyro3/Sky, MER, AXL, RYK 및 RON을 포함한다. 티로신 키나제 RON은 대식세포 자극 단백질에 대한 수용체이고, MET와 가장 밀접한 관련이 있으며 MET 부류의 수용체 티로신 키나제에 속한다. MET와 마찬가지로, RON은 결장직장암 및 방광암을 비롯한 여러가지 다양한 형태의 암의 성장, 침윤 및 전이와 연관이 있다. 또한, 탈조절(deregulation)된 AXL 및 MER이 암에서 중요한 역할을 할 수 있다는 증거도 있다. MER은 종양원으로서의 활성화와 일치하는 성질이 많다. 조혈계에서 MER을 발현하는 트랜스제닉 마우스에서는 T-세포 림프모세포성 백혈병/림프종과 유사한 증상이 나타나고, 이것은 대부분의 T-세포 급성 림프모세포성 백혈병 (T-ALL) 환자에서 발견된다. 마우스 모델에서의 연구는 AXL이 유방암의 성장에 중요함을 시사하였으며, 여기서 AXL은 혈관신생(angiogenesis) 과정과 종양형성 과정 둘다를 조절하는 것으로 나타났다. 인간 암 세포주를 사용한 추가의 연구는 AXL이 NSCLC 전이 및 약물 내성에 관여한다는 것을 시사한다. Tyro3/Sky의 정상적인 역할 및 병리적인 역할에 대하여는 거의 알려진 바가 없지만, 상기 수용체 티로신 키나제는 이것의 보다 잘 연구되어 있는 관련물들과 특정 성질 및 기능을 공유하며, 결국에는 암에서 중요한 역할을 할 것으로 입증될 수도 있다. RYK 역시 특정 암에서 발현되지만 비전형적인 고아(orphan) 수용체 티로신 키나제이며, 검출가능한 키나제 활성이 없어서 소분자 암 치료제에 대한 표적으로서의 취급용이성이 현재 불확실하다.

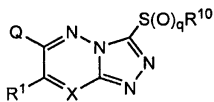
<8> 키나제는 암과 같은 수많은 질환 및 상태와 연관이 있기 때문에, 치료를 위해 사용될 수 있는 신규하고 강력한 단백질 키나제 억제제를 개발할 필요가 있다. 본 발명은 이러한 필요성 및 당업계의 다른 필요성을 충족시킨다. 본원에서는 특정 단백질 키나제를 구체적으로 언급하지만, 본 발명은 이들 키나제의 억제제로 제한되지 않으며, 본 발명의 범위에는 관련 단백질 키나제의 억제제 및 상동성 단백질의 억제제가 포함된다.

<9> **발명의 요약**

<10> 키나제 활성을 조정하고 키나제 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 본 발명의 바이시클릭 트리아졸 화합물이 발견되었다. 특히, 본 발명의 화합물은 MET를 비롯한 티로신 키나제를 조정하고/하거나 억제하는데 사용될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 세포 또는 대상체에서 MET의 키나제 활성을 감소시키거나 억제하고 세포 또는 대상체에서의 MET 발현을 조정하는데 사용될 수 있다. 또한, 개시된 화합물은 대상체에서 세포 증식 장애 및/또는 MET와 관련이 있는 장애를 예방하거나 치료하는데도 유용하다. 개시된 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제는 하기에서 상세하게 설명된다. 또한, 선택된 화합물들의 억제 활성도 본원에 개시되어 있다.

<11> 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

화학식 I



<12>
 <13> 상기 식에서,

<14> Q는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이며, 여기서의 Q는 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고,

<15> X는 N 또는 CR²이고,

<16> q는 독립적으로 0 내지 2의 정수이고,

<17> R¹ 및 R²는 각각 임의로 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³, -(CH₂)_jC(O)R³, -(CH₂)_jC(O)OR³, -(CH₂)_jNR⁴R⁵, -(CH₂)_jC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jOC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jNR⁶C(O)R³, -(CH₂)_jNR⁶C(O)OR³, -(CH₂)_jNR⁶C(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_jS(O)_mR⁷, -(CH₂)_jNR⁶S(O)₂R⁷ 또는 -(CH₂)_jS(O)₂NR⁴R⁵이고, 여기서의 각각의 j는 독립적으로 0 내지 6의 정수이며, m은 독립적으로 0 내지 2의 정수이거나, 또는

<18> R¹ 및 R²는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,

<19> R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는

<20> R³, R⁶ 및 R⁷은 상기한 바와 같고, R⁴와 R⁵는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,

- <21> R¹⁰은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, 여기서의 R¹⁰은 1개 내지 6개의 R²⁸로 임의로 독립적으로 치환되고,
- <22> R²²는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR²³, -(CH₂)_jC(O)R²³, -(CH₂)_jC(O)OR²³, -(CH₂)_jNR^{24, 25}, -(CH₂)_jC(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)R²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)OR²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jS(O)_mR²⁷, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{24, 25} 또는 -(CH₂)_jNR²⁶S(O)₂R²⁷이고, 여기서의 각각의 j는 독립적으로 0 내지 6의 정수이며, 각각의 m은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고,
- <23> R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷은 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는
- <24> R²³, R²⁶ 및 R²⁷은 상기한 바와 같고, R²⁴와 R²⁵는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,
- <25> R²⁸은 독립적으로 공유 결합, 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³⁰, -(CH₂)_jC(O)R³⁰, -(CH₂)_jC(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR^{31, 32}, -(CH₂)_jC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jNR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jS(O)_mR³⁴, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{31, 32} 또는 -(CH₂)_jNR³³S(O)₂R³⁴이고, 여기서의 각각의 j는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고, m은 독립적으로 0 내지 2의 정수이며, 여기서의 R²⁸은 1개 내지 3개의 R³⁵로 임의로 독립적으로 치환되고,
- <26> R³⁰, R³¹, R³², R³³ 및 R³⁴는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는
- <27> R³⁰, R³³ 및 R³⁴는 상기한 바와 같고, R³¹과 R³²는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하며,
- <28> R³⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³⁰, -(CH₂)_jC(O)R³⁰, -(CH₂)_jC(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR^{31, 32}, -(CH₂)_jC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jNR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)NR^{31, 32},

$-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이고, 여기서의 각각의 j 는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고, m 은 독립적으로 0 내지 2의 정수이며,

<29> 이때, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{10}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}$ 및 R^{35} 는 1개 내지 3개의 기로 각각 임의로 독립적으로 치환되고, 상기 각각의 기는 수소, 할로젠, 히드록실, 아미노, 아미노모노알킬, 아미노디알킬, 시아노, 니트로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 옥소, 알킬, -O-알킬 및 -S-알킬로부터 독립적으로 선택된다.

<30> 다른 실시양태에서, 본 발명은 단백질 키나제의 활성을 조정하는 방법, 암의 치료 방법, 제약 조성물, 및 화학식 I의 화합물을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<37> **정의**

<38> 본원에서 사용된 약어는 화학 및 생물학 분야에서의 통상적인 의미를 갖는다.

<39> 치환기가 그의 통상의 화학식으로 왼쪽에서 오른쪽으로 표기되어 명시된 것은 오른쪽에서 왼쪽으로 구조를 표기할 때의 화학적으로 동일한 치환기를 동등하게 포함하며, 예를 들어 $-CH_2O-$ 는 $-OCH_2-$ 와 균등하고, $-C(O)O-$ 는 $-OC(O)-$ 와 균등하며, $-C(O)NR-$ 은 $-NRC(O)-$ 와 균등한 식이다.

<40> 달리 언급되지 않는다면, 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서 직쇄 (즉, 비-분지쇄) 또는 분지쇄, 또는 시클릭 탄화수소 라디칼 또는 이들의 조합을 의미하며, 이는 완전히 포화되거나, 단일불포화 또는 다중불포화될 수 있고, 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있으며, 지정된 탄소 원자수를 갖는다 (즉, C_1-C_{10} 은 1개 내지 10개의 탄소를 의미함). 포화 탄화수소 라디칼의 예는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸과 같은 기, 및 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 또는 이성질체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 불포화 알킬기는 1개 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로펜일, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐 및 이들의 고급 동족체 및 이성질체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 탄화수소기로 제한되는 알킬기는 "호모알킬"이라고 지칭한다.

<41> 달리 언급되지 않는다면, 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 함께 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 시클릭 형태를 나타낸다. 추가로, 헤테로시클로알킬에서, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지 부분(remainder)에 부착된 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "시클로알킬렌" 및 "헤테로시클로알킬렌"은 각각 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬의 2가 유도체를 지칭한다.

<42> 용어 "시클로알킬" 또는 "시클로알킬알킬" 역시 치환되지 않은 알킬렌기를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 3원 내지 7원의 시클로알킬기를 지칭한다. 특정 수의 탄소 원자에 대한 언급 (예컨대 C_1-C_{10} 시클로알킬알킬)은 알킬렌기 중의 탄소 원자수를 지칭한다.

<43> 용어 "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클로알킬알킬" 역시 치환되지 않은 알킬렌기를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 3원 내지 7원의 헤테로시클로알킬기를 지칭한다. 특정 수의 탄소 원자에 대한 언급 (예컨대 C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬알킬)은 알킬렌기 중의 탄소 원자수를 지칭한다.

<44> 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서 알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하며, 그 예로는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 가 있으나 이에 제한되지 않는다. 전형적으로, 알킬 (또는 알킬렌)기는 1개 내지 24개의 탄소 원자를 가지며, 본 발명에서는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 상기 기들이 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 보다 단쇄의 알킬기 또는 알킬렌기이다.

<45> 달리 언급되지 않는다면, 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 또다른 용어와 함께 안정한 직쇄 또는 분지쇄,

또는 시클릭 탄화수소 라디칼 또는 이들의 조합을 의미하고, 1개 이상의 탄소 원자 및 O, N, P, Si 및 S로 구성된 군에서 선택된 1개 이상의 헤테로원자로 이루어지며, 여기서의 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P 및 S 및 Si는 상기 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 존재할 수도 있고, 또는 상기 알킬기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치에 존재할 수도 있다. 헤테로알킬 화합물의 정의에는 알콕시, 티오알콕시, 아미노알킬, 아미노디알킬 등이 포함된다. 다른 예는 $-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$ 및 $-CN$ 을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 과 같이 최대 2개의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서 헤테로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하며, 그 예로는 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 가 있으나 이에 제한되지 않는다. 헤테로알킬렌기에서, 헤테로원자는 쇠 말단의 한쪽 또는 양쪽을 차지할 수도 있다 (예를 들어, 알킬렌옥소, 알킬렌디옥소, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 추가로, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기에서, 연결기의 화학식이 기재된 방향에 의해 상기 연결기의 배향이 암시되는 것은 아니다. 예를 들어, 화학식 $-C(O)OR'$ -은 $-C(O)OR'$ - 및 $-R'OC(O)-$ 둘 다를 나타낸다. 상기한 바와 같이, 본원에서 사용되는 헤테로알킬기는 $-C(O)R'$, $-C(O)NR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-SR'$ 및/또는 $-SO_2R'$ 와 같이 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 기를 포함한다. "헤테로알킬"이 인용되고, 그 뒤에 특정 헤테로알킬기, 예컨대 $-NR'R''$ 등이 인용되는 경우, 용어 헤테로알킬과 $-NR'R''$ 은 중복되거나 상호 배타적인 것이 아니라는 점을 이해해야 한다. 오히려, 특정 헤테로알킬기는 명확성을 위해 인용되는 것이다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 특정 헤테로알킬기, 예컨대 $-NR'R''$ 등을 제외하는 것으로 해석되어서는 안된다.

- <46> 본원에서 사용된 바와 같이, "알킬에스테릴"은 화학식 $R'-C(O)O-R$ (여기서, R' 는 알킬렌 부분이고, R 는 알킬 부분임)을 갖는 부분을 지칭한다.
- <47> 달리 언급되지 않는다면, 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 함께 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 시클릭 형태를 나타낸다. 추가로, 헤테로시클로알킬에서, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지 부분에 부착된 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "시클로알킬렌" 및 "헤테로시클로알킬렌"은 각각 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬의 2가 유도체를 지칭한다.
- <48> 용어 "시클로알킬알킬"은 치환되지 않은 알킬렌기를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 3원 내지 7원의 시클로알킬기를 지칭한다. 탄소 원자의 구체적인 수 (예를 들어 C_1-C_{10} 시클로알킬알킬)의 언급은 알킬렌기 중의 탄소 원자 수를 지칭한다.
- <49> 달리 언급되지 않는다면, 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서의 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함한다. 예를 들어, 용어 "할로(C_1-C_4)알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- <50> 달리 언급되지 않는다면, 용어 "아릴"은 단일 고리, 또는 함께 융합되거나 공유 결합되는 다중 고리 (바람직하게는 1개 내지 3개의 고리)일 수 있는, 다중불포화의 방향족 탄화수소 치환기이다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴의 기 (또는 고리)를 지칭하며, 여기서의 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4급화된다. 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 아릴기 및 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기 명시한 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템 각각의 치환기는 하기 기재하는 허용가능한 치환기 군에서 선택된다. 용어 "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 각각 아릴 및 헤테

로아틸의 2가 유도체를 지칭한다.

- <51> 간략화를 위하여, 용어 "아틸"이 다른 용어와 함께 사용되는 경우 (예를 들어, 아틸옥소, 아틸티옥소, 아틸알킬), 이것은 상기 정의한 바와 같은 아틸 및 헤테로아틸 고리 둘다를 포함한다. 따라서, 용어 "아틸알킬"은 아틸기가 알킬기에 부착된 라디칼 (예를 들어 벤질, 페네틸, 피리디닐메틸 등)을 포함하는 의미이며, 여기에는 탄소 원자 (예를 들어 메틸렌기)가 예를 들어 산소 원자로 대체된 그러한 알킬기를 포함한다 (예를 들어 페녹시메틸, 2-피리디닐옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등). 유사하게, 용어 "헤테로아틸알킬"은 헤테로아틸기가 알킬기에 부착되어 있는 라디칼을 포함한다 (예를 들어, 피리디닐메틸, 퀴놀리닐메틸, 1,2,4-트리아졸릴[4,3-b]피리다지닐-메틸, 1H-벤조트리아졸릴메틸, 벤조티아졸릴메틸 등). 그러나, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로아틸"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아틸만을 포함한다.
- <52> 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "옥소"는 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.
- <53> 상기 각 용어 (예를 들어 "알킬", "헤테로알킬", "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬", "아틸", "헤테로아틸" 및 이들의 2가 라디칼 유도체)는 상기 명시한 라디칼의 치환 형태와 비치환 형태 둘다를 포함한다. 각 라디칼 유형에 대한 바람직한 치환기는 이하에 제공된다.
- <54> 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 1가 및 2가 유도체 라디칼에 대한 치환기 (중중, 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클로알케닐이라고 지칭되는 기를 포함함)는 -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -할로젠, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', -NR"C(O)OR', -NR-C(NR"R")=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR"R", -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂로부터 0 내지 (2m'+1) [여기서, m'은 상기 라디칼 내 탄소 원자의 총 수임] 범위의 수에서 선택되는 1개 이상의 다양한 기일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. R', R", R"', R''''는 바람직하게는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아틸 (예를 들어 1개 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아틸), 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시의 기, 또는 아틸알킬기를 지칭한다. 본 발명의 화합물이 예를 들어 1개 초과 R기를 포함하는 경우에는 각각의 R기가 독립적으로 선택되며, 각각의 R', R", R"' 및 R''''의 기가 1개 초과로 존재하는 경우에도 마찬가지이다. R' 및 R"가 동일 질소 원자에 부착되는 경우, 이것들은 질소 원자와 함께 4원, 5원, 6원 또는 7원의 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R"은 1-피롤리딘 및 4-모르폴리닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치환기에 관한 상기 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예컨대 할로알킬 (예를 들어 -CF₃ 및 -CH₂CF₃) 및 아실 (예를 들어 -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ 등)을 포함한다는 것을 의미함을 이해할 것이다.
- <55> 앞서 알킬 라디칼에 대해 기재한 치환기와 유사하게, 아틸기 및 헤테로아틸기에 대한 예시적 치환기 (및 이들의 2가 유도체)는 다양하며, 예를 들어 할로젠, -OR', -NR'R", -SR', -할로젠, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', -NR"C(O)OR', -NR-C(NR"R"R')=NR"', -NR-C(NR"R")=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR"R", -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, 플루오로(C₁-C₄)알콕소 및 플루오로(C₁-C₄)알킬로부터 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방 원자가(open valence)의 총 수 범위의 수에서 선택되고, 여기서의 R', R", R"' 및 R''''는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아틸 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아틸로부터 선택된다. 본 발명의 화합물이 예를 들어 1개 초과 R기를 포함하는 경우에는 각각의 R기가 독립적으로 선택되며, 각각의 R', R", R"' 및 R''''의 기가 1개 초과로 존재하는 경우에도 마찬가지이다.
- <56> 아틸 또는 헤테로아틸 고리의 인접한 원자에 존재하는 치환기 중 2개는 임의로 화학식 -T-C(O)-(CRR')_q-U- [여기서, T 및 U는 독립적으로 -NR-, -O-, -CRR'- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수임]의 고리를 형성할 수 있다. 별법으로, 아틸 또는 헤테로아틸 고리의 인접한 원자에 존재하는 치환기 중 2개는 임의로 화학식 -A-(CH₂)_r-B- [여기서, A 및 B는 독립적으로 -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수임]의 치환기로 대체될 수 있다. 이와 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 1개는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 별법으로, 아틸 또는 헤테로아틸 고리의 인접한 원자에 존재하는 치환기 중 2개는 임의로 화학식 -(CRR')_s-X'-(C"R"')_d- [여기서, s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'

는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- 또는 -S(O)₂NR'-임]의 치환기로 대체될 수 있다. 치환기 R, R', R" 및 R"'는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로부터 선택된다.

- <57> 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S), 인 (P) 및 규소 (Si)를 포함한다.
- <58> 본 발명의 화합물은 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 적용가능한 염 형태의 예는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 메탄술포네이트, 니트레이트, 말레에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트 (예를 들어 (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물), 숙시네이트, 벤조에이트, 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 이들 염은 당업자에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 또한, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염과 같은 염기 부가염 또는 유사한 염도 포함된다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 관능기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 산과 순수(neat) 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시켜 산 부가염을 수득할 수 있다. 허용가능한 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노히드로젠탄산, 인산, 모노히드로젠인산, 디히드로젠인산, 황산, 모노히드로젠황산, 요오드화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것들, 및 또한 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술포산, p-톨릴술포산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술포산 등과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염도 포함된다. 본 발명의 일부 특정 화합물은 염기성 및 산성 관능기를 둘다 함유하여, 해당 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있게 한다.
- <59> 본 발명의 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 상기 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모(parent) 화합물을 통상의 방식으로 단리하여 재생된다. 상기 화합물의 모 형태는 극성 용매 중의 용해도와 같은 특정 물성 면에서 다양한 염 형태와는 다르다.
- <60> 본 발명의 특정 화합물은 비-용매화 형태 뿐만이 아니라 수화된 형태를 비롯한 용매화 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비-용매화 형태와 균등하며, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도에 균등하며, 본 발명의 범위 내인 것으로 의도된다.
- <61> 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 이중 결합을 가지며, 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하 이성질체, 절대 입체화학의 측면에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수도 있고 아미노산의 경우에는 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수도 있는 입체 이성질체 형태, 및 개개의 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물은 지나치게 불안정하여 합성 및/또는 단리할 수 없다고 당업계에 공지된 것들은 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함한다. 광학 활성 (R)- 또는 (S)-, 또는 (D)- 또는 (L)-이성질체는 키랄 합성단위체 및 키랄 시약을 사용하여 제조될 수도 있고, 또는 통상적인 기술을 이용하여 분할될 수도 있다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 결합 또는 다른 기하 비대칭 중심을 함유하고 달리 언급되지 않는다면, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 둘다 포함하는 것으로 의도된다.
- <62> 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하며 한 이성질체 형태에서 또다른 이성질체 형태로 쉽게 전환되는 2중 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭한다.
- <63> 본 발명의 특정 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 상기 화합물의 이러한 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내라는 것이 당업자에게 자명할 것이다.
- <64> 달리 언급되지 않는다면, 본원에 도시한 구조는 해당 구조의 모든 입체화학적 형태, 즉 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위도 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만이 아니라 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물 역시 본 발명의 범위 내이다.
- <65> 달리 언급되지 않는다면, 본원에 도시한 구조는 1중 이상의 동위원소 풍부한 원자가 존재한다는 점에서만 상이한 화합물도 포함한다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 탄소가 ¹³C 또는 ¹⁴C-풍부 탄소로 대체된 것을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내이다.

<66> 본 발명의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 1개 이상의 원자에 비-천연적 비율의 원자 동위원소를 함유할 수도 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 삼중수소 (³H), 요오드-125 (¹²⁵I) 또는 탄소-14 (¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 방사선표지될 수 있다. 방사성이든 아니든 간에 본 발명의 화합물의 모든 동위원소적 변화는 본 발명의 범위 내에 포함된다.

<67> 용어 "제약상 허용가능한 염"은 본원에 기재된 화합물에 존재하는 특정한 치환기 잔기에 따라 비교적 비-독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성인 관능기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기와 순수 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시켜 염기 부가염을 수득할 수 있다. 제약상 허용가능한 염기 부가염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성인 관능기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 산과 순수 또는 적합한 불활성 용매 중에서 접촉시켜 산 부가염을 수득할 수 있다. 제약상 허용가능한 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 모노히드로겐탄산, 인산, 모노히드로겐인산, 디히드로겐인산, 황산, 모노히드로젠황산, 요오드화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것들, 및 또한 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등과 같은 비교적 비-독성의 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염도 포함된다 (예를 들어, 문헌 [Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19] 참조). 본 발명의 일부 특정 화합물은 염기성 관능기와 산성 관능기를 둘다 함유하여, 해당 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있게 한다.

<68> 염 형태 이외에도, 본 발명은 또한 전구약물 형태의 화합물에 관한 것이다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 생리적 조건하에서 쉽게 화학적 변화가 일어나 본 발명의 화합물이 제공되는 화합물이다. 추가로, 전구약물은 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수도 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피 패치 저장소(reservoir)에 두면 본 발명의 화합물로 서서히 전환될 수 있다.

<69> 단수의 용어 ("a", "an" 또는 "a(n)")가 본원에서 치환기의 균을 언급하며 사용된 경우, 이것은 하나 이상을 의미한다. 예를 들어, 화합물이 알킬 또는 아릴 ("an" 알킬 또는 아릴)로 치환되는 경우, 상기 화합물은 1개 이상의 알킬 및/또는 1개 이상의 아릴로 임의로 치환된다. 또한, 잔기가 R 치환기로 치환되는 경우, 상기 기는 "R-치환된"으로 지칭될 수 있다. 잔기가 R-치환된 경우, 상기 잔기는 1개 이상의 R 치환기로 치환되고, 각각의 R 치환기는 임의로 상이하다.

<70> 본 발명의 화합물에 관한 기재내용은 당업자에게 공지된 화학 결합 원리에 의해 제한된다. 따라서, 하나의 기가 1개 이상의 수의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 이러한 치환은 화학 결합 원리에 부합되고 그 자체로 불안정하지 않고/않거나 당업자에게 수성, 중성, 생리적 조건과 같은 주위 환경하에서 불안정한 경향이 있다고 공지되지 않은 화합물이 제공되도록 선택된다.

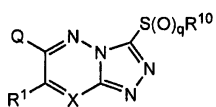
<71> 특정 질환 언급시의 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 상기 질환의 예방을 포함한다.

<72> 기호 ~~~~는 한 잔기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점을 나타낸다.

<73> **바이시클릭 트리아졸 화합물**

<74> 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:

<75> <화학식 I>



<76> 상기 식에서,
<77>

<78> Q는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치

환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이며, 여기서의 Q는 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고,

- <79> X는 N 또는 CR²이고,
- <80> q는 독립적으로 0 내지 2의 정수이고,
- <81> R¹ 및 R²는 각각 임의로 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³, -(CH₂)_jC(O)R³, -(CH₂)_jC(O)OR³, -(CH₂)_jNR^{4,5}, -(CH₂)_jC(O)NR^{4,5}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{4,5}, -(CH₂)_jNR⁶C(O)R³, -(CH₂)_jNR⁶C(O)OR³, -(CH₂)_jNR⁶C(O)NR^{4,5}, -(CH₂)_jS(O)_mR⁷, -(CH₂)_jNR⁶S(O)₂R⁷ 또는 -(CH₂)_jS(O)₂NR^{4,5}이고, 여기서의 각각의 j는 독립적으로 0 내지 6의 정수이며, m은 독립적으로 0 내지 2의 정수이거나, 또는
- <82> R¹ 및 R²는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,
- <83> R³, R⁴, R⁵, R⁶ 및 R⁷는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는
- <84> R³, R⁶ 및 R⁷는 상기한 바와 같고, R⁴와 R⁵는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,
- <85> R¹⁰은 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이고, 여기서의 R¹⁰은 1개 내지 6개의 R²⁸로 임의로 독립적으로 치환되고,
- <86> R²²는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR²³, -(CH₂)_jC(O)R²³, -(CH₂)_jC(O)OR²³, -(CH₂)_jNR^{24,25}, -(CH₂)_jC(O)NR^{24,25}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{24,25}, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)R²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)OR²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)NR^{24,25}, -(CH₂)_jS(O)_mR²⁷, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{24,25} 또는 -(CH₂)_jNR²⁶S(O)₂R²⁷이고, 여기서의 각각의 j는 독립적으로 0 내지 6의 정수이며, 각각의 m은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고,
- <87> R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ 및 R²⁷은 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는
- <88> R²³, R²⁶ 및 R²⁷은 상기한 바와 같고, R²⁴와 R²⁵는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하고,
- <89> R²⁸은 독립적으로 공유 결합, 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지

많은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이고, 여기서의 각각의 j 는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고, m 은 독립적으로 0 내지 2의 정수이며, 여기서의 R^{28} 은 1개 내지 3개의 R^{35} 로 임의로 독립적으로 치환되고,

<90> R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} 및 R^{34} 는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, 또는

<91> R^{30} , R^{33} 및 R^{34} 는 상기한 바와 같고, R^{31} 과 R^{32} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴을 형성하며,

<92> R^{35} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 -O-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이고, 여기서의 각각의 j 는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고, m 은 독립적으로 0 내지 2의 정수이며,

<93> 이때, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} 및 R^{35} 는 1개 내지 3개의 기로 각각 임의로 독립적으로 치환되고, 상기 각각의 기는 수소, 할로젠, 히드록실, 아미노, 아미노모노알킬, 아미노디알킬, 시아노, 니트로, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 옥소, 알킬, -O-알킬 및 -S-알킬로부터 독립적으로 선택된다.

<94> 또다른 측면에서, 본 발명은

<95> Q가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고,

<96> q가 독립적으로 0이고,

<97> R^1 및 R^2 가 각각 임의로 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^3$, $-(CH_2)_jC(O)R^3$, $-(CH_2)_jC(O)OR^3$, $-(CH_2)_jNR^4R^5$, $-(CH_2)_jC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_jNR^6C(O)R^3$, $-(CH_2)_jNR^6C(O)OR^3$, $-(CH_2)_jNR^6C(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^7$, $-(CH_2)_jNR^6S(O)_2R^7$

또는 $-(CH_2)_jS(O)_2NR^4R^5$ 이고,

<98> R^{10} 이 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐이고,

<99> R^{22} 가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

<100> R^{28} 이 독립적으로 공유 결합, 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프

티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31,32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이며,

<101> R^{35} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아세티디닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31,32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 인,

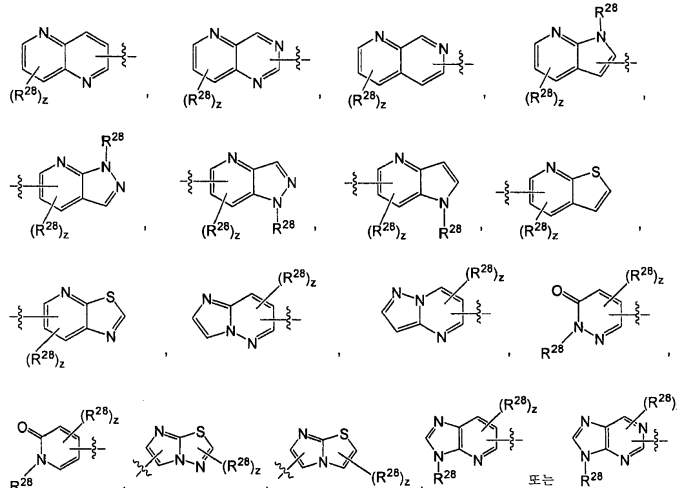
<102> 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<103> 또다른 측면에서, 본 발명은

<104> Q가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐이고,

<105> R^1 및 R^2 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 퍼플루오로알킬이고,

<106> X가 CR^2 이고,



<107> R¹⁰이 독립적으로 0 내지 6의 정수이고, 이고, 여기서의 z는 독립적으로

<108> R²²가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24,25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24,25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

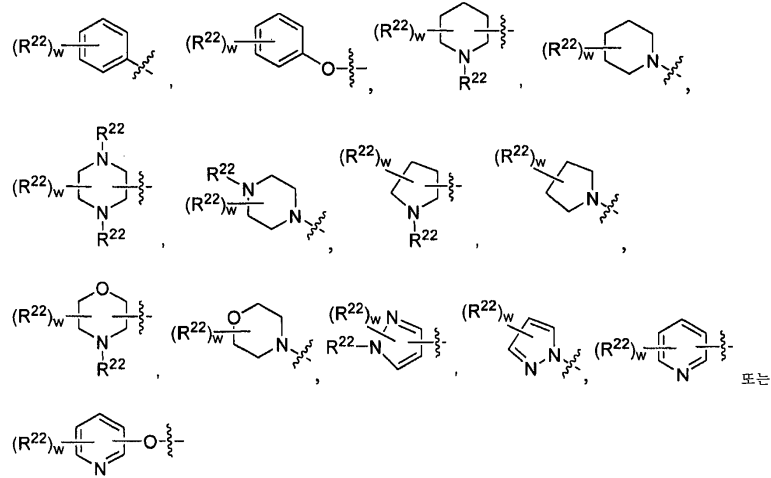
<109> R²⁸이 독립적으로 공유 결합, 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐이며,

<110> R³⁵가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$, $-(CH_2)_j\text{---}\text{NH}$, $-(CH_2)_j\text{---}N(C_1-C_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_j\text{---}N(C_1-C_6)\text{알킬-O}(C_1-C_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_j\text{---}NC(O)(C_1-C_6)\text{알킬}$, $-(CH_2)_j\text{---}NC(O)_2(C_1-C_6)\text{알킬}$ 또는 $-(CH_2)_j\text{---}NS(O)_2(C_1-C_6)\text{알킬}$ 인,

<111> 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<112> 또다른 측면에서, 본 발명은

<113> Q가 독립적으로 수소, 클로로, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬 또는

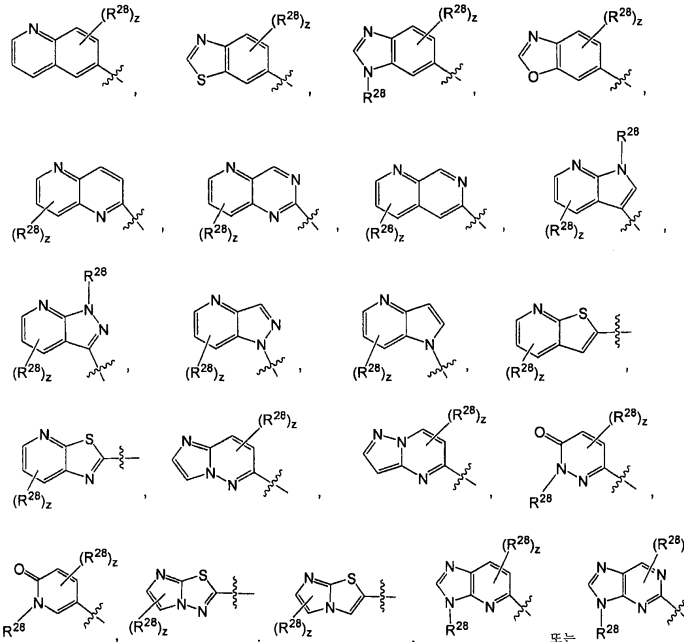


-N[(C₁-C₆)알킬]₂,

이고, 여기서의 각각의

알킬은 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고, 여기서의 w는 독립적으로 0 내지 3의 정수이거나, 또는 여기서의 2개의 R²²는 -O(CH₂CH₂)O-의 시클릭 구조를 임의로 형성하고,

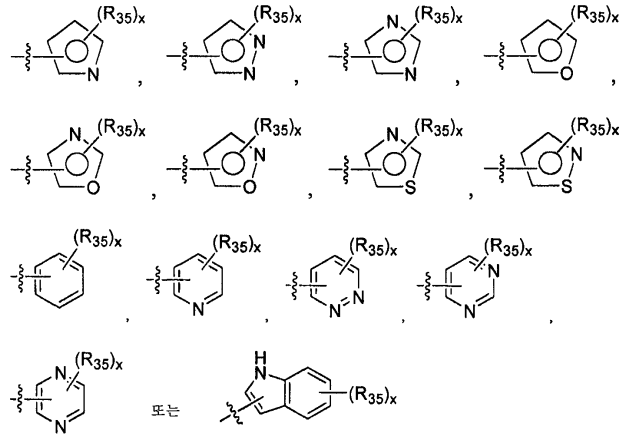
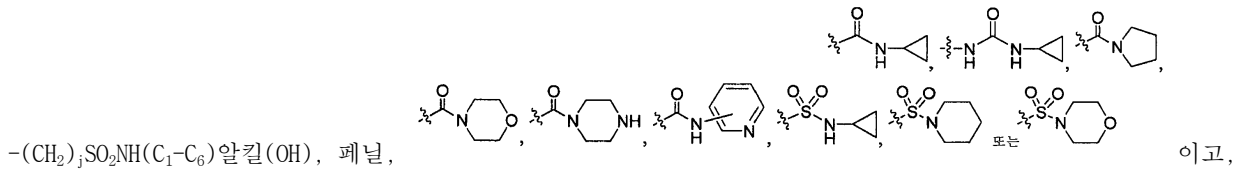
<114> R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 수소이고,



<115> R¹⁰이 독립적으로

이고,

<116> R²²가 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOH, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂CH₃, -(CH₂)_jSO₂NH₂, -(CH₂)_jSO₂NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂N((C₁-C₆)알킬)₂,



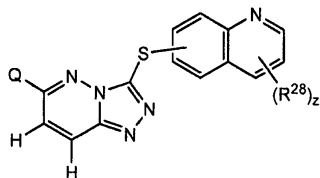
<117> R^{28} 이 독립적으로 지 6의 정수이며, 이고, 여기서의 x 는 독립적으로 0 내

<118> R^{35} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬, 시클로 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ 알킬, 퍼플루오로 (C_1-C_6) 알킬, $-(\text{CH}_2)_j\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{OC}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NHC}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{S}(\text{O})_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NC}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_j\text{NS}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$ 인,

<119> 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<120> 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 제공한다:

화학식 II



<121>

<122> 상기 식에서,

<123> Q는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치

환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고,

<124>

R²²는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR²³, -(CH₂)_jC(O)R²³, -(CH₂)_jC(O)OR²³, -(CH₂)_jNR^{24,25}, -(CH₂)_jC(O)NR^{24,25}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{24,25}, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)R²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)OR²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)NR^{24,25}, -(CH₂)_jS(O)_mR²⁷, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{24,25} 또는 -(CH₂)_jNR²⁶S(O)₂R²⁷이고,

<125>

R²⁸은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³⁰, -(CH₂)_jC(O)R³⁰, -(CH₂)_jC(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR^{31,32}, -(CH₂)_jC(O)NR^{31,32}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{31,32}, -(CH₂)_jNR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)NR^{31,32}, -(CH₂)_jS(O)_mR³⁴, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{31,32} 또는 -(CH₂)_jNR³³S(O)₂R³⁴이며,

<126>

R³⁵는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아제티디닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이

미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31}R^{32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31}R^{32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이다.

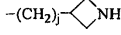
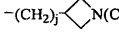
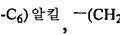
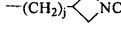
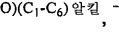
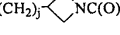
<127> 또다른 측면에서, 본 발명은

<128> Q가 독립적으로 수소, 할로겐, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐이고,

<129> R^{22} 가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24}R^{25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24}R^{25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

<130> R^{28} 이 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이

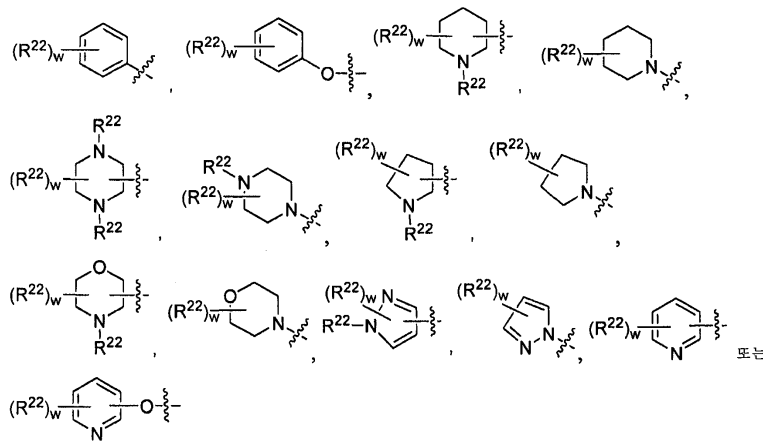
미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐이며,

<131> R³⁵가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³⁰, -(CH₂)_jC(O)R³⁰, -(CH₂)_jC(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR^{31,32}, -(CH₂)_jC(O)NR^{31,32}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{31,32}, -(CH₂)_jNR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)NR^{31,32}, -(CH₂)_jS(O)_mR³⁴, -(CH₂)_j-, -(CH₂)_j-알킬, -(CH₂)_j-알킬, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{31,32}, -(CH₂)_jNR³³S(O)₂R³⁴, -(CH₂)_j-, -(CH₂)_j-알킬 또는 -(CH₂)_j-알킬 인,

<132> 화학식 II의 화합물을 제공한다.

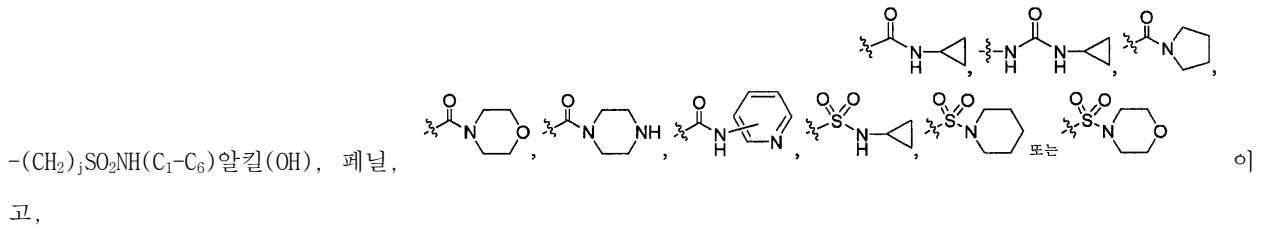
<133> 또다른 측면에서, 본 발명은

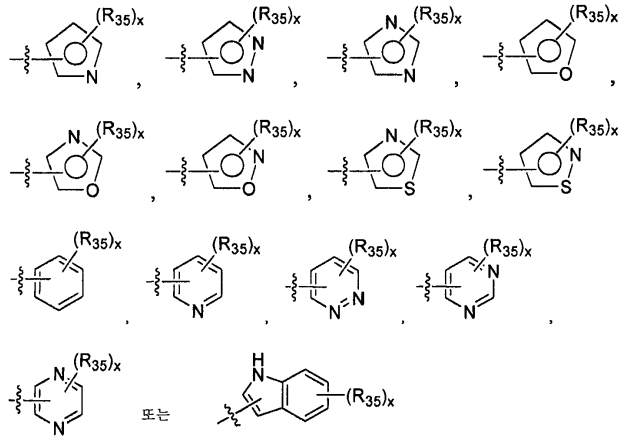
<134> Q가 독립적으로 수소, 클로로, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬 또는



이고, 여기서의 각각의 알킬은 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고, 여기서의 w는 독립적으로 0 내지 3의 정수이거나, 또는 여기서의 2개의 R²²는 -O(CH₂CH₂)O-의 시클릭 구조를 임의로 형성하고,

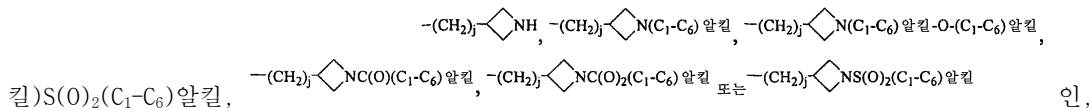
<135> R²²가 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOH, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂CH₃, -(CH₂)_jSO₂NH₂, -(CH₂)_jSO₂NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂N((C₁-C₆)알킬)₂,





<136> R²⁸ 이 독립적으로 지 6의 정수이며, 이고, 여기서의 x는 독립적으로 0 내

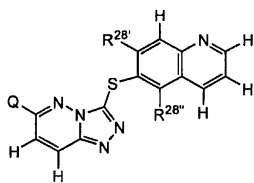
<137> R³⁵ 가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, (C₁-C₆)알킬, 시클로(C₃-C₁₀)알킬, 퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jOC(O)NH₂, -(CH₂)_jOC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)O(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)NH₂, -(CH₂)_jNHC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHC(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jS(O)_m(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jS(O)₂NH₂, -(CH₂)_jS(O)₂NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jS(O)₂N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHS(O)₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알



<138> 화학식 II의 화합물을 제공한다.

<139> 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물을 제공한다:

화학식 III



<140>

<141> 상기 식에서,

<142> Q는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고,

<143> R²²는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로

시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24,25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24,25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

<144> $R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 아미노, 아미노모노알킬 또는 아미노디알킬이고, 여기서의 $R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 는 각각 1개 내지 3개의 R^{35} 로 임의로 독립적으로 치환되며,

<145> R^{35} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아세티디닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31,32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이다.

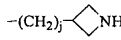
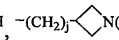
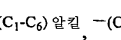
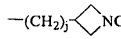
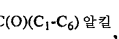
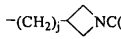
<146> 또다른 측면에서, 본 발명은

<147> Q가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나

치환되지 않은 피롤리딘, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리딘, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐이고,

<148> R²²가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR²³, -(CH₂)_jC(O)R²³, -(CH₂)_jC(O)OR²³, -(CH₂)_jNR^{24, 25}, -(CH₂)_jC(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)R²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)OR²³, -(CH₂)_jNR²⁶C(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)_jS(O)_mR²⁷, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{24, 25} 또는 -(CH₂)_jNR²⁶S(O)₂R²⁷이고,

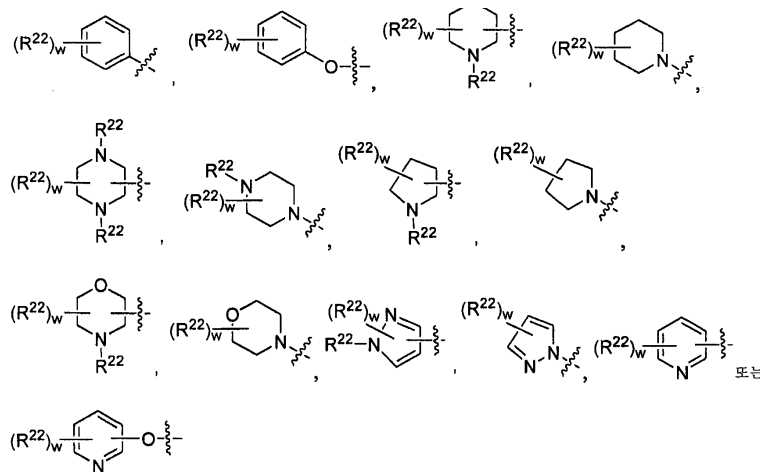
<149> R^{28'} 및 R^{28''}가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 퍼플루오로알킬이며,

<150> R³⁵가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³⁰, -(CH₂)_jC(O)R³⁰, -(CH₂)_jC(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR^{31, 32}, -(CH₂)_jC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jOC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jNR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)_jS(O)_mR³⁴, -(CH₂)_jS(O)₂NR^{31, 32}, -(CH₂)_jNR³³S(O)₂R³⁴, -(CH₂)_j-, -(CH₂)_j-알킬, -(CH₂)_j-알킬, -(CH₂)_j-알킬, -(CH₂)_j-알킬 또는 -(CH₂)_j-알킬 인,

<151> 화학식 III의 화합물을 제공한다.

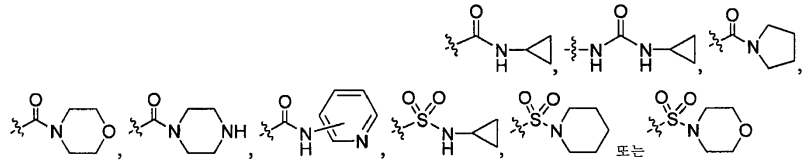
<152> 또다른 측면에서, 본 발명은

<153> Q가 독립적으로 수소, 클로로, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬 또는



알킬은 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고, 여기서의 w는 독립적으로 0 내지 3의 정수이거나, 또는 여기서의 2개의 R²²는 -O(CH₂CH₂)O-의 시클릭 구조를 임의로 형성하고,

<154> R²²가 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOH, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂CH₃, -(CH₂)_jSO₂NH₂, -(CH₂)_jSO₂NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂N((C₁-C₆)알킬)₂,



$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1-C_6)$ 알킬(OH), 페닐,
이고,

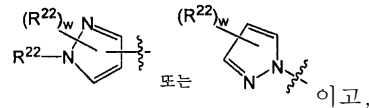
<155> $R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 알킬 또는 퍼플루오로알킬이며,

<156> R^{35} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬, 시클로(C_3-C_{10})알킬, 퍼플루오로(C_1-C_6)알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jO(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jC(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_jNH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jC(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jC(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jOC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jOC(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jOC(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jNHC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNHC(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNHC(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$, $-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알$

$-(CH_2)_j$ NH, $-(CH_2)_j$ N(C_1-C_6)알킬,
 $-(CH_2)_j$ N(C_1-C_6)알킬-O(C_1-C_6)알킬, $-(CH_2)_j$ NC(O)(C_1-C_6)알킬, $-(CH_2)_j$ NC(O)₂(C_1-C_6)알킬 또는
 $-(CH_2)_j$ NS(O)₂(C_1-C_6)알킬 인,

<157> 화학식 III의 화합물을 제공한다.

<158> 또다른 측면에서, 본 발명은



<159> Q가 독립적으로 $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$,

<160> $R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이며,

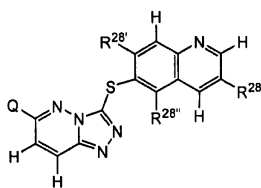
<161> R^{35} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬, 트리플루오로메틸,

$-(CH_2)_j$ NH, $-(CH_2)_j$ N(C_1-C_6)알킬, $-(CH_2)_j$ N(C_1-C_6)알킬-O(C_1-C_6)알킬,
 $-(CH_2)_j$ NC(O)(C_1-C_6)알킬, $-(CH_2)_j$ NC(O)₂(C_1-C_6)알킬 또는 $-(CH_2)_j$ NS(O)₂(C_1-C_6)알킬 인,

<162> 화학식 III의 화합물을 제공한다.

<163> 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물을 제공한다:

화학식 IV



<164>

<165> 상기 식에서,

<166> Q는 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지

않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 이속사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴이고,

<167>

R²²는 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, -(CH₂)₃CN, -(CH₂)₃OR²³, -(CH₂)₃C(O)R²³, -(CH₂)₃C(O)OR²³, -(CH₂)₃NR^{24, 25}, -(CH₂)₃C(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)₃OC(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)₃NR²⁶C(O)R²³, -(CH₂)₃NR²⁶C(O)OR²³, -(CH₂)₃NR²⁶C(O)NR^{24, 25}, -(CH₂)₃S(O)_mR²⁷, -(CH₂)₃S(O)₂NR^{24, 25} 또는 -(CH₂)₃NR²⁶S(O)₂R²⁷이고,

<168>

R²⁸은 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, -(CH₂)₃CN, -(CH₂)₃OR³⁰, -(CH₂)₃C(O)R³⁰, -(CH₂)₃C(O)OR³⁰, -(CH₂)₃NR^{31, 32}, -(CH₂)₃C(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)₃OC(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)₃NR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)₃NR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)₃NR³³C(O)NR^{31, 32}, -(CH₂)₃S(O)_mR³⁴, -(CH₂)₃S(O)₂NR^{31, 32} 또는 -(CH₂)₃NR³³S(O)₂R³⁴이고,

<169> $R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 또는 퍼플루오로알킬이고, 여기서의 R^{28} , $R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 는 각각 1개 내지 3개의 R^{35} 로 임의로 독립적으로 치환되며,

<170> R^{35} 는 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아제티디닐, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{31,32}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)R^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)OR^{30}$, $-(CH_2)_jNR^{33}C(O)NR^{31,32}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{34}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{31,32}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{33}S(O)_2R^{34}$ 이다.

<171> 또다른 측면에서, 본 발명은

<172> Q가 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, 아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아미노모노알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아미노디알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 페녹시, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피페라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 모르폴리닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 -O-피리디닐이고,

<173> R^{22} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jOR^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jC(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{24,25}$, $-(CH_2)_jC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jOC(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)R^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)OR^{23}$, $-(CH_2)_jNR^{26}C(O)NR^{24,25}$, $-(CH_2)_jS(O)_mR^{27}$, $-(CH_2)_jS(O)_2NR^{24,25}$ 또는 $-(CH_2)_jNR^{26}S(O)_2R^{27}$ 이고,

<174> R^{28} 이 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 페닐, 치환되거나 치환되지 않은 나프틸, 치환되거나 치환되지 않은 바이페닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 푸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티에닐, 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은

은 벤조티아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 퓨리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이미다졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴, 치환되거나 치환되지 않은 이소퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀살리닐, 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀리닐, 치환되거나 치환되지 않은 벤조옥사졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 [1,5]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리도[3,2-d]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 [1,7]나프티리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[4,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피롤로[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티에노[2,3-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐-2-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 치환되거나 치환되지 않은 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 치환되거나 치환되지 않은 피리다지닐-3-온, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아시아졸릴, 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 이미다조[4,5-b]피리디닐이고,

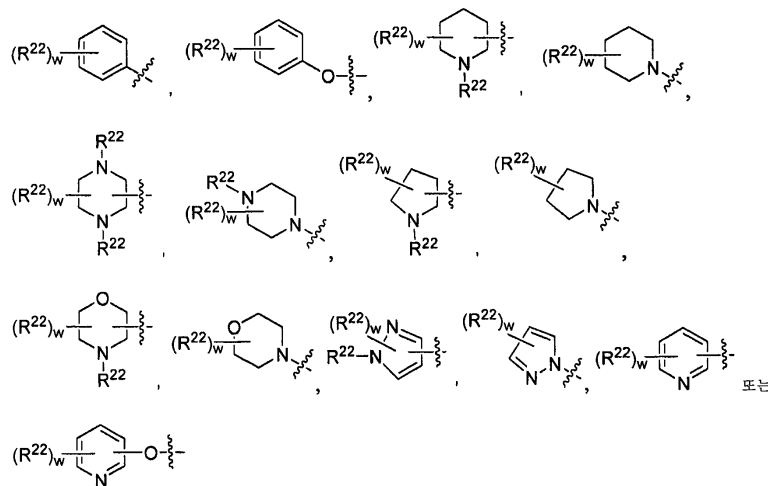
<175> R^{28'} 및 R^{28''} 가 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 퍼플루오로알킬이며,

<176> R³⁵ 가 독립적으로 수소, 할로겐, 니트로, 시아노, 히드록실, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 퍼플루오로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jOR³⁰, -(CH₂)_jC(O)R³⁰, -(CH₂)_jC(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³¹R³², -(CH₂)_jC(O)NR³¹R³², -(CH₂)_jOC(O)NR³¹R³², -(CH₂)_jNR³³C(O)R³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)OR³⁰, -(CH₂)_jNR³³C(O)NR³¹R³², -(CH₂)_jS(O)_mR³⁴, -(CH₂)_j-(NH), -(CH₂)_j-N(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j-N(C₁-C₆)알킬-O-(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j-N(C₁-C₆)알킬-O-(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jS(O)₂NR³¹R³², -(CH₂)_jNR³³S(O)₂R³⁴, -(CH₂)_j-N(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_j-N(C₁-C₆)알킬 또는 -(CH₂)_j-N(S(O)₂(C₁-C₆)알킬)인,

<177> 화학식 IV의 화합물을 제공한다.

<178> 또다른 측면에서, 본 발명은

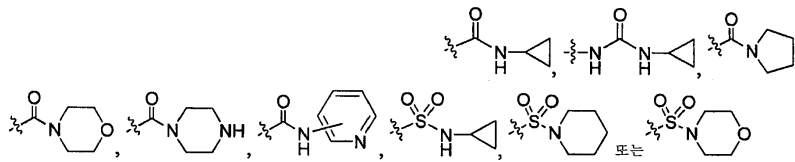
<179> Q가 독립적으로 수소, 클로로, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 퍼플루오로알킬, -NH₂, -NH(C₁-C₆)알킬 또는



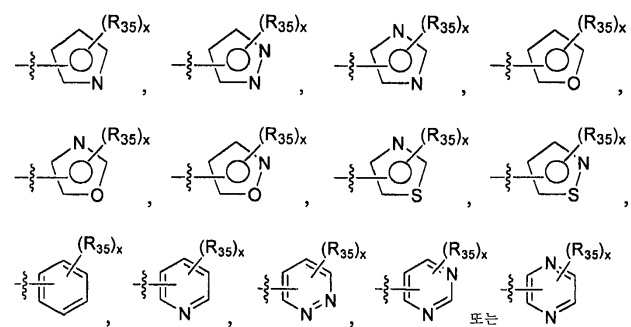
-N[(C₁-C₆)알킬]₂, 이고, 여기서의 각각의

알킬은 1개 내지 3개의 R²²로 임의로 독립적으로 치환되고, 여기서의 w는 독립적으로 0 내지 3의 정수이거나, 또는 여기서의 2개의 R²²는 -O(CH₂CH₂)O-의 시클릭 구조를 임의로 형성하고,

<180> R²²가 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jCN, -(CH₂)_jO(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jOH, -(CH₂)_jC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNH₂, -(CH₂)_jNH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jN((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jC(O)NH₂, -(CH₂)_jC(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -(CH₂)_jNHC(O)(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jNHSO₂(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂CH₃, -(CH₂)_jSO₂NH₂, -(CH₂)_jSO₂NH(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_jSO₂N((C₁-C₆)알킬)₂,

$-(CH_2)_jSO_2NH(C_1-C_6)$ 알킬(OH), 페닐,  이고,

<181> R^{28} 이 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸,

 이고, 여기서의 x는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고,

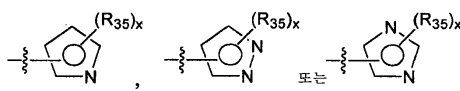
<182> $R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 알킬 또는 퍼플루오로알킬이며,

<183> R^{35} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬, 시클로(C_3-C_{10})알킬, 퍼플루오로(C_1-C_6)알킬, $-(CH_2)_jCN$, $-(CH_2)_jO(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jC(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNH_2$, $-(CH_2)_jNH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jC(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jC(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jOC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jOC(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jOC(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jNHC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNHC(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)O(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNHC(O)NH_2$, $-(CH_2)_jNHC(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNHC(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jS(O)_m(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jS(O)_2NH_2$, $-(CH_2)_jS(O)_2NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jS(O)_2N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(CH_2)_jNHS(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)NH$, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)NC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN((C_1-C_6)알킬)NC(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(CH_2)_jNS(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬 인,

<184> 화학식 IV의 화합물을 제공한다.

<185> 또다른 측면에서, 본 발명은

<186> Q가 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6) 알킬, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-N[(C_1-C_6)알킬]_2$ 이고,

<187> R^{28} 이 독립적으로  이고,

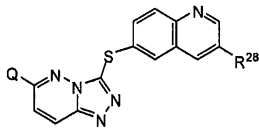
<188> $R^{28'}$ 및 $R^{28''}$ 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬 또는 트리플루오로메틸이며,

<189> R^{35} 가 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알킬, 트리플루오로메틸, $-(CH_2)_jNH$, $-(CH_2)_jN(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jN(C_1-C_6)알킬-O-(C_1-C_6)알킬$, $-(CH_2)_jNC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_jNC(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-(CH_2)_jNS(O)_2(C_1-C_6)$ 알킬 인,

<190> 화학식 IV의 화합물을 제공한다.

<191> 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물을 제공한다:

화학식 V



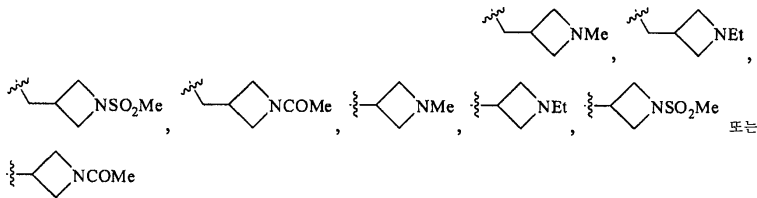
<192>

<193> 상기 식에서,

<194> Q는 메틸, 에틸, 시클로프로필, 이소프로필, -NHCH₃ 또는 -CH₂CF₃이고,

<195> R²⁸은 이며,

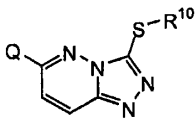
<196> R³⁵는 메틸, 에틸, 시클로프로필 또는 CF₃CH₂-,



이다.

<197> 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물을 제공한다:

화학식 VI

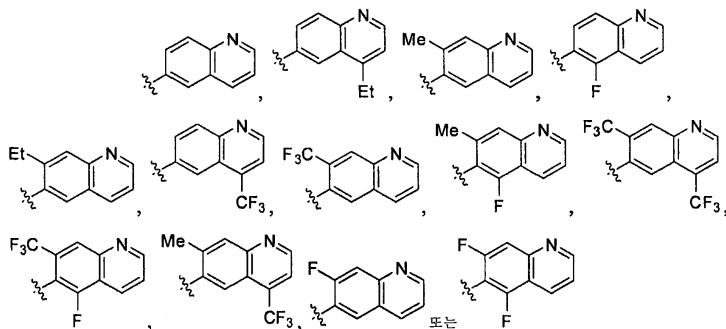


<198>

<199> 상기 식에서,

<200> Q는 이고,

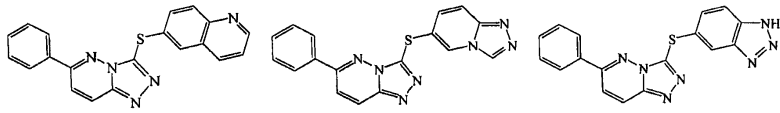
<201> R²²는 메틸, 에틸, 시클로프로필 또는 CF₃CH₂-이며,



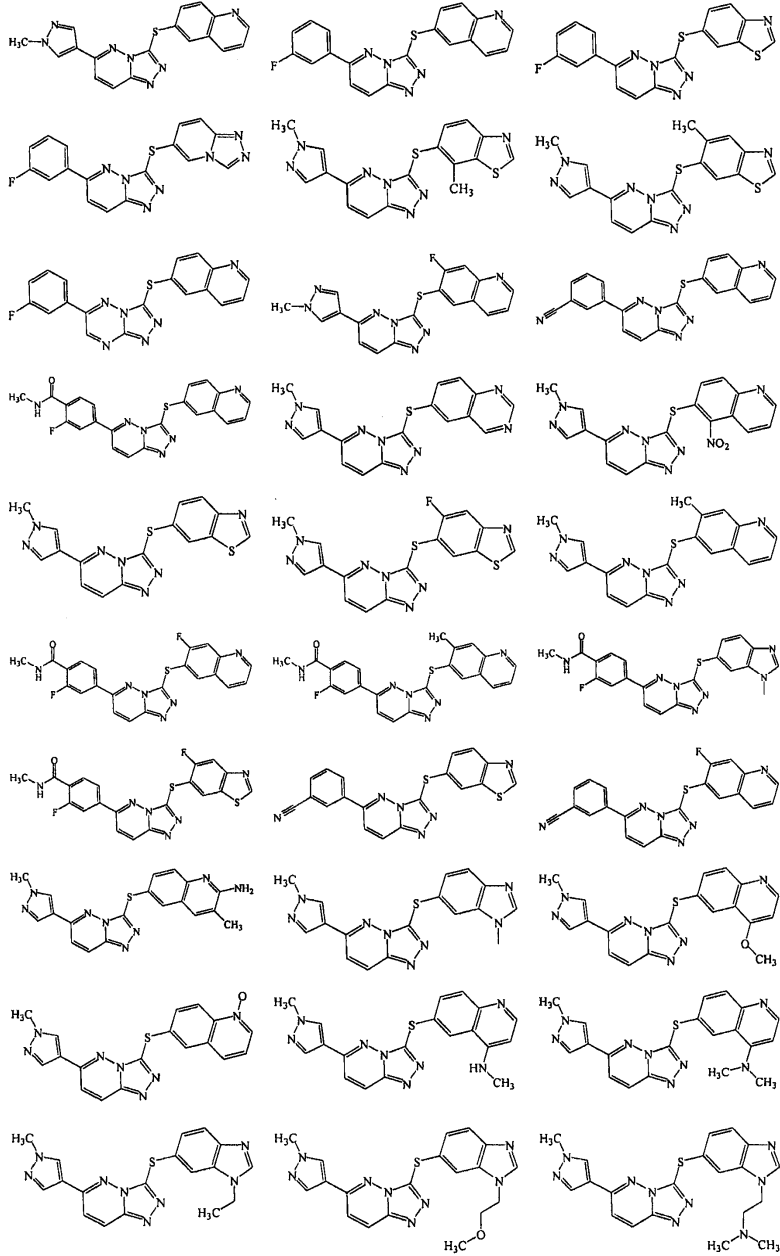
<202> R¹⁰은 이다.

<203>

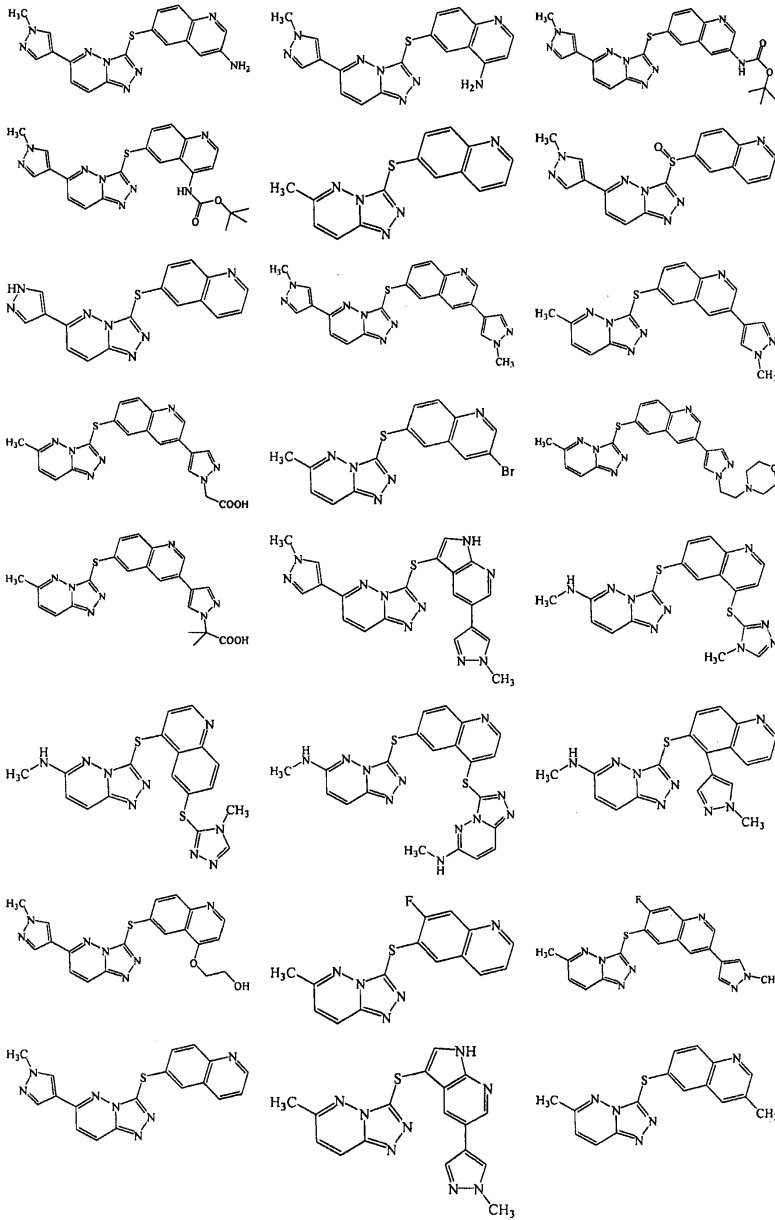
또다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 제공한다:

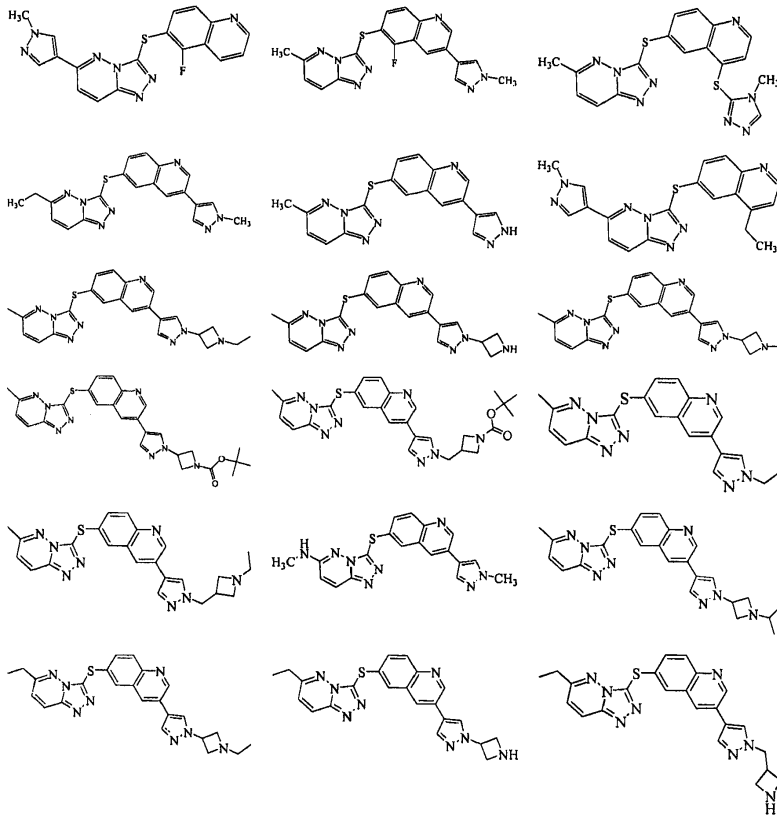


<204>



<205>





<207>

<208>

또다른 측면에서, 본 발명은 단백질 키나제를 화학식 I의 화합물과 접촉시켜서, 상기 단백질 키나제의 활성을 조정하는 방법을 제공한다.

<209>

또다른 측면에서, 본 발명은 Ron 수용체 티로신 키나제, Met 수용체 티로신 키나제, ALK 수용체 티로신 키나제, MER 수용체 티로신 키나제, Tyro3/Sky 수용체 티로신 키나제, AXL 수용체 티로신 키나제, TRKC 수용체 티로신 키나제, ROS 수용체 티로신 키나제, CSF1R/FMS 수용체 티로신 키나제, BRAF 키나제 또는 Raf1 키나제인 단백질 키나제를 화학식 I의 화합물과 접촉시켜서, 상기 단백질 키나제의 활성을 조정하는 방법을 제공한다.

<210>

또다른 측면에서, 본 발명은 Met 수용체 티로신 키나제인 단백질 키나제를 화학식 I의 화합물과 접촉시켜서, Met 수용체 티로신 키나제인 단백질 키나제의 활성을 조정하는 방법을 제공한다.

<211>

또다른 측면에서, 본 발명은 암의 치료가 필요한 인간 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하여, 상기 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

<212>

또다른 측면에서, 본 발명은 유방암, 폐암, 흑색종, 결장직장암, 방광암, 난소암, 전립선암, 신장암, 편평 세포암, 교아세포종, 췌장암, 평활근육종, 다발성 골수종, 유두상 신세포 암종, 위암, 간암, 두경부암, 흑색종 및 백혈병 (예컨대 골수성, 만성 골수성, 급성 림프모세포성, 만성 림프모세포성, 호지킨, 및 기타 백혈병 및 혈액계 암)인 암의 치료가 필요한 인간 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하여, 상기 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

<213>

또다른 측면에서, 본 발명은 MET 돌연변이, MET 유전자 증폭을 갖는 암, MET 단백질을 발현하는 암, 인산화된 MET를 발현하는 암, 활성화된 MET 신호전달을 갖는 암, HGF를 발현하는 암, 다른 키나제 표적에 대한 마커를 발현하는 암을 포함하는 암의 치료가 필요한 인간 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하여, 상기 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

<214>

또다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하여, 리스테리아 침윤, 다발성 골수종과 관련이 있는 골용해, 말라리아 감염, 당뇨병성 망막증, 건선, 및 관절염을 치료하는 방법을 제공한다.

<215>

또다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용가능한 부형제 중에 화학식 I의 화합물을 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

<216>

또다른 측면에서, 본 발명은 증식성 세포의 전이를 예방하고/하거나 억제하는 처치가 필요한 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하여, 상기 환자에서 증식성 세포의 전이를 예방하고/하거나 억제하는 방법을 제공한다.

제공한다.

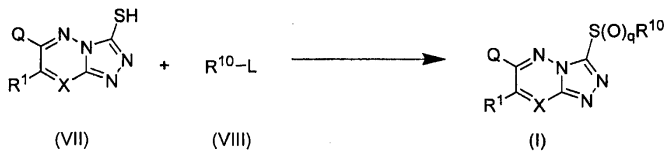
<217> 또다른 측면에서, 본 발명은 증식성 세포의 전이를 예방하고/하거나 억제하는 처치가 필요한 환자에게 제약상 허용가능한 부형제 중에 화학식 I의 화합물을 함유하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하여, 상기 환자에서 증식성 세포의 전이를 예방하고/하거나 억제하는 방법을 제공한다.

<218> 또다른 측면에서, 본 발명은

<219> a) 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 VIII의 화합물 (여기서, L은 Cl, Br, I, OSO₂CF₃ 또는 H임)과 반응시키는 단계, 및

<220> b) 화학식 I의 화합물을 임의로 산화시키는 단계

<221> 에 의해 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



<222> 또다른 측면에서, 본 발명은 상기 a) 및 b)의 단계를 수행하되, 이때 상기 반응이 용매, 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 일어나는 것인, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<224> 또다른 측면에서, 본 발명은 상기 a) 및 b)의 단계를 수행하되, 이때 상기 용매가 N,N-디메틸포름아미드이고, 염기가 N,N-디이소프로필에틸아민이고, 금속 촉매가 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)이며, 리간드가 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐인, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<225> 또다른 측면에서, 본 발명은 상기 a) 및 b)의 단계를 수행하되, 이때 상기 화학식 VI의 화합물이 아릴 할라이드 또는 헤테로아릴 할라이드이고, 상기 반응이 용매 및 염기의 존재하에 일어나는 것인, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<226> 또다른 측면에서, 본 발명은 상기 a) 및 b)의 단계를 수행하되, 이때 상기 용매가 메탄올, 에탄올, n-프로판올, sec-프로판올 또는 이소프로판올이고, 염기가 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<227> **키나제의 억제 방법**

<228> 또다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제를 사용하여 단백질 키나제 활성을 조정하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "키나제 활성을 조정하는"은 단백질 키나제가 본 발명의 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제와 접촉시에 상기 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제가 없을 때보다 상기 단백질 키나제의 활성이 증가되거나 감소된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명은 단백질 키나제를 본 발명의 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제와 접촉시켜서 상기 단백질 키나제의 활성을 조정하는 방법을 제공한다.

<229> 예시적인 실시양태에서, 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제는 키나제 활성을 억제한다. 본원에서 키나제 활성을 언급하며 사용된 바와 같이, 용어 "억제"는 키나제가 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제와 접촉시에 상기 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제가 없을 때보다 상기 키나제의 활성이 감소된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명은 단백질 키나제를 본 발명의 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제와 접촉시켜서 단백질 키나제의 활성을 억제하는 방법을 추가로 제공한다.

<230> 특정 실시양태에서, 상기 단백질 키나제는 단백질 티로신 키나제이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 단백질 티로신 키나제는 포스페이트 공여자 (예컨대, ATP와 같은 뉴클레오티드 포스페이트 공여자)를 사용하여 단백질 중의 티로신 잔기의 인산화를 촉매하는 효소를 지칭한다. 단백질 티로신 키나제는 예를 들어 아벨슨(Abelson) 티로신 키나제 ("Ab1") (예컨대 c-Ab1 및 v-Ab1), Ron 수용체 티로신 키나제 ("RON"), Met 수용체 티로신 키나제 ("MET"), Fms-유사 티로신 키나제 ("FLT") (예컨대 FLT3), src-부류 티로신 키나제 (예컨대 lyn, CSK) 및 p21-활성화된 키나제-4 ("PAK"), FLT3, 오로라-A 키나제, B-림프양 티로신 키나제 ("Blk"), 사이클린-의존성 키나제 ("CDK") (예컨대 CDK1 및 CDK5), src-부류 관련 단백질 티로신 키나제 (예컨대 Fyn 키나제), 글리코젠 신타제 키나제 ("GSK") (예컨대 GSK3 α 및 GSK3 β), 림프구 단백질 티로신 키나제 ("Lck"), 리보솜 S6 키나제 (예컨대

Rsk1, Rsk2 및 Rsk3), 정자의 티로신 키나제 (예컨대 Yes), 및 티로신 키나제 활성을 나타내는 이들의 아형 및 동족체를 포함한다.

- <231> 특정 실시양태에서, 상기 단백질 키나제는 Met 수용체 티로신 키나제이다.
- <232> 또다른 실시양태에서, 상기 키나제는 돌연변이체 키나제, 예컨대 돌연변이체 MET이다. 유용한 돌연변이체 MET 키나제는 예를 들어 세포외 또는 막횡단 도메인 또는 세포질 도메인에서 삽입 및 결실을 포함하는 돌연변이를 갖는 MET 키나제를 포함하며, 하기 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다: Ser1058Pro, Val1110Ile, His1112Tyr, His1124Asp, Met1149Thr, Val1206Leu 또는 Met1268Thr.
- <233> MET 키나제는 예를 들어 세포외 또는 막횡단 도메인 또는 세포질 도메인에서 삽입 및 결실을 포함하는 돌연변이를 갖는 MET 키나제를 포함하며, 하기 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다: Ser1058Pro, Val1110Ile, His1112Tyr, His1124Asp, Met1149Thr, Val1206Leu 또는 Met1268Thr.
- <234> 일부 실시양태에서, 상기 키나제는 공지된 키나제에 상동성이다 (본원에서 "상동성 키나제"라고도 지칭함). 상동성 키나제의 생물학적 활성을 억제하는데 유용한 화합물 및 조성물은 예를 들어 결합 검정법으로 초기에 스크리닝될 수 있다. 상동성 효소는 공지된 진장 키나제의 아미노산 서열과 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상 동일하거나, 공지된 키나제 활성 도메인과 70%, 80% 또는 90%의 상동성을 갖는 동일 길이의 아미노산 서열을 포함한다. 상동성은 예를 들어 문헌 [Altschul, et al., Nuc. Acids Rec. 25:3389-3402 (1997)]에 기재된 것과 같은 (이에 제한되지 않음) PSI BLAST 검색을 이용하여 결정할 수 있다. 특정 실시양태에서, 50% 이상 또는 70% 이상의 서열이 이 분석에서 정렬된다. 정렬을 수행하기 위한 다른 도구는, 예를 들어 포스트스크립트(PostScript) 버전의 정렬을 생성하는데 사용될 수 있는 DbClustal 및 ESPript를 포함한다. 문헌 ([Thompson et al., Nucleic Acids Research, 28:2919-26, 2000], [Gouet, et al., Bioinformatics, 15:305-08 (1999)])을 참조한다. 상동체는 예를 들어 FLT3, Abl 또는 또다른 공지된 키나제, 또는 FLT3, Abl 또는 또다른 공지된 키나제의 임의의 기능성 도메인을 갖는 100개 이상의 아미노산에 대한 BLAST E-값이 1×10^{-6} 일 수 있다 [Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25:3389-402 (1997)].
- <235> 상동성은 효소의 활성 부위 결합 포켓과 공지된 키나제의 활성 부위 결합 포켓을 비교하여 결정할 수도 있다. 예를 들어, 상동성 효소에서, 상기 분자 또는 상동체의 아미노산 중 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상이 크기 면에서 키나제 도메인에 필적하는 도메인의 아미노산 구조 좌표를 가지며, 알파 탄소 원자의 평균 제곱근 편차가 최대 약 1.5Å, 약 1.25Å, 약 1Å, 약 0.75Å, 약 0.5Å 및/또는 약 0.25Å이다.
- <236> 본 발명의 화합물 및 조성물은 키나제 활성을 억제하는데 유용하고, 또한 ATP에 결합하는 다른 효소를 억제하는데에도 유용하다. 따라서, 이것들은 이러한 ATP-결합 효소 활성을 억제하여 완화될 수 있는 질환 및 장애의 치료에 유용하다. 이러한 ATP 결합 효소를 결정하는 방법은 당업자에게 공지된 것, 상동성 효소의 선택과 관련하여 본원에서 논의된 것, 및 단백질 부류 또는 도메인의 기호, 서열 패턴, 모티프 또는 프로파일을 함유하는 효소를 식별할 수 있는 데이터베이스 PROSITE를 사용하는 것을 포함한다.
- <237> 본 발명의 화합물 및 이들의 유도체는 키나제-결합 작용제로 사용될 수도 있다. 결합 작용제로서, 이러한 화합물 및 유도체는 친화도 크로마토그래피 적용을 위한 속박(tethered) 기질로서 안정적인 수지에 결합될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 이들의 유도체는 또한 효소 또는 폴리펩티드 특징규명, 구조 및/또는 기능을 조사하는데 사용되도록 변형 (예를 들어, 방사선표지 또는 친화도 표지 등)될 수도 있다.
- <238> 예시적인 실시양태에서, 본 발명의 바이시클릭 트리아졸 키나제 조절제는 키나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 상기 키나제 억제제는 1 마이크로몰 미만의 IC₅₀ 또는 억제 상수 (K_i)를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 상기 키나제 억제제는 500 마이크로몰 미만의 IC₅₀ 또는 억제 상수 (K_i)를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 상기 키나제 억제제는 10 마이크로몰 미만의 IC₅₀ 또는 K_i를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 상기 키나제 억제제는 1 마이크로몰 미만의 IC₅₀ 또는 K_i를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 상기 키나제 억제제는 500 나노몰 미만의 IC₅₀ 또는 K_i를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 상기 키나제 억제제는 10 나노몰 미만의 IC₅₀ 또는 K_i를 갖는다. 또다른 실시양태에서, 상기 키나제 억제제는 1 나노몰 미만의 IC₅₀ 또는 K_i를 갖는다.
- <239> **치료 방법**
- <240> 또다른 측면에서, 본 발명은 유기체 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에서 키나제 활성에 의해 매개되는 질환

(키나제-매개 질환 또는 장애)을 치료하는 방법을 제공한다. "키나제-매개" 또는 "키나제-관련" 질환이란, 상기 질환 또는 증상이 키나제 활성의 억제로 완화될 수 있는 질환 (예를 들어, 키나제가 질환 과정의 신호전달, 매개, 조정 또는 조절에 관여하는 질환)을 의미한다. "질환"이란, 질환 또는 질환 증상을 의미한다.

<241> 키나제-관련 질환의 예는 암 (예컨대 백혈병, 종양 및 전이), 알러지, 천식, 염증 (예컨대 염증성 기도 질환), 폐쇄성 기도 질환, 자가면역 질환, 대사 질환, 감염 (예를 들어, 박테리아, 바이러스, 효모, 진균에 의한 감염), CNS 질환, 뇌종양, 퇴행성 신경 질환, 심혈관계 질환, 및 혈관신생, 신혈관 생성(neovascularization) 및 혈관 형성(vasculogenesis)과 관련된 질환을 포함한다. 예시적인 실시양태에서, 상기 화합물은 백혈병을 비롯한 암, 및 비정상적 세포 증식을 수반하는 다른 질환 또는 장애, 골수증식 장애, 혈액계 장애, 천식, 염증성 질환 또는 비만의 치료에 유용하다.

<242> 본 발명의 화합물로 치료되는 암의 보다 구체적인 예는, 유방암, 폐암, 흑색종, 결장직장암, 방광암, 난소암, 전립선암, 신장암, 편평 세포암, 교아세포종, 췌장암, 평활근육종, 다발성 골수종, 유두상 신세포 암종, 위암, 간암, 두경부암, 흑색종 및 백혈병 (예컨대 골수성, 만성 골수성, 급성 림프모세포성, 만성 림프모세포성, 호지킨, 및 기타 백혈병 및 혈액계 암)을 포함한다.

<243> 본 발명의 화합물 또는 조성물에 의한 처치가 치료 또는 예방에 유용한 질환 또는 장애의 다른 구체적인 예는, 이식 거부 (예를 들어, 신장, 간, 심장, 폐, 섬 세포, 췌장, 골수, 각막, 소장, 피부 동종이식 또는 이종이식 및 다른 이식), 이식편 대 숙주 질환, 골관절염, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 염증성 장 질환 (예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염 및 다른 장 질환), 신장 질환, 약액질, 폐혈성 쇼크, 루푸스, 중증 근무력증, 건선, 피부염, 습진, 지루, 알츠하이머병, 파킨슨병, 화학요법 동안의 줄기 세포 보호, 자가 또는 동종이체 골수 이식을 위한 생체의 선택 또는 생체의 세정(purgine), 안구 질환, 망막증 (예를 들어 황반 변성, 당뇨병성 망막증, 및 다른 망막증), 각막 질환, 녹내장, 감염 (예를 들어 박테리아, 바이러스 또는 진균에 의한 감염), 및 재발협착증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 심장 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

<244> **조합 요법**

<245> 또다른 측면에서, 본 발명은 대상체에서 세포 증식 장애 또는 Met와 관련이 있는 장애를 치료하거나 상기 장애의 발병을 억제하는 조합 요법을 제공한다. 조합 요법은 대상체에게 치료 또는 예방 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하고, 화학요법, 방사선 요법, 유전자 요법 및 면역요법을 포함하는 1종 이상의 다른 항-세포 증식 요법을 실시하는 것을 포함한다.

<246> 또다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 화학요법과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 화학요법은 화학요법제를 사용한 요법을 지칭한다. 다양한 화학요법제가 본원에 개시된 조합 치료 방법에 사용될 수 있다. 고려되는 화학요법제는 예를 들어 백금 화합물 (예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴); 탁산 화합물 (예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀); 캄포토테신 화합물 (이리노테칸, 토포테칸); 빈카 알칼로이드 (예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈); 항-종양 뉴클레오시드 유도체 (예컨대, 5-플루오로우라실, 류코보린, 겐시타빈, 카페시타빈); 알킬화제 (예컨대, 시클로포스파미드, 카르무스틴, 로무스틴, 티오테파); 에피도도필로톡신/포도필로톡신 (예컨대 에토포시드, 테니포시드); 아로마타제 억제제 (예컨대, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄); 항-에스트로겐 화합물 (예컨대, 타목시펜, 풀베스트란트); 항-엽산제 (예컨대, 프리메트렉세드 이나트륨); 저메틸화제(hypomethylating agent) (예컨대, 아자시티딘); 생물학적 작용제 (예컨대, 겐투자맴, 세특시맴, 리특시맴, 페르투주맴, 트라스투주맴, 베바시주맴, 에를로티닙); 항생제/안트라사이클린 (예컨대 이다루비신, 악티노마이신 D, 블레오마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 미토마이신 C, 닥티노마이신, 카르미노마이신, 다우노마이신); 항-대사물질 (예컨대, 클로파라빈, 아미노프테린, 시토신 아라비노시드, 메토트렉세이트); 튜블린-결합제 (예컨대 콤프레타스타틴, 콜치신, 노코다졸); 토포이소머라제 억제제 (예컨대, 캄프토테신); 분화제 (예컨대, 레티노이드, 비타민 D 및 레티노산); 레티노산 대사 차단제 (RAMBA) (예컨대, 약큐탄); 키나제 억제제 (예컨대, 플라보페리돌, 이마티닙 메실레이트, 게피티닙, 에를로티닙, 수니티닙, 라파티닙, 소라피닙, 템시롤리무스, 다사티닙); 파르네실트랜스퍼라제 억제제 (예컨대, 티피파르닙); 히스톤 데아세틸라제 억제제; 유비퀴틴-프로테아솜 경로의 억제제 (예컨대, 보르테조미드, 온텔리스)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

<247> 추가의 유용한 작용제는, 허용되는 화학요법제에 대해 내성이 있는 종양 세포에서 억제감수성을 수립하고 약물-감수성 악성종양에서 그 효능을 강화하기 위해서 항-신생물 작용제와 조합하는 것이 유용하다고 밝혀진 칼슘 길항제인 베라파밀을 포함한다. 문헌 [Simpson W G, The calcium channel blocker verapamil and cancer

chemotherapy. Cell Calcium. December 1985;6(6):449-67]을 참조한다. 추가로, 새로 부상하는 화학요법제도 본 발명의 화합물과 조합하는 것이 유용하다고 여겨진다.

- <248> 또다른 측면에서, 본 발명은 방사선 요법과 조합되어 투여될 수 있는 화합물을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "방사선 요법"은 방사선에 노출시킬 필요가 있는 대상체를 방사선에 노출시키는 것을 포함하는 요법을 지칭한다. 이러한 요법은 당업자에게 공지되어 있다. 방사선 요법의 적절한 방안은 방사선 요법이 단독으로 사용되거나 다른 화학요법제와 조합되어 사용되는 임상 요법에서 이미 사용되는 것들과 유사할 것이다.
- <249> 또다른 측면에서, 본 발명은 유전자 요법과 조합되어 투여될 수 있는 화합물을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "유전자 요법"은 종양 발생에 관여하는 특정 유전자를 표적으로 하는 요법을 지칭한다. 가능한 유전자 요법 전략은 결함이 있는 암-억제 유전자의 복원, 성장 인자 및 이들의 수용체를 코딩하는 유전자에 상응하는 안티센스 DNA를 사용한 세포 형질도입 또는 형질감염, RNA-기체의 전략, 예컨대 리보자임, RNA 유인물, 안티센스 메신저 RNA 및 작은 간섭 RNA (siRNA) 분자 및 소위 '자살 유전자'의 사용을 포함한다.
- <250> 다른 측면에서, 본 발명은 면역요법과 조합되어 투여될 수 있는 화합물을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "면역요법"은 종양 발생에 관여하는 특정 단백질에 특이적인 항체를 사용하여 상기 단백질을 표적으로 하는 요법을 지칭한다. 예를 들어, 혈관 내피 성장 인자에 대한 모노클로날 항체가 암 치료에 사용되어 왔다.
- <251> 본 발명의 화합물에 추가하여 제2의 의약품이 사용되는 경우, 이들 2종의 의약품은 대략 동일한 시간에 동시에 (예컨대, 별도의 조성물 또는 단위 조성물 중에 포함됨) 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수도 있고, 또는 별도의 투여 스케줄에 따라 투여될 수도 있다. 별도의 투여 스케줄에 따라 투여되는 경우, 이들 2종의 화합물은 유리하거나 상승작용적 효과가 달성되는 것을 보장하기에 충분한 기간 및 그러한 양 및 방식으로 투여될 것이다. 바람직한 방법 및 투여 순서, 및 조합물의 각 성분에 대한 각각의 투여량 및 투약법은 본 발명의 화합물과 함께 투여될 특정 화학요법제, 이들의 투여 경로, 치료할 특정 종양 및 치료받을 특정 개체에 따라 달라진다는 것을 알 것이다.
- <252> 당업자가 이해하는 바와 같이, 화학요법제의 적절한 용량은 화학요법제가 단독으로 투여되거나 다른 화학요법제와 조합되어 투여되는 임상 요법에서 이미 사용되는 것들과 일반적으로 유사하거나 그보다 낮을 것이다.
- <253> 최적의 방법 및 투여 순서 및 투여량 및 투약법은 통상의 방법을 이용하고 본원에 기재되어 있는 정보에 비추어 당업자가 쉽게 결정할 수 있다.
- <254> 단지 예시하자면, 백금 화합물은 신체 표면적 1 제곱미터 당 1 내지 500 mg (mg/m²)의 투여량, 예를 들어 50 내지 400 mg/m²의 투여량으로, 특히 시스플라틴의 경우에는 약 75 mg/m²의 투여량으로, 카르보플라틴의 경우에는 약 300 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여된다. 시스플라틴은 경구로 흡수되지 않기 때문에 정맥내, 피하, 종양내 또는 복강내 주사로 전달해야 한다.
- <255> 단지 예시하자면, 탁산 화합물은 신체 표면적 1 제곱미터 당 50 내지 400 mg (mg/m²)의 투여량, 예를 들어 75 내지 250 mg/m²의 투여량으로, 특히 파클리탁셀의 경우에는 약 175 내지 250 mg/m²의 투여량으로, 도세탁셀의 경우에는 약 75 내지 150 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여된다.
- <256> 단지 예시하자면, 캄프토테신 화합물은 신체 표면적 1 제곱미터 당 0.1 내지 400 mg (mg/m²)의 투여량, 예를 들어 1 내지 300 mg/m²의 투여량으로, 특히 이리노테칸의 경우에는 약 100 내지 350 mg/m²의 투여량으로, 토포테칸의 경우에는 약 1 내지 2 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여된다.
- <257> 단지 예시하자면, 빈카 알칼로이드는 신체 표면적 1 제곱미터 당 2 내지 30 mg (mg/m²)의 투여량으로, 특히 빈블라스틴의 경우에는 약 3 내지 12 mg/m²의 투여량으로, 빈크리스틴의 경우에는 약 1 내지 2 mg/m²의 투여량으로, 비노렐빈의 경우에는 약 10 내지 30 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여될 수 있다.
- <258> 단지 예시하자면, 항-종양 뉴클레오사이드 유도체는 신체 표면적 1 제곱미터 당 200 내지 2500 mg (mg/m²)의 투여량, 예를 들어 700 내지 1500 mg/m²의 투여량으로 유리하게 투여될 수 있다. 5-플루오로우라실 (5-FU)은 통상적으로 정맥내 투여를 통해 200 내지 500 mg/m² (바람직하게는 3 내지 15 mg/kg/일) 범위의 용량으로 사용된다. 겐시타빈은 약 800 내지 1200 mg/m²의 투여량으로 유리하게 투여되고, 카페시타빈은 약 1000 내지 2500 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여된다.
- <259> 단지 예시하자면, 알킬화제는 신체 표면적 1 제곱미터 당 100 내지 500 mg (mg/m²)의 투여량, 예를 들어 120 내지 200 mg/m²의 투여량으로, 특히 시클로포스파미드의 경우에는 약 100 내지 500 mg/m²의 투여량으로, 클로르암부실의 경우에는 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 0.2 mg의 투여량으로, 카르무스틴의 경우에는 약 150 내지 200 mg/

m²의 투여량으로, 로무스틴 경우에는 약 100 내지 150 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여될 수 있다.

- <260> 단지 예시하자면, 포도필로톡신 유도체는 신체 표면적 1 제곱미터 당 30 내지 300 mg (mg/m²)의 투여량, 예를 들어 50 내지 250 mg/m²의 투여량으로, 특히 에토포시드의 경우에는 약 35 내지 100 mg/m²의 투여량으로, 테니포시드의 경우에는 약 50 내지 250 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여될 수 있다.
- <261> 단지 예시하자면, 안트라사이클린 유도체는 신체 표면적 1 제곱미터 당 10 내지 75 mg (mg/m²)의 투여량, 예를 들어 15 내지 60 mg/m²의 투여량으로, 특히 독소루비신의 경우에는 약 40 내지 75 mg/m²의 투여량으로, 다우노루비신의 경우에는 약 25 내지 45 mg/m²의 투여량으로, 이다루비신의 경우에는 약 10 내지 15 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여될 수 있다.
- <262> 단지 예시하자면, 항-에스트로겐 화합물은 특정 작용제 및 치료할 상태에 따라 1일 약 1 내지 100 mg의 투여량으로 유리하게 투여될 수 있다. 타목시펜은 5 내지 50 mg, 바람직하게는 10 내지 20 mg의 투여량으로 1일 2회 경구로 유리하게 투여하면서, 치료 효과를 달성하고 유지하기에 충분한 시간 동안 상기 요법을 계속한다. 토레미펜은 약 60 mg의 투여량으로 1일 1회 경구로 유리하게 투여하면서, 치료 효과를 달성하고 유지하기에 충분한 시간 동안 상기 요법을 계속한다. 아나스트로졸은 약 1 mg의 투여량으로 1일 1회 경구로 유리하게 투여한다. 드롤록시펜은 약 20 내지 100 mg의 투여량으로 1일 1회 경구로 유리하게 투여한다. 랄록시펜은 약 60 mg의 투여량으로 1일 1회 경구로 유리하게 투여한다. 엑세메스탄은 약 25 mg의 투여량으로 1일 1회 경구로 유리하게 투여한다.
- <263> 단지 예시하자면, 생물학적 작용제는 신체 표면적 1 제곱미터 당 약 1 내지 5 mg (mg/m²)의 투여량으로 유리하게 투여할 수도 있고, 상이한 경우에는 당업계에 공지된 바와 같은 투여량으로 투여할 수도 있다. 예를 들어, 트라스투주맙은 1 내지 5 mg/m²의 투여량, 특히 2 내지 4 mg/m²의 투여량으로 처치 과정마다 유리하게 투여된다.
- <264> 투여량은 처치 과정마다 예를 들어 1회, 2회, 또는 그 이상 투여될 수 있으며, 이것은 예를 들어 7일, 14일, 21일 또는 28일 마다 반복될 수 있다.
- <265> 본 발명의 화합물은 대상체에게 전신, 예를 들어 정맥내, 경구, 피하, 근육내, 피내 또는 비경구 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 대상체에게 국소 투여될 수도 있다. 국소 전달 시스템의 비-제한적인 예는 혈관내 약물 전달 카테터, 와이어, 약리 스텐트, 및 관내 페이빙(endoluminal paving)을 포함하는 관강내 의료 장치의 사용을 포함한다.
- <266> 추가로, 본 발명의 화합물은 표적 부위에서 상기 화합물의 높은 국소 농도를 달성하기 위해서 대상체에게 표적화 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 상기 약물 또는 작용제가 표적 조직과 수시간 내지 수주 범위의 기간 동안 접촉된 상태로 유지하기 위한 목적으로 급속-방출 또는 저속-방출용으로 제제화될 수 있다.
- <267> **제약 조성물 및 투여**
- <268> 또다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용가능한 부형제와 혼합된 바이시클릭 트리아졸 키나제 조절제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 당업자는 상기 제약 조성물이 전술한 바이시클릭 트리아졸 키나제 조절제의 제약상 허용가능한 염을 포함한다는 것을 이해할 것이다.
- <269> 치료 및/또는 진단 용도에서, 본 발명의 화합물은 전신 및 국부 또는 국소 투여를 비롯한 다양한 투여 방식을 위해 제제화될 수 있다. 기술 및 제제화는 일반적으로 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾을 수 있다.
- <270> 또다른 측면에 따라, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 제약상 허용가능한 담체, 보조제, 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 생물학적 샘플 또는 환자에서 단백질 키나제, 특히 MET를 검출가능하게 억제하는데 효과적인 양이다.
- <271> 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "MET"는 "Met", "c-MET", "c-Met" 또는 당업자에게 공지된 다른 표시와 동의어이다. 한 측면에서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물이 필요한 환자에게 투여되도록 제제화된다. 또다른 측면에서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경구 투여되도록 제제화된다.
- <272> 본 발명에 따른 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인에게 처치되는 경우에는 1

일 당 0.01 내지 10,000 mg, 0.5 내지 1000 mg, 1 내지 500 mg 및 1일 당 5 내지 100 mg의 투여량이 사용할 수 있는 투여량의 예이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료할 대상체, 치료할 대상체의 체중, 및 담당 의사의 선호도 및 경험에 따라 달라질 것이다.

<273> 제약상 허용가능한 염은 일반적으로 당업자에게 널리 알려져 있으며, 이의 예는 아세테이트, 벤젠술포네이트, 메실레이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 에데트산칼슘, 카르실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레조르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술페이트, 탄네이트, 타르트레이트 또는 테오클레이트를 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 다른 제약상 허용가능한 염은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾을 수 있다. 바람직한 제약상 허용가능한 염은, 예를 들어 아세테이트, 벤조에이트, 브로마이드, 카르보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 말레에이트, 메실레이트, 납실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 포스페이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트 또는 타르트레이트를 포함한다.

<274> 치료할 특정 상태에 따라, 이러한 작용제들은 액체 또는 고체 투여량 형태로 제제화되고 전신 또는 국소 투여될 수 있다. 상기 작용제는, 예를 들어 당업자에게 공지된 바와 같은 지효성 소량 방출(timed-low release) 또는 서방성 소량 방출(sustained-low release) 형태로 전달될 수 있다. 제제화 및 투여에 대한 기술들은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)]에서 찾을 수 있다. 적합한 경로는 경구, 흡착, 흡입식 분무, 설하, 직장, 경피, 질, 경점막, 비측 또는 장내 투여; 근육내, 피하, 골수내 주사 및 또한 경막내(intrathecal), 직접적인 심실내, 정맥내, 관절내, 흉골내, 활액낭내, 간내, 병변내, 두개내, 복강내, 비강내 또는 안구내 주사를 비롯한 비경구 전달, 또는 다른 전달 방식을 포함할 수 있다.

<275> 주사의 경우, 본 발명의 작용제는 수용액, 예를 들어 생리적으로 상용가능한 완충제, 예컨대 헵크 용액(Hank's solution), 링거 용액(Ringer's solution), 또는 생리적 염수 완충제 중에서 제제화되고 희석될 수 있다. 이러한 경점막 투여의 경우, 침투할 장벽에 적합한 침투제가 상기 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

<276> 전신 투여에 적합한 투여량으로 본 발명을 실시하도록 본원에 개시된 화합물을 제제화하기 위해 제약상 허용가능한 불활성 담체를 사용하는 것은 본 발명의 범위 내이다. 담체 및 적합한 제조 관행을 적절하게 선택함으로써, 본 발명의 조성물, 특히 용액제로 제제화된 조성물은 정맥내 주사와 같이 비경구 투여할 수 있다. 상기 화합물은 당업계에 널리 공지된 제약상 허용가능한 담체를 사용하여 경구 투여에 적합한 투여량으로 쉽게 제제화될 수 있다. 이러한 담체를 사용함으로써, 본 발명의 화합물은 치료받을 환자가 경구 섭취할 수 있는 정제, 환제, 캡슐제, 액제, 젤제, 시럽제, 슬러리제, 현탁액제 등으로 제제화될 수 있다.

<277> 비측 또는 흡입 전달의 경우에도 본 발명의 작용제는 당업자에게 공지된 방법으로 제제화될 수 있으며, 예를 들어 가용화, 희석화 또는 분산화 물질들, 예컨대 염수, 보존제, 예컨대 벤질 알콜, 흡수 촉진제 및 불화탄소를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

<278> 본 발명에서 사용하기에 적합한 제약 조성물은 활성 성분이 그의 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유되어 있는 조성물을 포함한다. 유효량은 당업자의 능력 범위 내에서, 특히 본원에서 제공된 상세한 개시내용에 비추어 쉽게 결정된다.

<279> 활성 성분들에 추가하여, 이들 제약 조성물은 활성 화합물들을 제약적으로 사용될 수 있는 약제로 가공하는 과정을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 제약상 허용가능한 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여용으로 제제화된 약제는 정제, 당의정, 캡슐제 또는 용액제의 형태일 수 있다.

<280> 경구용 제약 약제는 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 임의로는 생성된 혼합물을 분쇄하며, 원한다면 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립들의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 획득함으로써 얻을 수 있다. 적합한 부형제는, 특히 충전제, 예를 들어 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당류; 셀룰로스 약제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 메틸 셀룰로스, 히드록시

프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스 (CMC) 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP: 포비돈)이다. 원한다면, 예를 들어 가교된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨과 같은 분해제를 첨가할 수 있다.

- <281> 당의정 코어에는 적합한 피복물이 제공된다. 이러한 목적을 위해서 농축된 당 용액을 사용할 수 있는데, 이것은 임의로 아라비아 고무, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및/또는 이산화티탄, 래커액(lacquer solution), 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 식별용으로 또는 활성 화합물들의 용량의 상이한 조합을 특징적으로 나타내기 위해서 염료 물질 또는 안료를 상기 정제 또는 당의정 피복물에 첨가할 수 있다.
- <282> 경구용으로 사용될 수 있는 제약 약제는 젤라틴으로 제조된 압입식(push-fit) 캡슐제, 및 또한 젤라틴 및 가스제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐제를 포함한다. 상기 압입식 캡슐제는 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로서 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐제에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들어 지방 오일, 액상 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중에 용해되거나 현탁될 수 있다. 추가로, 안정화제를 첨가할 수도 있다.
- <283> 치료 또는 예방할 특정 상태 또는 질환 정도에 따라, 상기 상태를 치료하거나 예방하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제를 본 발명의 억제제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들어, 화학요법제 또는 다른 항-증식제를 증식성 질환 및 암을 치료하기 위해 본 발명의 억제제와 배합할 수 있다. 공지된 화학요법제의 예는 아드리아마이신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론 및 백금 유도제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- <284> 또한, 본 발명의 억제제와 배합될 수 있는 작용제의 다른 예는 소염제, 예를 들어 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드 및 술폰살라진; 면역조정 및 면역억제제, 예를 들어 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린 및 술폰살라진; 신경영양성 인자, 예를 들어 아세틸콜린에스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 킬루졸, 및 항-파킨슨병 작용제; 심혈관계 질환을 치료하기 위한 작용제, 예를 들어 베타-차단제, ACE 억제제, 이노제, 질산염, 칼슘 채널 차단제 및 스타틴; 간 질환을 치료하기 위한 작용제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항-바이러스제; 혈액 장애를 치료하기 위한 작용제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 항-백혈병제, 및 성장 인자; 당뇨병을 치료하기 위한 작용제, 예를 들어 인슐린, 인슐린 유사체, 알파 글루코시다제 억제제, 비구아니드 및 인슐린 증감제; 및 면역결핍 장애를 치료하기 위한 작용제, 예를 들어 감마 글로불린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- <285> 이들 추가의 작용제는 본 발명의 억제제-함유 조성물과는 별도로 다중 투약법의 일부로 투여될 수 있다. 별법으로, 이들 작용제는 단일 조성물 중에 본 발명의 억제제와 함께 혼합된, 단일 투여량 형태의 일부일 수 있다.
- <286> 본 발명은 본 발명의 한 측면을 설명하기 위한 예시된 실시양태들로 그 범위가 제한되지 않는다. 사실, 본원에 기재된 것들에 추가하여 본 발명의 다양한 변형이 상기 기재로부터 당업자에게 자명해질 것이다. 이러한 변형은 본 발명의 범위에 포함된다. 추가로, 본 발명의 임의의 실시양태의 임의의 하나 이상의 특징들은, 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 한은 본 발명의 임의의 다른 실시양태의 임의의 하나 이상의 다른 특징들과 조합될 수 있다. 예를 들어, 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제 섹션에 기재된 바이시클릭 트리아졸 키나제 조정제는 본원에 기재된 치료 방법 및 키나제 억제 방법에 동등하게 적용될 수 있다. 본 명세서 전체에 걸쳐 인용된 참고 문헌들은 당업계 기술수준의 예이며, 앞에서 구체적으로 인용되었는지의 여부와 관계없이 어떠한 목적으로도 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- <287> **검정법**
- <288> 본 발명의 화합물은 쉽게 검정하여 단백질 키나제를 조정하고/하거나 단백질 키나제에 결합하고/하거나 세포 성장 또는 증식을 방지하는 능력을 결정할 수 있다. 유용한 검정법의 몇가지 예를 이하에 제시한다.
- <289> **키나제 억제 및 결합 검정**
- <290> 다양한 키나제의 억제는 본원에서 제시한 다양한 방법 및 문헌 [Upstate Kinase Profiler Assay Protocols June 2003 publication]에서 논의된 방법과 같이 당업계에 공지된 방법으로 측정한다.
- <291> 예를 들어, 시험관내 검정이 수행되는 경우, 전형적으로는 키나제를 적절한 농도로 희석하여 키나제 용액을 형

성한다. 키나제 기질 및 포스페이트 공여자, 예컨대 ATP를 상기 키나제 용액에 첨가한다. 키나제는 키나제 기질에 포스페이트를 전달하여 인산화된 기질이 형성될 수 있게 한다. 인산화된 기질의 형성은 방사능 (예를 들어, [γ -³²P-ATP]), 또는 검출가능한 2차 항체의 사용 (예를 들어, ELISA)과 같은 임의의 적절한 수단으로 직접 검출할 수 있다. 별법으로, 인산화된 기질의 형성은 ATP 농도의 검출 (예를 들어, 키나제-글로(Kinase-Glo)[®] 검정 시스템 (프로메가(Promega))과 같은 임의의 적절한 기술을 이용하여 검출할 수도 있다. 키나제 억제제는 시험 화합물의 존재 및 부재하에서 인산화된 기질의 형성을 검출하여 식별한다 (하기 실시예 섹션 참조).

<292> 화합물이 세포 내 키나제를 억제하는 능력은 당업계에 널리 공지된 방법으로 검정될 수도 있다. 예를 들어, 키나제를 함유하는 세포를 키나제를 활성화시키는 활성화제 (예를 들어 성장 인자)와 접촉시킬 수 있다. 시험 화합물의 부재 및 존재시에 형성된 세포내 인산화된 기질의 양은 세포를 용해하고 임의의 적절한 방법 (예를 들어 ELISA)을 이용하여 인산화된 기질의 존재를 검출하여 결정할 수 있다. 시험 화합물 존재시에 생성되는 인산화된 기질의 양이 시험 화합물의 부재시에 생성되는 양에 비해 감소한다면, 키나제 억제가 나타난 것이다. 보다 상세한 세포 키나제 검정법은 하기 실시예 섹션에 논의되어 있다.

<293> 키나제에 대한 화합물의 결합을 결정하기 위해서는 당업자에게 공지된 임의의 방법을 이용할 수 있다. 예를 들어, 디스커베릭스(Discoverx) (미국 캘리포니아주 프레몬트)가 제조한 시험 키트, ED-스타우로스포린(ED-Staurosporine) NSIP[™] 효소 결합 검정 키트 (미국 특허 제5,643,734호 참조)가 사용될 수 있다. 키나제 활성은 2003년 6월 8일자로 허여된 미국 특허 제6,589,950호에서와 같이 검정할 수도 있다.

<294> 적합한 키나제 억제제는, 예를 들어 문헌 [Antonysamy, et al., PCT 국제 특허 공보 제WO 03087816 A1호]에 개시된 것과 같은 단백질 결정학 스크리닝을 통해 본 발명의 화합물로부터 선별될 수 있으며, 상기 문헌은 어떠한 목적으로도 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

<295> 본 발명의 화합물은 전산 스크리닝하여 이것이 다양한 키나제에 결합하고/하거나 억제하는 능력을 검정하고 가시화할 수 있다. 다수의 본 발명의 화합물로 그 구조를 전산 스크리닝하여 이것들이 다양한 부위에서 키나제에 결합하는 능력을 결정할 수 있다. 이러한 화합물은 의약 화학 분야 노력에 있어서 예를 들어 잠재적이고 치료상 중요한 억제제를 식별하기 위한 표적 또는 실마리로서 사용될 수 있다 [Travis, Science, 262:1374, 1993]. 이러한 화합물의 3차원 구조는 키나제 또는 그의 활성 부위 또는 결합 포켓의 3차원 화상과 중첩시켜서 그 화합물이 상기 화상, 및 그에 따라 단백질에 공간적으로 정합(fit)되는지의 여부를 평가할 수 있다. 이러한 스크리닝에 있어서, 상기 결합 포켓에 대한 이러한 물질 또는 화합물의 정합 수준은 형상 상보성 또는 상호작용 에너지 추정으로 판단할 수 있다 [Meng, et al., J. Comp. Chem. 13:505-24, 1992].

<296> 본 발명에 따라 키나제에 결합하고/하거나 그를 조정하는 (예를 들어, 키나제를 억제하거나 활성화킴) 본 발명의 화합물을 스크리닝할 때에는 일반적으로 2가지 요인을 고려하게 된다. 첫째, 화합물이 물리적 및 구조적으로 공유결합 또는 비-공유결합으로 키나제와 결합될 수 있어야 한다. 예를 들어, 공유결합 상호작용은 단백질의 비가역적 또는 자살 억제제를 디자인하는데 중요할 수 있다. 키나제와 상기 화합물의 결합에 있어 중요한 비-공유결합 분자 상호작용은 수소 결합, 이온성 상호작용, 반데르 발스 및 소수성 상호작용을 포함한다. 둘째, 상기 화합물은 결합 포켓에 대한 형태 및 배향이 키나제와 결합될 수 있는 것이어야 한다. 화합물의 특정 부분은 키나제와의 이러한 결합에 직접 참여하지 않겠지만, 이러한 부분들이 분자의 전반적인 형태에 영향을 줄 수 있고, 역가에 유의한 영향을 미칠 수 있다. 형태상의 요건은, 결합 포켓의 전부 또는 일부에 대한 화학적 기 또는 화합물의 전체적인 3차원 구조 및 배향, 또는 키나제와 직접 상호작용하는 다수의 화학적 기를 포함하는 화합물의 관능기들 사이의 간격을 포함한다.

<297> 예를 들어 DOCK 또는 GOLD와 같이 본원에 기재된 도킹 프로그램은 활성 부위 및/또는 결합 포켓에 결합하는 화합물을 식별하는데 이용된다. 단백질의 여러가지 분자 역학적 형태를 고려하여, 단백질 구조의 1개 초과 결합 포켓, 또는 동일 단백질에 대한 1개 세트 초과 좌표에 대해 화합물을 스크리닝할 수 있다. 그 후에는 일치되는 스코어를 사용하여 상기 단백질에 최적으로 정합되는 화합물을 식별할 수 있다 [Charifson, P.S. et al., J. Med. Chem. 42:5100-9 (1999)]. 1종 초과 단백질 분자 구조로부터 얻은 데이터는 2002년 5월 3일자로 출원된 클링글러(Klingler) 등의 미국 실용신안 출원서 (발명의 명칭: "Computer Systems and Methods for Virtual Screening of Compounds")에 기재된 방법에 따라 스코어링할 수도 있다. 이후에는 최적으로 정합되는 화합물을 화학 라이브러리 생산자로부터 수득하거나 합성하여, 결합 검정 및 생물검정에서 사용한다.

<298> 키나제에 대한 화합물의 잠재적 조정 또는 결합 효과를 평가하기 위해서 컴퓨터 모델링 기술을 이용할 수 있다. 컴퓨터 모델링이 강력한 상호 작용을 나타내는 경우에는 해당 분자를 합성하여 이것이 키나제에 결합하고 그의

활성에 영향 (억제하거나 활성화시킴)을 미치는 능력에 대하여 시험할 수 있다.

- <299> 키나제의 조정 화합물 또는 다른 결합 화합물은, 화학적 기 또는 단편들을 스크리닝하고 키나제의 개개의 결합 포켓 또는 다른 영역과 결합하는 이들의 능력에 대해 선별하는 일련의 단계들에 의해 전산 평가할 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어 키나제 좌표에 기초하여 컴퓨터 스크린상의 활성 부위를 육안으로 조사함으로써 개시될 수 있다. 이후에는 선별된 단편들 또는 화학적 기들을 다양한 배향으로 배치하거나 키나제의 개개의 결합 포켓 내에 도킹할 수 있다 [Blaney, J.M. and Dixon, J.S., Perspectives in Drug Discovery and Design, 1:301, 1993]. 수동적 도킹은, 인사이트(Insight) II (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 악셀리스(Accelrys)), MOE (캐나다 퀘벡주 몬트리올 소재의 케미칼 컴퓨팅 그룹, 인크.(Chemical Computing Group, Inc.)) 및 SYBYL (미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 트리포스, 인크.(Tripos, Inc.), 1992) 및 이후 CHARMM [Brooks, et al., J. Comp. Chem. 4:187-217, 1983], AMBER [Weiner, et al., J. Am. Chem. Soc. 106:765-84, 1984] 및 C²MMFF (머크 몰레큘라 포스 필드(Merck Molecular Force Field), 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 악셀리스)와 같은 표준 분자 기계력 장을 갖는 에너지 최소화 및/또는 분자 동역학과 같은 소프트웨어를 사용하여 수행할 수 있다. 더욱 자동화된 도킹은 DOCK ([Kuntz et al., J. Mol. Biol., 161:269-88, 1982], DOCK은 미국 캘리포니아주 샌 프란시스코 소재의 캘리포니아 대학으로부터 입수가 가능함), AUTODOCK ([Goodsell & Olsen, Proteins: Structure, Function, and Genetics 8:195-202, 1990], AUTODOCK은 미국 캘리포니아주 라 쥘라 소재의 스크립스 리서치 인스티튜트(Scripps Research Institute)로부터 입수가 가능함), GOLD (캠브리지 크리스탈로그래픽 데이터 센터(Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)), [Jones et al., J. Mol. Biol. 245:43-53, 1995]) 및 FLEXX (미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 트리포스 [Rarey, M., et al., J. Mol. Biol. 261:470-89, 1996])와 같은 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 적절한 프로그램들은, 예를 들어 할페린(Halperin) 등의 문헌에 기재되어 있다.
- <300> 상기 방법으로 화합물들을 선별하는 동안에 상기 화합물이 키나제에 결합할 수 있는 효율을 전산 평가로 시험하고 최적화할 수 있다. 예를 들어, 키나제 억제제로서 기능하도록 디자인되거나 선별된 화합물은 천연 기질이 결합될 때 활성 부위 잔기들이 차지하는 부피와 중복되지 않는 부피를 차지할 수 있지만, 당업자라면 일부 유동적인 상황이 존재하여 주쇄 및 측쇄가 재배열될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 결합시에 예를 들어 유도된 정합이 제공되는 단백질 재배열을 활용할 수 있는 화합물을 디자인할 수 있다. 효과적인 키나제 억제제는 그의 결합된 상태와 유리된 상태 사이에서 비교적 작은 에너지 차이를 나타낼 수 있다 (즉, 결합 변형 에너지가 작고/작거나 결합시 형태적 변형률이 낮아야 함). 따라서, 가장 효율적인 키나제 억제제는, 예를 들어 10 kcal/mol 이하, 7 kcal/mol 이하, 5 kcal/mol 이하, 또는 2 kcal/mol 이하의 결합 변형 에너지를 갖도록 디자인되어야 한다. 키나제 억제제는 전체 결합 에너지가 유사한 1종 초과와 형태로 단백질과 상호작용할 수 있다. 이러한 경우, 결합 변형 에너지는 유리 화합물의 에너지와 억제제가 효소에 결합할 때 관찰되는 형태들의 평균 에너지 사이의 차이로 정해진다.
- <301> 당업계에는 화합물 변형 에너지 및 정전기적 상호작용을 평가하는데 이용가능한 구체적인 컴퓨터 소프트웨어들이 있다. 이러한 용도로 디자인된 프로그램들의 예는, 가우시안(Gaussian) 94, 개정 C (미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재의 프리쉬, 가우시안, 인크.(Frisch, Gaussian, Inc.), ©1995), AMBER, 버전 7. (콜만(Kollman), 미국 샌 프란시스코의 캘리포니아 대학, ©2002), QUANTA/CHARMM (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 악셀리스, 인크., ©1995), 인사이트 II/디스커버(Discover) (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 악셀리스, 인크., ©1995), DelPhi (미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 악셀리스, 인크., ©1995) 및 AMSOL (미네소타 대학) (퀀텀 케미스트리 프로그램 익스체인지(Quantum Chemistry Program Exchange), 인디애나 대학)을 포함한다. 이들 프로그램은, 예를 들어 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 컴퓨터 워크스테이션, 예를 들어 LINUX, SGI 또는 Sun 워크스테이션을 사용하여 실행될 수 있다. 다른 하드웨어 시스템 및 소프트웨어 패키지들은 당업자에게 공지되어 있을 것이다.
- <302> 당업자는 당업계에 공지된 방법 및 본원에 개시된 방법들을 이용하여 키나제 단백질을 발현시킬 수 있다. 본원에 기재된 천연 및 돌연변이된 키나제 폴리펩티드는 당업계에 널리 공지된 기술을 이용하여 온전하게 또는 부분적으로 화학적 합성될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Creighton, Proteins: Structures and Molecular Principles, W.H. Freeman & Co., NY, 1983] 참조).
- <303> 유전자 발현 시스템을 천연 및 돌연변이된 폴리펩티드의 합성을 위해 사용할 수 있다. 당업자에게 공지되어 있는, 천연 또는 돌연변이된 폴리펩티드 코딩 서열 및 적절한 전사/번역 제어 신호를 함유하는 발현 벡터를 구축할 수 있다. 이러한 방법들은 시험관내 재조합 DNA 기술, 합성 기술 및 생체내 재조합/유전자 재조합을 포함한다.

다. 예를 들어, 문헌 ([Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, NY, 2001] 및 [Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, NY, 1989])에 기재된 기술들을 참조한다.

- <304> 숙주-발현 벡터 시스템을 사용하여 키나제를 발현시킬 수 있다. 이것들은 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리 오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아와 같은 미생물; 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모; 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터 (예를 들어 바콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터 (예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터 (예를 들어 Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 동물 세포 시스템을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 단백질은 또한 예를 들어 단백질을 발현시켜서 개체 내에서 단백질의 양을 증대시키거나 유전자 조작된 치료 단백질을 발현시키는 것을 포함하여, 인간 유전자 요법 시스템에서 발현될 수도 있다. 이들 시스템의 발현 요소들은 강도 및 특이성 면에서 다양하다.
- <305> 구체적으로 디자인된 벡터는 박테리아-효모 또는 박테리아-동물 세포와 같이 숙주들 사이에서 DNA의 셔틀링 (shuttling)을 허용한다. 적절하게 구축된 발현 벡터는 숙주 세포에서의 자가 복제를 위한 복제 기점, 1종 이상의 선별가능한 마커, 제한된 수의 유용한 제한 효소 부위, 높은 카피수에 대한 가능성, 및 활성 프로모터를 함유할 수 있다. 프로모터는 RNA 폴리머라제가 DNA에 결합하여 RNA 합성을 개시하도록 하는 DNA 서열로 정의된다. 강력한 프로모터는 mRNA가 높은 빈도수로 개시되도록 하는 것이다.
- <306> 발현 벡터는 또한 예를 들어 구성적(constitutive) 및 유도성 프로모터를 비롯하여 전사 및 번역에 영향을 미치는 다양한 요소들을 포함할 수도 있다. 이러한 요소들은 종종 숙주 및/또는 벡터에 따라 달라진다. 예를 들어, 박테리아 시스템에서 클로닝하는 경우에는 T7 프로모터, 박테리오파지 λ 의 pL, plac, ptrp, ptac (ptrp-lac 하이브리드 프로모터) 등과 같은 유도성 프로모터들을 사용할 수 있고, 곤충 세포 시스템에서 클로닝하는 경우에는 바콜로바이러스 폴리헤드린 프로모터와 같은 프로모터를 사용할 수 있으며, 식물 세포 시스템에서 클로닝하는 경우에는 식물 세포의 계층으로부터 유래한 프로모터 (예를 들어, 열 충격 프로모터, RUBISCO의 작은 서브유닛에 대한 프로모터, 클로로필 a/b 결합 단백질에 대한 프로모터) 또는 식물 바이러스로부터 유래한 프로모터 (예를 들어, CaMV의 35S RNA 프로모터, TMV의 외피 단백질 프로모터)를 사용할 수 있고, 포유동물 세포 시스템에서 클로닝하는 경우에는 포유동물 프로모터 (예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스 프로모터 (예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터, 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터, SV40 프로모터, 소 유두종 바이러스 프로모터 및 엡스타인-바르 바이러스 프로모터)를 사용할 수 있다.
- <307> 다양한 방법, 예를 들어 형질전환, 형질감염, 감염, 원형질체 융합 및 전기천공법을 이용하여 벡터를 숙주 세포에 도입시킬 수 있다. 발현 벡터-함유 세포를 클로닝하여 증식시키고 개별적으로 분석하여 이것들이 적절한 폴리펩티드를 생성하는지 여부를 결정한다. 다양한 선별 방법, 예를 들어 항생제 내성을 사용하여 형질전환된 숙주 세포를 확인할 수 있다. 폴리펩티드를 발현하는 숙주 세포 클론은 항-키나제 항체와의 면역 반응성 및 숙주 세포-관련 활성의 존재를 포함하지만 이에 제한되지 않는 몇가지 수단들로 확인할 수 있다.
- <308> cDNA의 발현은 또한 시험관내 생성된 합성 mRNA를 사용하여 수행할 수도 있다. 합성 mRNA는 맥아 추출물 및 세포 추출물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 세포-무함유 시스템에서 효율적으로 번역될 수 있고, 또한 개구리 난모세포로의 미세주입을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포-기재 시스템에서도 효율적으로 번역될 수 있다.
- <309> 최적 수준의 활성 및/또는 단백질을 생성하는 cDNA 서열(들)을 결정하기 위해서 변형된 cDNA 분자를 구축한다. 변형된 cDNA의 비-제한적인 예는 cDNA에서의 코돈 사용빈도(codon usage)를 cDNA가 발현될 숙주 세포에 대해서 최적화시키는 것이다. 숙주 세포를 상기 cDNA 분자로 형질전환시키고, 키나제 RNA 및/또는 단백질의 수준을 결정한다.
- <310> 면역친화도 및/또는 리간드 친화도 기술, 키나제-특이적 친화도 비드와 같은 다양한 방법에 의해 숙주 세포에서의 키나제 단백질의 수준을 정량화하거나, 또는 특이적 항체를 사용하여 ³⁵S-메티오닌 표지되거나 표지되지 않은 단백질을 분리한다. 표지되거나 표지되지 않은 단백질은 SDS-PAGE로 분석한다. 표지되지 않은 단백질은 특이적 항체를 사용하는 웨스턴 블롯팅, ELISA 또는 RIA로 검출한다.
- <311> 재조합 숙주 세포에서 키나제를 발현시킨 후에 폴리펩티드를 회수하여 활성 형태의 단백질을 제공할 수 있다. 몇가지 정제 절차가 이용가능하고 사용하기에 적합하다. 재조합 키나제는 세포 용해물 또는 조건화 배양 배지

로부터 당업계에 공지된 분획화 또는 크로마토그래피 단계들의 다양한 조합 또는 개별 적용으로 정제할 수 있다.

<312> 또한, 재조합 키나제는, 전장 신생 단백질 또는 그의 폴리펩티드 단편들에 대해 특이적인 모노클로날 또는 폴리클로날 항체로 제작된 면역친화도 컬럼을 사용하여 다른 세포내 단백질들로부터 분리될 수 있다. 당업계에 공지된 다른 친화도 기재의 정제 기술도 이용할 수 있다.

<313> 별법으로, 상기 폴리펩티드는 폴딩되지 않은 불활성 형태로 숙주 세포로부터, 예를 들어 박테리아의 봉입체 (inclusion body)로부터 회수될 수 있다. 이러한 형태로 회수된 단백질은 변성제, 예를 들어 구아니디늄 히드록시클로라이드를 사용하여 가용화한 후에 투석법과 같이 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 활성 형태로 재폴딩시킬 수 있다.

<314> **세포 성장 검정법**

<315> 다양한 세포 성장 검정법이 당업계에 공지되어 있으며 세포 성장 및/또는 증식을 억제할 수 있는 (예를 들어 감소시킬 수 있는) 바이시클릭 트리아졸 화합물 (즉, "시험 화합물")을 확인하는데 유용하다.

<316> 예를 들어, 성장 및/또는 증식을 위해 특정 키나제가 필요한 다양한 세포가 공지되어 있다. 이러한 세포가 시험 화합물의 존재하에 성장하는 능력을 평가하고 시험 화합물의 부재하에서의 성장과 비교함으로써 시험 화합물의 항-증식성을 확인할 수 있다. 이러한 유형의 통상적인 방법 중 하나는 표지, 예를 들어 삼중수소화된 티미딘이 분열 중인 세포의 DNA로 혼입되는 정도를 측정하는 것이다. 별법으로, 세포 증식의 억제는 세포 수와 상관관계가 있는 대용(surrogate) 마커를 갖는 세포의 전체 대사 활성을 측정하여 평가할 수 있다. 시험 화합물의 존재 및 부재하에서 세포에 대사 지시자를 처리할 수 있다. 살아있는 세포는 상기 대사 지시자를 대사하여 검출가능한 대사 생성물을 형성한다. 검출가능한 대사 생성물 수준이 시험 화합물의 부재시에 비해 시험 화합물의 존재하에서 감소된다면, 세포 성장 및/또는 증식의 억제가 나타난 것이다. 예시적인 대사 지시자는, 예를 들어 테트라졸륨 염 및 알라모르블루(AlamarBlue)[®]를 포함한다 (하기 실시예 섹션 참조).

<317> 세포 이동을 자극하는 키나제에 대한 검정은 스크래치 검정이다. 상기 검정은 창상(wound) 치유와 같은 사건을 모방하여 키나제의 억제제를 평가하는데 이용된다. MET 억제제를 시험하는데 사용되는 상기 검정법의 한 변형 형태에서는, 세포 플레이트에 전면 성장한 세포 단일층이 형성되도록 한다. 상기 단일층이 형성된 후, 이 단일층을 기계적으로 긁어내어 세포-무함유 채널을 형성함으로써, 상기 단일층에 선형 창상을 생성한다. 세포 성장을 위해서 키나제에 요구되는 성장 인자를 시험 화합물의 존재 또는 부재하에 첨가한다. 시험 화합물의 존재하에 상기 채널이 복구되면, 이것은 시험 화합물이 키나제를 억제하지 못하여 채널이 복구될 만큼 세포 이동 및 성장이 허용되었음을 나타낸다. 반대로, 시험 화합물을 첨가한 후에도 채널이 유지되면, 이는 시험 화합물이 키나제를 억제하여 세포 성장이 저해되었음을 나타낸다. 적절한 세포, 성장 조건 및 성장 인자의 선택은 당업자의 능력 내이다 (하기 실시예 섹션 참조).

<318> **단백질 키나제 조정제 화합물의 제조**

<319> **합성에**

<320> 본 발명의 화합물은 일반적으로 널리 알려진 합성 방법들을 적절하게 조합하여 합성된다. 본 발명의 화합물을 합성하는데 유용한 기술은 당업자에게 매우 명백하며 쉽게 이용가능하다. 하기 논의는 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 다양한 방법들 중 일부를 예시하기 위해 제공된 것이다. 그러나, 이러한 논의는 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 반응 또는 반응 순서의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 본 발명의 화합물은 하기 실시예 섹션에 개시된 절차 및 기술로도 제조될 수 있고, 또한 공지된 유기 합성 기술로도 제조될 수 있다.

<321> **보호기**

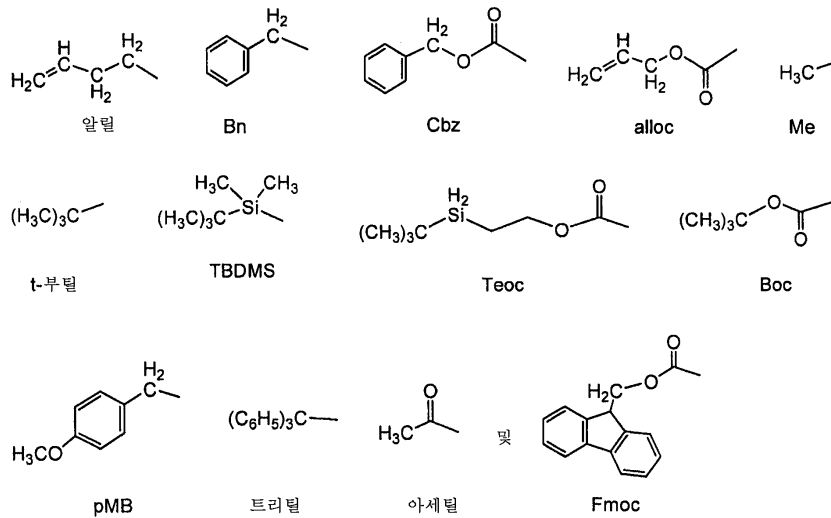
<322> 본 발명의 화합물은 화학 합성 분야에 일반적으로 공지되어 있는 1종 이상의 보호기를 사용하여 합성할 수 있다. 용어 "보호기"는 화합물의 일부 또는 모든 반응성 부분을 차단하고 이러한 부분들이 보호성 기의 제거시 까지 화학 반응에 참여하지 못하도록 방지하는 화학적 부분을 지칭하며, 예를 들어 문헌 [Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999)]에 나열되고 기재된 부분들이다. 여러가지 보호기가 사용된 경우에는 각각의 (상이한) 보호성 기가 상이한 수단으로 제거가능한 것이 유리할 수 있다. 전혀 다른 반응 조건하에 절단되는 보호성 기는 이러한 보호기들의 차별적 제거를 허용한다. 예를 들어, 보호성 기는 산, 염기, 및 가수분해로 제거할 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및

t-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산에 불안정하고, 이것은 가수분해로 제거가능한 Cbz기 및 염기에 불안정한 Fmoc 기로 보호된 아미노기의 존재하에 카르복시 및 히드록시 반응성 부분을 보호하는데 사용될 수 있다. 카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 t-부틸 카르바메이트와 같은 산-불안정성 기, 또는 산과 염기 둘다에 안정하지만 가수분해로 제거가능한 카르바메이트로 차단된 아민의 존재하에서 메틸, 에틸 및 아세틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는 염기-불안정성 기로 차단될 수 있다.

<323> 또한, 카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 벤질기와 같이 가수분해로 제거가능한 보호성 기로 차단될 수도 있고, 산과 수소 결합을 할 수 있는 아민기는 Fmoc과 같은 염기-불안정성 기로 차단될 수도 있다. 카르복실산 반응성 부분은 2,4-디메톡시벤질과 같이 산화로 제거가능한 보호성 기로 차단될 수 있고, 이와 공존하는 아미노기는 불소-불안정성 실릴 카르바메이트로 차단될 수 있다.

<324> 알릴 차단기는 산- 및 염기-보호기의 존재하에 유용한데, 이것이 안정적이고 이후에 금속 또는 파이산(pi-acid) 촉매로 제거할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 알릴-차단된 카르복실산은 산-불안정성 t-부틸 카르바메이트 또는 염기-불안정성 아세테이트 아민 보호기의 존재하에 팔라듐(0)-촉매된 반응으로 탈보호시킬 수 있다. 보호기의 또다른 형태는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되어 있는 한은 해당 관능기가 차단되어 반응할 수 없다. 일단 수지로부터 방출되면, 관능기가 반응에 이용될 수 있다.

<325> 전형적인 차단기 또는 보호기의 예는 다음을 포함한다:



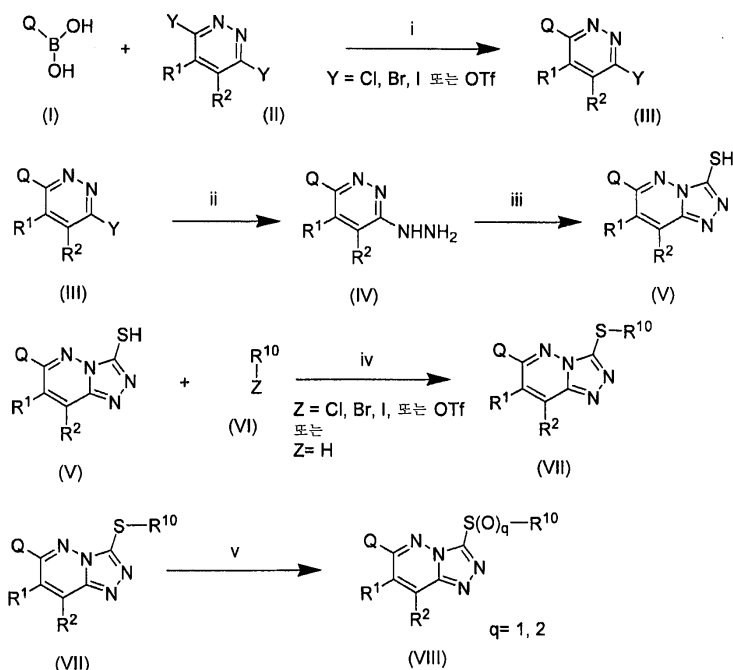
<326>

실시예

<327> 하기하는 실시예는 본 개시내용을 예시하는 것이지 제한하는 것이 아니다. 본 발명의 실시양태의 제조법은 하기 실시예에 기재되어 있다. 당업자는 본원에서 제공된 화학 반응 및 합성 방법을 변형시켜서 본 발명의 다른 많은 화합물들을 제조할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명의 화합물이 예시되지 않았더라도, 당업자는 본원에서 제공되는 합성 방법을 변형시키고 당업계 공지된 합성 방법을 이용하면 이들 화합물이 제조될 수 있다는 것을 알 것이다.

<328> **일반적 방법 A**

반응식 1



<329>

<330>

Q, R¹, R² 및 R¹⁰이 본원에 기재된 바와 같은 화학식 VII 및 VIII의 화합물은 반응식 1에 따라 제조할 수 있다. 화학식 I 및 II의 화합물은 시판되는 것이거나, 또는 당업자에게 공지된 표준 화학 반응 및 변환을 이용하여 시판 화합물로부터 제조한다. 화학식 III의 화합물은 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 화합물로부터 단계 i의 공정으로 제조할 수 있으며, 이것은 염기 및 팔라듐 촉매의 존재하에 적합한 용매 중에서의 스즈키(Suzuki) 커플링 반응을 포함한다. 상기 스즈키 커플링 반응은 문헌 [Suzuki, A. Pure & Appl. Chem. 1985, 57, 1749] 및 상기 문헌에서 언급된 참조문헌, 문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176-4211]에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다. 전형적인 조건은 1 내지 1.5 당량의 헤테로아릴 할라이드 또는 트리플레이트 (II), 1 당량의 보론산 (I) (또는 그의 보로네이트 에스테르 등가물), 3 당량의 탄산세슘, 0.04 당량의 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물을 DMF 및 물의 혼합물 중에서 80°C에서 밤새 가열하는 것을 포함한다.

<331>

화학식 IV의 화합물은 화학식 III의 화합물로부터 단계 ii의 공정으로 제조할 수 있으며, 이것은 가열 또는 극초단파 조건하에서 적합한 용매 중 히드라진과의 치환 반응을 포함한다. 전형적인 조건은 에탄올 중 1 당량의 아릴 할라이드 (III) 및 10 당량의 히드라진, 80°C에서 수시간 동안 필요로 한다.

<332>

화학식 V의 화합물은 화학식 IV의 화합물로부터 단계 iii의 공정으로 제조할 수 있으며, 이것은 문헌 [Potts, K.T. et al J. Org. Chem. 1969, 34, 3221]에 기재된 바와 같이 염기의 존재하에 적합한 용매 중에서 이황화탄소와의 고리화 반응을 포함한다. 전형적인 조건은 에탄올 및 물의 혼합물 중 1 당량의 헤테로아릴 히드라진 (IV), 2 당량의 이황화탄소, 및 1 당량의 수산화칼륨, 100°C에서 수시간 동안 포함한다. 별법으로, 1,1'-티오카르보닐디이미다졸을 이황화탄소 대신 사용할 수 있다. 전형적인 조건은 DMF 중 1 당량의 헤테로아릴 히드라진 (IV), 1.1 당량의 1,1'-티오카르보닐디이미다졸, 50°C에서 수시간 동안 포함한다.

<333>

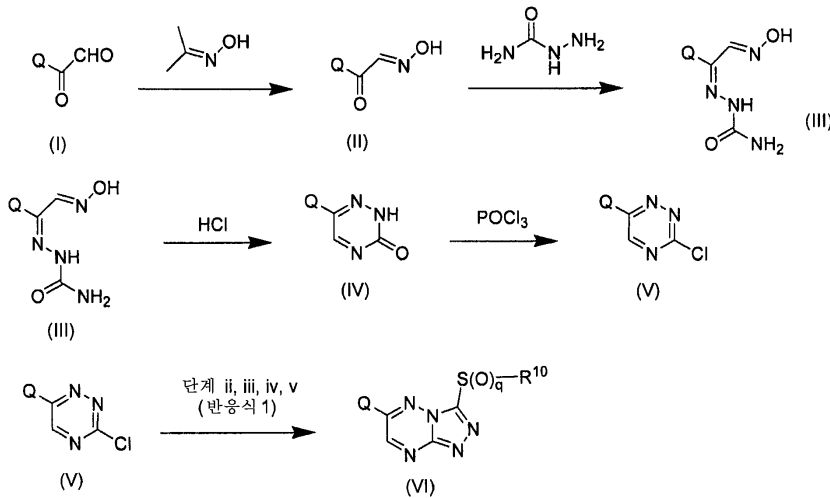
화학식 VII의 화합물은 화학식 V의 화합물 및 화학식 VI의 화합물로부터 단계 iv의 공정으로 제조할 수 있으며, 이것은 염기, 금속 촉매 및 리간드의 존재하에 적합한 용매 중에서의 S-알킬화 반응을 포함한다. 화학식 VI의 화합물은 시판되는 것이거나, 또는 당업자에게 공지된 표준 화학 반응 및 변환을 이용하여 시판 화합물로부터 제조한다. 상기 S-알킬화 반응은 문헌 ([Itoh, T. et al Org. Lett. 2004, 6, 4587], [Schopfer, U. et al Tetrahedron 2001, 57, 3069], [Buchwald, S.L. et al Org. Lett. 2002, 4, 3517], [Cheng, C-H. et al Org. Lett. 2006, 8, 5613])에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다. 전형적인 조건은 DMF 중 1 당량의 티올 (V), 1 당량의 아릴 할라이드 또는 트리플레이트 (VI), 2 당량의 디이소프로필에틸아민, 0.05 당량의 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 및 0.1 당량의 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (크산트포스(Xantphos)), 100°C에서 수시간 동안 포함한다. 별법으로, 활성화된 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드 (VI)의 경우에는 단계

iv의 공정을 적합한 용매 중 염기의 존재하에 친핵성 치환 반응을 통해 진행할 수 있다. 전형적인 조건은 에탄올 중 1 당량의 티올 (V), 1.1 당량의 활성화된 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드 (VI), 및 1.2 당량의 수산화칼륨, 70°C에서 수시간 동안을 포함한다. 별법으로, 인돌 또는 아자인돌 고리와 같은 활성화된 헤테로아릴 고리 (VI, Z = H)의 경우에는 단계 iv의 공정을 적합한 용매 중 브롬 또는 요오드와 같은 활성화제의 존재하에 산화 반응을 통해 진행할 수 있다. 전형적인 조건은 DMF 중 1 당량의 활성화된 헤테로아릴 고리 (VI), 1.5 당량의 티올 (V), 및 2 당량의 요오드, 실온에서 수시간 동안을 포함한다.

<334> 화학식 VIII의 화합물은 화학식 VII의 화합물로부터 단계 v의 공정으로 제조할 수 있으며, 이것은 적합한 용매 중에서 mCPBA 또는 옥손(Oxone)[®]과 같은 산화제를 사용한 산화 단계를 포함한다. 전형적인 조건은 DMF 중 1 당량의 화합물 (VII), 1 내지 3 당량의 mCPBA, 실온에서 수시간 동안을 필요로 한다.

<335> **일반적 방법 B**

반응식 2



<336>

<337> Q 및 R¹⁰이 본원에 기재된 바와 같은 화학식 VI의 화합물은 반응식 2에 따라 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 시판되는 것이거나, 또는 당업자에게 공지된 표준 화학 반응 및 변환을 이용하여 시판 화합물로부터 제조한다.

<338> 화학식 II의 화합물은 화학식 I의 화합물로부터 실온 내지 200°C 범위의 온도에서 적합한 용매 중 아세트온 옥시미드의 반응으로 제조할 수 있다.

<339> 화학식 III의 화합물은 화학식 II의 화합물로부터 실온 내지 200°C 범위의 온도에서 적합한 용매 중 세미카르바미드와의 반응으로 제조할 수 있다.

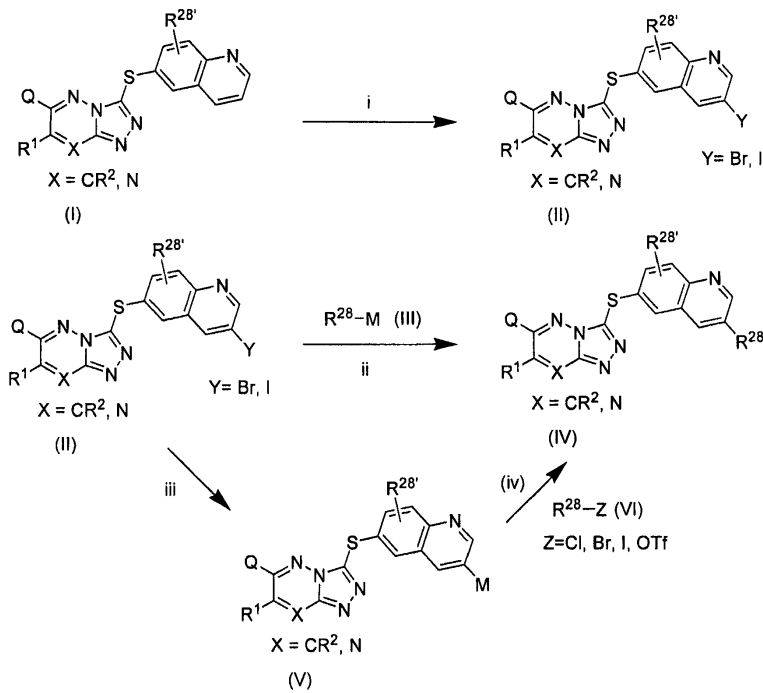
<340> 화학식 IV의 화합물은 화학식 III의 화합물로부터 실온 내지 200°C 범위의 온도에서 적합한 용매 중 강산을 처리하여 제조할 수 있다.

<341> 화학식 V의 화합물은 화학식 IV의 화합물로부터 실온 내지 200°C 범위의 온도에서 순수 또는 적합한 용매 중 POCl₃ 또는 PCl₅와 같은 염소화제와의 반응으로 제조할 수 있다.

<342> 화학식 VI의 화합물은 화학식 V의 화합물로부터 일반적 방법 A 및 반응식 1에 기재한 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

<343> **일반적 방법 C**

반응식 3



<344>

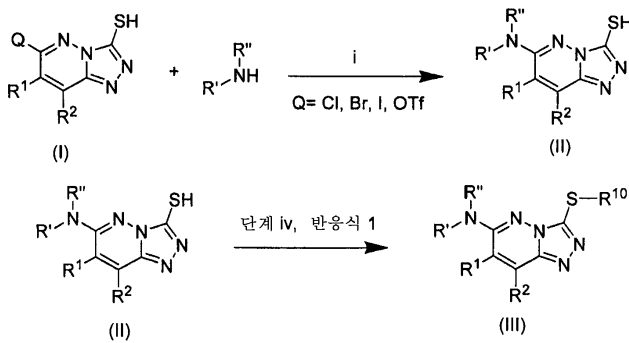
<345> Q, R¹, R², R²⁸ 및 R^{28'}가 본원에 기재된 바와 같은 화학식 IV의 화합물은 반응식 3에 따라 제조할 수 있다. 화학식 III의 화합물은 시판되는 것이거나, 또는 당업자에게 공지된 표준 화학 반응 및 변환을 이용하여 시판 화합물로부터 제조한다.

<346> 화학식 II의 화합물은 화학식 I의 화합물로부터 단계 i의 공정으로 제조할 수 있으며, 이것은 -20℃ 내지 200℃ 범위의 온도에서 할로젠 공급원, 예컨대 브롬, 요오드, N-브로모 또는 N-요오도숙신아미드 또는 테트라부틸암모늄 트리브로마이드의 존재하에 적합한 용매 중에서의 할로겐화 반응을 포함한다. 전형적인 조건은 빙초산 중 1 당량의 화합물 (I) 및 1 내지 5 당량의 브롬, 100℃에서 수시간 동안을 포함한다.

<347> 화학식 IV의 화합물은 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물로부터 단계 ii의 공정으로 제조할 수 있으며, 이것은 할로겐화 종과 금속 종 사이의 축매적 C-C 결합 커플링 반응을 포함한다. 다수의 축매적 C-C 결합 커플링 반응이 당업자에게 이용가능하고, 예를 들어 스즈끼-미야우라(Suzuki-Miyaura) 조건 (M = 붕소; [Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457]), 스틸(Stille) 조건 (M = 주석; [Stille, J.W. J. Org. Chem. 1990, 55, 3019]) 또는 네기시(Negishi) 조건 (M = 아연, 알루미늄; [Negishi, E. Chem. Rev. 1996, 96, 365])이 있다. 전형적인 스즈끼-미야우라 조건은 1,2-디메톡시에탄 또는 1,4-디옥산과 같은 용매 중 1 당량의 (I), 1 내지 1.5 당량의 (II), 1 내지 10 mol%의 팔라듐 촉매, 예컨대 Pd(dppf)Cl₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂ 또는 Pd(Ph₃)₄, 및 과량의 염기, 예컨대 탄산나트륨 또는 탄산칼륨의 수용액을 포함한다. 별법으로, 커플링 파트너는 반대가 될 수 있고, 이때는 화학식 II의 화합물에서 금속-할로젠 교환 반응 (단계 iii의 공정)이 일어나서 화학식 V의 화합물이 생성된다. 이러한 단계는 예를 들어 강염기, 예컨대 n-부틸 리튬, tert-부틸 리튬 또는 리튬 디이소프로필아미드, 및 원하는 금속으로 순차적으로 처리 [Li, W. et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 5394]하거나, 금속화 종으로 직접 처리 ([Miyaura, N. et al. J. Org. Chem. 1995, 60, 7508], [Knochel, P. et al. Angew. Chem., Int. Ed. 2003, 42, 4302])하는 것을 포함한다. 상기한 바와 같이, 이후에 화학식 VI의 화합물과의 C-C 축매적 커플링 반응 (단계 iv의 공정)으로 화학식 IV의 화합물이 생성된다.

<348> **일반적 방법 D**

반응식 4

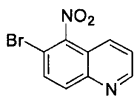


<349>

<350> R¹, R², X 및 R¹⁰이 본원에 기재된 바와 같은 화학식 III의 화합물은 반응식 4에 따라 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 일반적 방법 A의 단계 ii 및 단계 iii에 따라 제조한다. 화학식 II의 화합물은 화학식 I의 화합물로부터 단계 i의 공정으로 제조할 수 있으며, 이것은 순수 조건하에 또는 적합한 용매 중 0℃ 내지 200℃ 온도에서 과량의 아민 시약의 존재하에서의 친핵성 치환 반응을 포함한다. 전형적인 조건은 물 중 1 당량의 화합물 (I) 및 5 내지 20 당량의 아민 시약, 환류 온도에서 수시간 동안을 포함한다.

<351> 실시예 1: 중간체의 제조

<352> 중간체 1: 6-브로모-5-니트로-퀴놀린



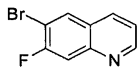
<353>

<354> 진한 황산 (10 mL) 중 6-브로모퀴놀린 (2.0 g, 9.61 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 아질산나트륨 (27 mg, 0.384 mmol)을 첨가한 후에 진한 질산 (0.8 mL)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반한 후에 실온에서 1시간 동안 교반한 후 얼음에 부어 황색 침전물을 수득하였다. 상기 혼합물을 수산화암모늄을 사용하여 pH 7로 중화시켰다. 침전물을 여과하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 6-브로모-5-니트로-퀴놀린 2.26 g을 밝은 녹색 고체로서 수득하였다 (93% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.06 (dd, 1H); MS (m/z) 253, 255 [M+H]⁺.

<355>

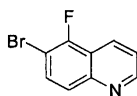
<356> 중간체 2: 6-브로모-7-플루오로-퀴놀린



<357>

<358> 4-브로모-3-플루오로아닐린 (2.85 g, 15 mmol), 황산제2철 (0.95 g, 6.25 mmol), 글리세롤 (5.66 g, 61 mmol), 니트로벤젠 (0.93 mL, 9.1 mmol) 및 진한 황산 (2.61 mL)의 혼합물을 부드럽게 가열하였다. 첫번째 격렬한 반응 후에, 상기 혼합물을 7시간 동안 비등시켰다. 이어서, 니트로벤젠을 진공에서 증발시켰다. 상기 수용액을 빙초산으로 산성화하여 짙은 갈색 침전물을 분리하고, 이것을 수집하여 플래쉬(flash) 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유/에틸 아세테이트 = 8/1)로 정제하여 6-브로모-7-플루오로-퀴놀린 1.44 g을 백색 결정으로서 수득하였다 (42.5% 수율).

<359> 중간체 3: 6-브로모-5-플루오로-퀴놀린



<360>

<361> 4-브로모-3-플루오로아닐린 (100 g, 526 mmol), 황산제1철 30 g, 글리세롤 200 g, 니트로벤젠 40 g 및 진한 황산 100 mL의 혼합물을 부드럽게 가열하였다. 첫번째 격렬한 반응 후에 상기 혼합물을 5시간 동안 비등시켰다. 니트로벤젠을 진공에서의 증류로 제거하였다. 상기 수용액을 빙초산으로 산성화하여 짙은 갈색 침전물을 분리

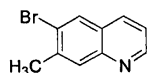
하고, 이것을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 12/1)로 정제하여 6-브로모-7-플루오로-퀴놀린 및 6-브로모-5-플루오로-퀴놀린의 혼합물을 백색 고체로서 수득하였다 (80 g, 68%). 상기 혼합물을 석유 에테르 중에서 환류 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 여과하여 6-브로모-7-플루오로-퀴놀린을 수득하였다. 상기 여액에 HCl/메탄올을 첨가하고, 생성된 백색 침전물을 여과하였다. 상기 백색 고체를 염기성화하여 여과로 수득하고 건조시켜 6-브로모-5-플루오로-퀴놀린을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-

d₆, 300MHz): δ 9.0 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (m, 1H).

<362>

<363> **중간체 4: 6-브로모-7-메틸-퀴놀린**



<364>

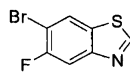
<365> 4-브로모-3-메틸아닐린 (20 g, 107.5 mmol), 황산제2철 (6.6 g, 43.4 mmol), 글리세롤 (40.8 g, 440 mmol), 니트로벤젠 (8.12 g, 66 mmol) 및 진한 황산 (23 mL)의 혼합물을 부드럽게 가열하였다. 첫번째 격렬한 반응 후에, 상기 혼합물을 3시간 동안 비등시킨 후에 증발시켜 잉여 니트로벤젠을 제거하였다. 상기 용액에 중탄산 나트륨 포화 수용액을 pH = 7 내지 8이 될 때까지 첨가한 후에 상기 용액을 여과하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 Na₂SO₄에서 건조시켜 여과하고 진공에서 농축시켰다. 고체를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체를 수득하였고, 이것을 석유 에테르로 추가로 세척하여 6-브로모-7-메틸-퀴놀린 7.5 g을 수득하였다 (31% 수율).

¹H NMR (CDCl₃): 2.60 (s, 3H),

7.36 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.89 (m, 1H).

<366>

<367> **중간체 5: 6-브로모-5-플루오로-벤조티아졸**



<368>

<369> **단계 1: 6-브로모-5-플루오로-벤조티아졸-2-일아민**

<370> 빙초산 (40 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-아닐린 (3.68 g, 19.37 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (2.95 g, 38.74 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물이 거의 투명해졌을 때, 이것을 냉수조에 넣고 빙초산 (10 mL) 중 브롬 용액 (3.1 g, 19.37 mmol)을 10분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N 수성 KOH와 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추가로 추출하고, 합한 유기 층들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→70% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-플루오로-벤조티아졸-2-일아민 2.73 g을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (57% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.29 (d, 1H), 7.78 (broad s, 2H),

7.99 (d, 1H); MS (m/z) 247, 249 [M+H]⁺.

<371>

<372> **단계 2: 6-브로모-5-플루오로-벤조티아졸**

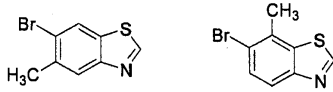
<373> DMF (60 mL) 중 6-브로모-5-플루오로-벤조티아졸-2-일아민 (2.73 g, 11.05 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (1.58 mL, 13.26 mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반한 후에 이것을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N 수성 KOH 중에서 10분 동안 교반한 후에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 상기 혼합물을 암색 교반하였다. 불용성 물질들을 여과하여 물로 세척한 후에 에틸 아세테이트로 세척하였다. 생성된 여액을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고 바로 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→30% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-5-플루오로-벤조티아졸 1.33 g을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (52% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.13 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.50 (s, 1H);

MS (m/z) 232, 234 [M+H]⁺.

<374>

<375> 중간체 6: 6-브로모-5-메틸-벤조티아졸 및 6-브로모-7-메틸-벤조티아졸



<376>

<377> 단계 1: 6-브로모-5-메틸-벤조티아졸-2-일아민 및 6-브로모-7-메틸-벤조티아졸-2-일아민

<378> 빙초산 (150 mL) 중 4-브로모-3-메틸-아닐린 (9.68 g, 52.02 mmol)의 용액에 티오시안산암모늄 (7.92 g, 104.04 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물이 거의 투명해졌을 때 이것을 냉수조에 넣고, 빙초산 (5 mL) 중 브롬 용액 (2.67 mL, 52.02 mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고 AcOH로 세척하였다. 회백색 케이크를 물 중에 취하고, 1 N 수성 NaOH를 사용하여 pH 9로 중화시켰다. 생성된 고체를 여과하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 6-브로모-7-메틸-벤조티아졸-2-일아민 및 6-브로모-5-메틸-벤조티아졸-2-일아민 각각의 4:1 혼합물 4.83 g을 수득하였다 (38% 수율). MS (m/z) 243, 245 [M+H]⁺.

<379> 6-브로모-7-메틸-벤조티아졸-2-일아민:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.42 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.61 (broad s, 2H).

<380>

<381> 6-브로모-5-메틸-벤조티아졸-2-일아민:

¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 2.35 (s, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.57 (broad s, 2H), 7.88 (s, 1H).

<382>

<383> 단계 2: 6-브로모-5-메틸-벤조티아졸 및 6-브로모-7-메틸-벤조티아졸

<384> DMF (100 mL) 중 6-브로모-7-메틸-벤조티아졸-2-일아민 및 6-브로모-5-메틸-벤조티아졸-2-일아민 각각의 4:1 혼합물 (4.5 g, 18.6 mmol)의 용액에 tert-부틸 니트라이트 (2.65 mL, 22.3 mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 50°C에서 1.5시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N 수성 탄산칼륨과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하고, 합한 유기 층들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→50% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-7-메틸-벤조티아졸 및 6-브로모-5-메틸-벤조티아졸 각각의 5:1 혼합물 2.1 g을 수득하였다 (50% 수율). MS (m/z) 228, 230 [M+H]⁺.

<385> 6-브로모-7-메틸-벤조티아졸:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.63 (s, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 9.42 (s, 1H).

<386>

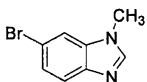
<387> 6-브로모-5-메틸-벤조티아졸:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.63 (s, 3H),

8.09 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

<388>

<389> 중간체 7: 6-브로모-1-메틸-1H-벤조이미다졸



<390>

<391> 단계 1: 2,4-디브로모-1-니트로-벤젠

<392> 진한 황산 (200 mL) 중 1,3-디브로모벤젠 (10 g, 42.4 mmol)의 빙냉 용액에 질산암모늄 (3.39 g, 42.4 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 후에 이것을 빙수 혼합물에 부었다. 상기 수성 혼합물을 디클로로메탄 (2×)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물로 세척한 후에 중탄산나트륨 포화 수용액 (2×)으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로 연화처리(trituration)하여 여과하고 진공에서 건조시켜 2,4-디브로모-1-니트로-벤젠 7.63 g을 황색 고체로서 수득하

였다 (64% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H).

<393>

단계 2: (5-브로모-2-니트로-페닐)-메틸-아민

<394>

에탄올 (50 mL) 중 2,4-디브로모-1-니트로-벤젠 (2.0 g, 7.14 mmol)의 용액에 메틸아민의 40% 수용액 (50 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밀폐 용기 중에 80°C에서 3시간 동안 교반한 후에 0°C로 냉각시켰다. 물을 첨가하고, 침전물을 여과하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 (5-브로모-2-니트로-페닐)-메틸-아민 1.26 g을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (76% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.04 (s, 3H), 6.79 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.0-8.1 (broad s, 1H); MS (m/z) 231, 233 [M+H]⁺.

<396>

단계 3: 6-브로모-1-메틸-1H-벤조이미다졸

<397>

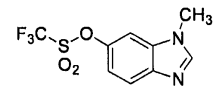
에탄올 (25 mL) 중 (5-브로모-2-니트로-페닐)-메틸-아민 (1.2 g, 5.19 mmol)의 현탁액에 염화주석(II) (1.97 g, 10.39 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물에 톨루엔 (12 mL), 트리메틸 오르토포스레이트 (0.625 mL, 5.71 mmol) 및 파라-톨루엔술폰산 (49 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 110°C에서 15시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→8% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-1-메틸-1H-벤조이미다졸 482 mg을 짙은 오렌지색 고체로서 수득하였다 (44% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.83 (s, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.21 (s, 1H); MS (m/z) 211, 213 [M+H]⁺.

<399>

중간체 8: 트리플루오로메탄술폰산 3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-일 에스테르

<400>



<401>

단계 1: 3-메틸아미노-4-니트로-페놀

<402>

압력 용기에 3-플루오로-4-니트로-페놀 (5.0 g, 31.82 mmol) 및 메틸아민의 40% 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 85°C에서 5시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켜 물에 붓고, 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 1이 될 때까지 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 3-메틸아미노-4-니트로-페놀 5.23 g을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (98% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.88 (d, 3H), 6.14 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.25 (q, 1H), 10.8 (broad s, 1H); MS (m/z) 167 [M-H].

<404>

단계 2: 3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-올

<405>

포름산 (4 mL) 중 3-메틸아미노-4-니트로-페놀 (300 mg, 1.786 mmol)의 현탁액에 철 분말 (1.0 g, 17.86 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 교반한 후에 실온으로 냉각시키고 메탄올로 희석하였다. 불용성 물질들을 여과하고 메탄올로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축시키고 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→15% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-올 249 mg을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다 (94% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.71 (s, 3H), 6.69 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 9.3 (broad s, 1H); MS (m/z) 149 [M+H]⁺.

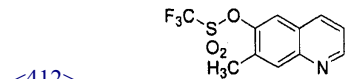
<407>

<408> **단계 3: 트리플루오로메탄술폰산 3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-일 에스테르**

<409> 극초단과 용기에서 THF (5 mL) 중 3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-올 (245 mg, 1.655 mmol)의 현탁액에 탄산칼륨 (417 mg, 3.02 mmol) 및 N-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰이미드) (1.18 g, 3.31 mmol)를 첨가하였다. 상기 극초단과 용기의 뚜껑을 닫고, 극초단과 반응기에서 120°C로 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→40% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술폰산 3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-일 에스테르 235 mg을 갈색 오일로서 수득하였다 (51% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.88 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.37 (s, 1H); MS (m/z) 281 [M+H]⁺.

<411> **중간체 9: 트리플루오로메탄술폰산 7-메틸-퀴놀린-6-일 에스테르**



<413> **단계 1: 7-메틸-퀴놀린-6-올**

<414> 바이알을 질소로 퍼징하고, 6-브로모-7-메틸-퀴놀린 (2.0 g, 9 mmol), 분쇄한 KOH (2.02 g, 36 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (165 mg, 0.18 mmol) 및 엑스-포스(X-Phos) (스트렘(Strem) 리간드, 343 mg, 0.72 mmol)를 충전하였다. 물 (6 mL) 및 1,4-디옥산 (6 mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 5가 될 때까지 산성화하여 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→100% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 7-메틸-퀴놀린-6-올 1.37 g을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (95% 수율).

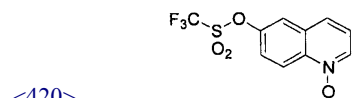
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.34 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.60 (dd, 1H), 10.1 (broad s, 1H); MS (m/z) 160 [M+H]⁺.

<416> **단계 2: 트리플루오로메탄술폰산 7-메틸-퀴놀린-6-일 에스테르**

<417> 극초단과 용기에서 THF (10 mL) 중 7-메틸-퀴놀린-6-올 (870 mg, 5.47 mmol)의 현탁액에 탄산칼륨 (2.27 g, 16.41 mmol) 및 N-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰이미드) (3.9 g, 10.94 mmol)를 첨가하였다. 상기 극초단과 용기의 뚜껑을 닫고, 극초단과 반응기에서 120°C로 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→30% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술폰산 7-메틸-퀴놀린-6-일 에스테르 1.48 g을 투명한 오일로서 수득하였다 (93% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.53 (s, 3H), 7.60 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H); MS (m/z) 292 [M+H]⁺.

<419> **중간체 10: 트리플루오로메탄술폰산 퀴놀린-6-일 에스테르, N-옥시드**

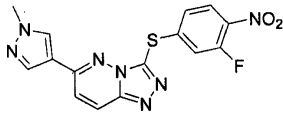


<421> 디클로로메탄 (3 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 퀴놀린-6-일 에스테르 (200 mg, 0.721 mmol)의 용액에 mCPBA (213 mg, 0.865 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 후에 디클로로메탄으로 희석하고 중탄산나트륨 포화 수용액 (3×)으로 세척하였다. 유기 층을 실리카겔에 흡착시켰다. 50%→100% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술폰산 퀴놀린-6-일 에스테르, N-옥시드 185 mg을 백색 고체로서 수득하였다 (87% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.60 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.68 (m, 2H); MS (m/z) 294 [M+H]⁺.

<422>

<423> **중간체 11: 3-(3-플루오로-4-니트로-페닐설파닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진**



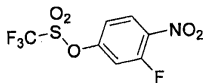
<424>

<425> DMF (14 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 3-플루오로-4-니트로-페닐 에스테르 (1.51 g, 4.74 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.5 mL, 8.62 mmol)의 용액을 질소하에서 질소 중에서의 10분 버블링으로 탈기시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (99 mg, 0.108 mmol, 스트렘 촉매) 및 크산트포스 (125 mg, 0.215 mmol)를 함께 한번에 첨가한 후에 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (1.0 g, 4.31 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 염화암모늄과 디클로로메탄 중 10% 메탄올 사이에 분배하였다. 수성 층을 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 추출하고, 합한 유기 층들을 바로 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-(3-플루오로-4-니트로-페닐설파닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 387 mg을 황색 고체로서 수득하였다 (24% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.90 (s, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.54 (d, 1H); MS (m/z) 372 [M+H]⁺.

<426>

<427> **중간체 12: 트리플루오로메탄술폰산 3-플루오로-4-니트로-페닐 에스테르**



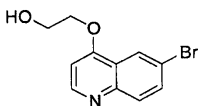
<428>

<429> 극초단과 용기에 3-플루오로-4-니트로페놀 (2.0 g, 12.73 mmol), 탄산칼륨 (5.28 g, 38.19 mmol), N-페닐-비스(트리플루오로메탄술폰이미드) (5.46 g, 15.27 mmol) 및 THF (10 mL)를 순차적으로 첨가하였다. 상기 극초단과 용기의 뚜껑을 닫고, 극초단과 반응기에서 120°C로 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층들을 염수로 세척한 후에 바로 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→20% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술폰산 3-플루오로-4-니트로-페닐 에스테르 2.93 g을 밝은 황색 액체로서 수득하였다 (80% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.68 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.39 (t, 1H).

<430>

<431> **중간체 13: 2-(6-브로모-퀴놀린-4-일옥시)-에탄올**



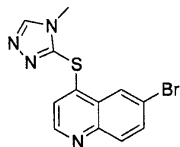
<432>

<433> DMF (3 mL) 중 수소화나트륨 (60% 현탁액, 40 mg, 0.99 mmol)의 현탁액에 질소 대기하에서 에틸렌 글리콜을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 후에 4-클로로-6-브로모퀴놀린 (200 mg, 0.825 mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 90°C에서 22시간 동안 교반하였다. 16시간 후에 수소화나트륨을 20 mg 더 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 용해하고, 상기 용액을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-(6-브로모-퀴놀린-4-일옥시)-에탄올 127 mg을 백색 고체로서 수득하였다 (57% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.93 (q, 2H), 4.32 (t, 2H), 5.21 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.82 (d, 1H); MS (m/z) 268, 270 [M+H]⁺.

<434>

<435> **중간체 14: 6-브로모-4-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폴닐)-퀴놀린**



<436>

<437> 뚜껑이 있는 바이알에 4-클로로-6-브로모퀴놀린 (500 mg, 2.06 mmol), 4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-티올 (238 mg, 2.06 mmol), 탄산칼륨 (427 mg, 3.09 mmol) 및 DMF (5 mL)를 충전하였다. 상기 반응 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 교반한 후에 90°C에서 24시간 더 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 생성된 침전물을 여과하여 물로 세척하고, 진공 오븐에서 70°C로 밤새 건조시켜 6-브로모-4-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폴닐)-퀴놀린 600 mg을 백색 고체로서 수득하였다 (91% 수율).

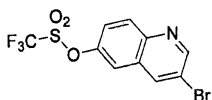
¹H NMR (DMSO-d₆) δ

3.63 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.92 (s, 1H); MS (m/z)

321, 323 [M+H]⁺.

<438>

<439> **중간체 15: 트리플루오로메탄술폰산 3-브로모-퀴놀린-6-일 에스테르**



<440>

<441> **단계 1: 퀴놀린-6-올**

<442> 4-아미노페놀 (44.7 g, 0.41 mol), 황산제1철 (14 g, 0.05 mol), 글리세롤 (120 mL, 1.65 mol), p-니트로페놀 (33.3 g, 0.24 mol) 및 진한 황산 (20 mL)의 혼합물을 70°C로 부드럽게 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물에 진한 황산 (25 mL)을 두번째로 적가하고, 상기 혼합물을 8시간 동안 환류 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 빙조에서 15% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH = 5.5로 염기성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시켜 퀴놀린-6-올 25 g을 황색 고체로서 수득하였다 (42% 수율).

<443> **단계 2: 트리플루오로메탄술폰산 퀴놀린-6-일 에스테르**

<444> 퀴놀린-6-올 (2.9 g, 20 mmol)을 피리딘 (30 mL) 중에 용해하였다. 상기 혼합물을 빙조에서 질소하에 0°C로 냉각시키고, 상기 반응 혼합물에 Tf₂O (4 mL, 24 mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후에 디클로로메탄 (50 mL)과 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하여 염수 (5×30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄에서 건조시켜 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술폰산 퀴놀린-6-일 에스테르 3.9 g을 갈색 오일로서 수득하였다 (70% 수율).

<445> **단계 3: 트리플루오로메탄술폰산 3-브로모-퀴놀린-6-일 에스테르**

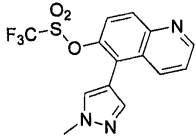
<446> CCl₄ (50 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 퀴놀린-6-일 에스테르 (3.88 g, 14 mmol) 및 피리딘 (2.26 mL, 28 mmol)의 혼합물에 브롬 (0.86 mL, 16.8 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 플라스크 중의 상기 액체를 경사분리하고 NaHCO₃ 및 물로 세척하였다. 플라스크 바닥의 어두운 색상의 고체를 NaHCO₃ 및 디클로로메탄으로 처리하였다. 합한 유기 층들을 물로 다시 세척하고 건조시킨 후에 건조해질 때까지 증발시켰다. 조 생성물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1→1/1)로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술폰산 3-브로모-퀴놀린-6-일 에스테르 1.3 g을 수득하였다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.20

(d, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.98 (d, 1H); MS (m/z) 356 [M+H]⁺.

<447>

<448> 중간체 16: 트리플루오로메탄술폰산 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일 에스테르



<449>

<450> 단계 1: 6-메톡시-퀴놀린

<451> p-메톡시아닐린 (24.6 g, 0.2 mol), 황산제1철 (8.34 g, 0.03 mol), 글리세롤 (73.6 g, 60 mL), p-니트로페놀 (16.68 g, 0.12 mol) 및 진한 황산 (10 mL)의 혼합물을 70°C로 부드럽게 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물에 진한 황산 (25 mL)을 두번째로 적가하고, 이것을 8시간 동안 환류 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 빙조에서 15% 수성 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH = 5.5로 염기성화하였다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시켜 6-메톡시-퀴놀린 16 g을 황색 고체로서 수득하였다 (50% 수율).

<452> 단계 2: 5-브로모-6-메톡시-퀴놀린

<453> CCl₄ (130 mL) 중 6-메톡시-퀴놀린 (13.0 g, 0.082 mol) 및 피리딘 (13.2 mL, 0.164 mol)의 혼합물에 브롬 (8.4 mL, 0.164 mol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 플라스크 내의 액체를 경사분리하고 포화 수성 NaHCO₃ 및 물로 세척하였다. 플라스크 바닥의 어두운 색상의 고체를 NaHCO₃ 및 디클로로메탄으로 처리하였다. 합한 유기 층들을 물로 다시 세척하고 건조시킨 후에 건조해질 때까지 증발시켰다. 조 생성물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1→1/1)로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-브로모-6-메톡시-퀴놀린 7 g을 적색 고체로서 수득하였다 (36% 수율).

<454> 단계 3: 6-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린

<455> 5-브로모-6-메톡시-퀴놀린 (6.5 g, 0.021 mol), 1-메틸-4-피라졸보론산 피나콜 에스테르 (8.74 g, 0.042 mol), Na₂CO₃ (6.687 g, 0.063 mol), Pd(dppf)Cl₂ (1.7 g, 0.001 mol), H₂O (32 mL) 및 1,4-디옥산 (80 mL)의 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 디옥산의 대부분을 진공하에 제거하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 Na₂SO₄에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린의 화합물 7 g을 수득하였다.

<456> 단계 4: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-올

<457> 플라스크에 화합물 6-메톡시-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린 (5.5 g, 0.023 mol) 및 디클로로메탄 (50 mL)을 충전하였다. 삼브롬화붕소 (27.6 mL, 디클로로메탄 중 1 M 용액, 27.6 mmol)의 용액을 0°C에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 후에 냉각조를 치우고, 상기 반응물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응물에 과량의 10% 수성 염산을 서서히 첨가하여 이것을 퀸칭(quenching)시킨 후에 상기 용액을 20% 수성 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH = 6이 될 때까지 염기성화시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하여 Na₂SO₄에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 제거하여 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-올 4 g을 황색 고체로서 수득하였다.

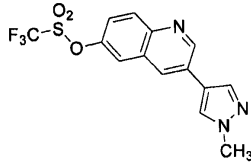
<458> 단계 5: 트리플루오로메탄술폰산 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일 에스테르

<459> 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-올 (2.9 g, 12.89 mmol)을 피리딘 (30 mL) 중에 용해하고, 상기 혼합물을 빙조에서 질소 유동하에 0°C로 냉각시켰다. Tf₂O (2.6 mL, 15.47 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)과 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하여 염수 (5×30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술폰산 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일 에스테르 3.9 g을 수득하였다 (84% 수율).

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.05 (s, 3H), 7.48~7.44 (m, 1H), 7.69~7.61 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.98 (m, 1H); MS (m/z) 358 [M+H]⁺.

<460>

<461> **중간체 17: 트리플루오로메탄술폰산 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일 에스테르**



<462>

<463> **단계 1: 아세트산 퀴놀린-6-일 에스테르**

<464> 퀴놀린-6-올 (135 g, 0.93 mol)을 피리딘 (500 mL) 중에 용해하고, 빙조에서 질소 유동하에 0°C로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물에 염화아세틸 (79 mL, 1.16 mol)을 서서히 첨가하였다. 이어서, 이것을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (400 mL)와 포화 수성 NaHCO₃ (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하여 염수 (5×200 mL)로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄에서 건조시켜 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아세트산 퀴놀린-6-일 에스테르 120 g을 백색 고체로서 수득하였다 (69% 수율).

<465> **단계 2: 아세트산 3-브로모-퀴놀린-6-일 에스테르**

<466> CCl₄ 6 L 중 아세트산 퀴놀린-6-일 에스테르 (120 g, 0.642 mol) 및 피리딘 (114 mL, 1.41 mol)의 혼합물에 Br₂ (66 mL, 1.28 mol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류 가열한 후에 실온으로 냉각시켰다. 플라스크 내의 액체를 경사분리하고 포화 수성 NaHCO₃ 및 물로 세척하였다. 플라스크 바닥의 어두운 색상의 고체를 수성 NaHCO₃과 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 합한 유기 층들을 물로 다시 세척하고 건조시킨 후에 건조해질 때까지 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10/1→1/1)로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 아세트산 3-브로모-퀴놀린-6-일 에스테르 108 g을 황색 고체로서 수득하였다 (63% 수율).

<467> **단계 3: 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-올**

<468> 아세트산 3-브로모-퀴놀린-6-일 에스테르 (108 g, 0.406 mol), 1-메틸-4-피라졸보론산 피나콜 에스테르 (169 g, 0.752 mol), Na₂CO₃ (129 g, 1.28 mol), Pd(dppf)Cl₂ (32.8 g, 0.0406 mol), H₂O (607 mL) 및 1,4-디옥산 (1000 mL)의 혼합물을 100°C로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 디옥산의 대부분을 진공하에 제거하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)와 염수 (500 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2×500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 Na₂SO₄에서 건조시켜 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-올 54 g을 황색 고체로서 수득하였다 (59% 수율).

<469> **단계 4: 트리플루오로메탄술폰산 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일 에스테르**

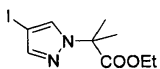
<470> 피리딘 (400 mL) 중 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-올 (54 g, 0.24 mol)의 용액을 빙조에서 질소 유동하에 0°C로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (48 mL, 0.28 mol)을 서서히 첨가하고 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 (300 mL)과 포화 수성 NaHCO₃ (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고 염수 (5×300 mL)로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄에서 건조시켜 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술폰산 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일 에스테르 58 g을 백색 고체로서 수득하였다 (70% 수율).

¹HNMR(CDCl₃, 300MHz): 9.30 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16

(d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (m/z) 358 [M+H]⁺.

<471>

<472> **중간체 18: 2-(4-요오도-피라졸-1-일)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르**



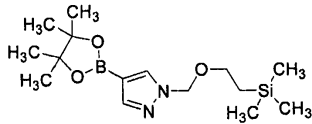
<473>

<474> DMF (10 mL) 중 요오도피라졸 (1.0 g, 5.10 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (오일 중 60% 분산액, 245 mg, 6.12

mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후에 DMF (4 mL) 중 에틸-2-브로모이소부티레이트 (0.681 mL, 4.59 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하여 황산나트륨에서 건조시켜 2-(4-요오도-피라졸-1-일)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 1.3 g을 투명한 오일로서 수득하였다 (83% 수율).

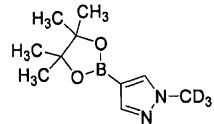
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.11 (t, 3H), 1.73 (s, 6H), 4.08 (q, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); MS (m/z) 309 [M+H]⁺.

<475>
<476> **중간체 19: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸**



<477>
<478> 표제 화합물을 US 2006/0142307 A1에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

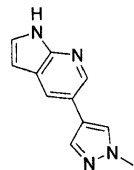
<479> **중간체 20: 1-메틸-d₃-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸**



<480>
<481> DMF (105 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (5.0 g, 25.8 mmol) 및 Cs₂CO₃ (10.1 g, 30.96 mmol)의 용액에 CD₃I (1.77 mL, 28.38 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 교반한 후에 에틸 아세테이트로 추출하고 물 (3×) 및 염수 (3×)로 세척하여 황산나트륨에서 건조시켰다. 휘발물질들을 제거하여 1-메틸-d₃-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸을 수득하였다 (2.7 g, 50% 수율).

<482> ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.25 (s, 12H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H); MS (m/z) 212 [M+H]⁺.

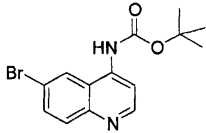
<483> **중간체 21: 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘**



<484>
<485> 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (1.0 g, 5.05 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (1.17 g, 5.55 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0.045 mmol)를 N₂ 퍼징된 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 상기 시약을 DMA (6 mL) 중에 용해하고, N₂로 퍼징하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물에 K₂CO₃ 수용액 (6 mL 중 978 mg)을 서서히 첨가하면서 온도는 40°C 미만으로 유지하고, N₂로 10분 동안 퍼징하였다. 이어서, 상기 용액을 75°C로 밤새 가열하였다. 가열을 중단하고, H₂O 12 mL를 첨가하였다. 이어서, 상기 용액을 60°C로 1시간 동안 가열하였다. 다음으로, 상기 용액을 분별 깔때기로 옮기고 디클로로메탄 (100 mL×2)으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄에서 건조시키고 실리카겔상에 농축시켰다. 상기 반응 혼합물을 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 780 mg을 수득하였다 (78% 수율).

<486> ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.94 (3H, s), 6.49 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.38 (1H, d); MS (m/z) 199 [M+H]⁺.

<487> **중간체 22: (6-브로모-퀴놀린-4-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르**

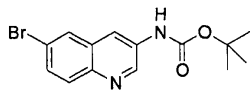


<488>

<489> 디클로로메탄 (2 mL) 중 6-브로모-퀴놀린-4-일아민 (100 mg, 0.45 mmol) (문헌 [J. Med. Chem. 1978, 21, 27 1]에 따라 제조함) 및 4-디메틸아미노피리딘 (5.5 mg, 0.045 mmol)의 용액에 tBOC 무수물 (122 mg, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 조 물질을 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (6-브로모-퀴놀린-4-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 123 mg을 수득하였다 (85% 수율).

<490> $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.54 (s, 9H), 7.90 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); MS (m/z) 325 [M+H] $^+$.

<491> **중간체 23: (6-브로모-퀴놀린-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르**

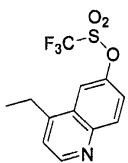


<492>

<493> tert-부탄올 (2 mL) 중 6-브로모-퀴놀린-3-카르복실산 (500 mg, 1.98 mmol) 및 트리에틸아민 (3.97 mmol)의 용액에 질소를 5분 동안 버블링하여 탈기시키고, DPPA (3.97 mmol, 858 mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 4 시간 동안 환류 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하고, 합한 유기물들을 중탄산나트륨 포화 수용액 및 염수를 순차적으로 사용하여 세척하고, 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물로 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피를 실시하여 (6-브로모-퀴놀린-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 347 mg을 수득하였다 (54% 수율).

<494> $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.53 (s, 9H), 7.69 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 10.00 (bs, 1H); MS (m/z) 325 [M+H] $^+$.

<495> **중간체 24: 트리플루오로메탄술폰산 4-에틸-퀴놀린-6-일 에스테르**



<496>

<497> **단계 1: 4-에틸-퀴놀린-6-올**

<498> 톨루엔 (17 mL) 및 2 M 수성 탄산나트륨 (5 mL)의 혼합물에 20분 동안 질소를 버블링하여 탈기시켰다. 상기 혼합물에 4-클로로-6-메톡시-퀴놀린 (500 mg, 2.58 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (90 mg, 0.0774 mmol)을 첨가한 후에 헥산 중 1 M 트리에틸보란 용액 (15.5 mL, 15.5 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 90°C에서 4일 동안 교반하고, 상기 반응물에 추가량의 팔라듐 촉매 (총 270 mg) 및 트리에틸보란 용액 (총 30 mL)을 주기적으로 첨가하여 반응을 구동시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→70% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 불순한 4-에틸-6-메톡시-퀴놀린 579 mg을 왁스상 회백색 고체로서 수득하였다. 상기 고체를 진한 황산 (6 mL) 및 물 (4 mL)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 5시간 동안 환류 교반하고 얼음에 부었다. pH 9가 될 때까지 수산화암모늄을 첨가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 유기물들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→80% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4-에틸-퀴놀린-6-올 195 mg을 회백색 고체로서 수득하였다 (44% 수율).

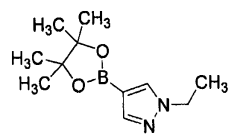
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.30 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.98 (broad s, 1H); MS (m/z) 174 [M+H]⁺.

단계 2: 트리플루오로메탄술포산 4-에틸-퀴놀린-6-일 에스테르

극초단과 용기에 4-에틸-퀴놀린-6-올 (177 mg, 1.022 mmol), 탄산칼륨 (424 mg, 3.066 mmol), N-페닐-비스(트리플루오로메탄술포이미드) (730 mg, 2.044 mmol) 및 THF (5 mL)를 순차적으로 첨가하였다. 상기 극초단과 용기의 뚜껑을 닫고, 극초단과 반응기에서 120°C로 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층들을 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→50% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로메탄술포산 4-에틸-퀴놀린-6-일 에스테르 286 mg을 투명한 오일로서 수득하였다 (92% 수율).

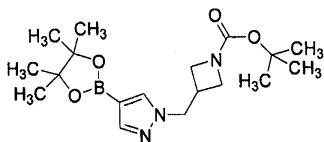
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.31 (t, 3H), 3.13 (q, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.92 (d, 1H); MS (m/z) 306 [M+H]⁺.

중간체 25: 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸



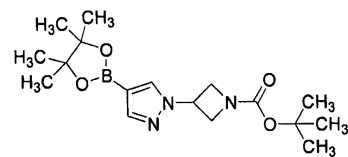
표제 화합물을 문헌 [Ivachtchenko, A.V. et. al. J. Heterocyclic Chem. 2004, 41, 931]에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

중간체 26: 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3]디옥솔란-2-일)-피라졸-1-일메틸]-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



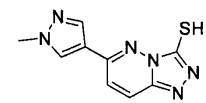
표제 화합물을 WO 2006/021881에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

중간체 27: 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피라졸-1-일]-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



표제 화합물을 WO 2006/021881에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

실시예 2: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올



단계 1: 3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리다진

디옥산 500 mL 및 H₂O 200 mL 중 3,6-디클로로피리다진 (20.1 g, 135 mmol), 1-메틸-4-피라졸보론산 피나콜 에스테르 (22.46 g, 108 mmol) 및 K₂CO₃ (44.71 g, 324 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 상기 혼합물에 디

클로로[1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (5.28 g, 7.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소로 20분 더 버블링하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로서 디클로로메탄을 사용한 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리다진 21 g을 수득하였다 (76% 수율).

¹H

NMR(CDCl₃) δ 3.99 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).

<516>

단계 2: [6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리다진-3-일]-히드라진

<517>

에탄올 (370 mL) 중 3-클로로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리다진 (21.0 g, 108 mmol)의 현탁액에 히드라진 일수화물 (36 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 환류 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과로 수집하여 차가운 에탄올로 세척하고 진공에서 건조시켜 [6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리다진-3-일]-히드라진 18 g을 베이지색 고체로서 수득하였다 (87% 수율).

<518>

¹H

NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.88 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H); MS (m/z) 191 [M+H]⁺.

<519>

단계 3: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올

<520>

방법 a:

<521>

에탄올 (230 mL) 및 물 (63 mL) 중 [6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리다진-3-일]-히드라진 (18 g, 94.7 mmol)의 용액에 KOH (5.63 g, 100 mmol)를 첨가한 후에 CS₂ (12 mL, 198 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 교반하고, 2시간 동안 질소 대기하에 환류 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N 수성 수산화나트륨 중에 용해하고, 불용성 물질들을 여과해 냈다. 여액을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 2 내지 3이 될 때까지 산성화시켰다. 생성된 침전물을 수집하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 17.7 g을 황색 고체로서 수득하였다 (80.5% 수율).

<522>

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.95 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.53 (s,

1H), 14.7 (s, 1H); MS (m/z) 233 [M+H]⁺.

<523>

방법 b:

<524>

[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리다진-3-일]-히드라진 (1.0 g, 5.3 mmol) 및 1,1'-티오카르보닐디이미다졸 (1.08 g, 6.1 mmol)을 DMF (10 mL) 중에서 합하여 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 시간 후에 상기 혼합물이 실온으로 냉각되도록 하였다. 헥산 (10 mL)을 첨가한 후에 THF (4 mL)를 첨가하고, 10분 동안 교반한 후에 여과하고 THF (2 mL를 사용한 후에 4 mL를 사용함)로 세척하였다. 고체를 진공에서 건조시켜 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 738 mg을 황색 고체로서 회수하였다 (60% 수율).

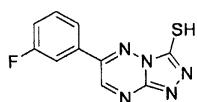
<525>

하기 화합물을 실시예 2에 따라 제조하였다: 6-페닐-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올, 6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올, 3-(3-메르캅토-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-벤조니트릴, 2-플루오로-4-(3-메르캅토-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일)-N-메틸-벤즈아미드.

<526>

실시예 3: 6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b][1,2,4]트리아진-3-티올

<527>



<528>

단계 1: (3-플루오로-페닐)-옥소-아세트알데히드 옥심

<529>

물 20 mL 및 1,4-디옥산 400 mL 중 이산화셀레늄 (58.3 g, 525 mmol)의 혼합물에 1-(3-플루오로-페닐)-에타논 (69.0 g, 500 mmol)을 한번에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 환류시킨 후에 규조토를 통해 여과하였다. 여액을 동일 부피의 물에 첨가하고, 5% 수성 수산화나트륨을 사용하여 pH 4가 되도록 조정하였다. 상기 혼합물에 아세트온 옥심 (40.2 g, 550 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 물을 사용하여 1.5 L

<530>

로 희석하고, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 (2×400 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 오일 잔류물을 수득하였고, 이것을 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 석유로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 회수하였다 (68.0 g, 81.4%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H),

7.82-7.50 (m, 4H).

<531>

단계 2: 6-(3-플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아진-3-온

<532>

50% 에탄올 수용액 560 mL 중 (3-플루오로-페닐)-옥소-아세트알데히드 옥심 (70 g, 419 mmol), 세미카르브아지드 히드로클로라이드 (46.7 g, 419 mmol) 및 아세트산나트륨 삼수화물 (57.0 g, 419 mmol)의 용액을 50°C 내지 60°C로 가열하고, 이 온도에서 밤새 유지하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 생성된 백색 결정질 고체를 여과로 단리하여 물로 충분히 세척하고 진공에서 건조시켜 백색 고체 90.7 g을 수득하였다 (96.6%).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.32 (s, 1H), 12.27 (s, 1H),

8.45 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.19 (dt, 1H), 6.90 (s, 2H).

<534>

5% 수성 염산 630 mL 중 상기 백색 고체 (22.4 g, 100 mmol)의 현탁액을 환류 가열하고 1시간 동안 환류 상태로 유지하였고, 이 동안에 상기 현탁액의 고체가 흩어지는(flurry) 백색 고체에서 점착성의 덩어리로 변화하였고, 이것은 혼합물이 냉각됨에 따라 경화되었다. 상기 고체를 여과로 단리하여 물로 충분히 세척하여 건조시킨 후에 아세트산 150 mL 중에 용해하였다. 생성된 용액을 밤새 환류 가열하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 에탄올-헥산 (1:3)으로 연화처리하여 조 표제 화합물을 황색 무정질 고체로서 수득하였다 (15.1 g, 79.0%).

<535>

단계 3: 3-클로로-6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아진

<536>

1:1 옥시염화인-클로로포름 250 mL 중 6-(3-플루오로-페닐)-2H-[1,2,4]트리아진-3-온 (15.2 g, 79.5 mmol, 조 물질) 및 DMF 2 mL의 혼합물을 밤새 환류 상태로 유지하였다. 이어서, 상기 혼합물을 감압하에 농축시켜 염화메틸렌으로 희석하고, 얼음에 부으면서 교반하였다. 얼음이 용융되었을 때, 상기 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 중화시켜 층들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 1회 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하여 건조시키고 농축시켜 갈색 오일을 수득하였고, 이것을 컬럼 크로마토그래피 (순수한 석유로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 수득하였다 (3.5 g, 21.0%):

<537>

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.88 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.60-

7.52 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H).

<538>

단계 4: [6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아진-3-일]-히드라진

<539>

무수 피리딘 13.6 mL 중 3-클로로-6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아진 (2.09 g, 10.0 mmol)의 용액을 빙조를 사용하여 0°C로 냉각시키고, 히드라진 수화물 1.7 mL를 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 65°C로 가열하고, 이 온도에서 약 0.5시간 동안 유지시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 빙수에 부었다. 생성된 고체를 여과로 회수하여 물로 충분히 세척하여 건조시키고, 헥산으로 스크래치(scratch)하여 표제 화합물을 황색 결정질 고체로서 수득하였다 (1.85 g, 90.2%).

<540>

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.97 (b, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.59-7.51(m, 1H),

7.30-7.24(m, 1H), 5.47(b, 2H); MS (m/z) 206 [M+H]⁺.

<541>

단계 5: 6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b][1,2,4]트리아진-3-티올

<542>

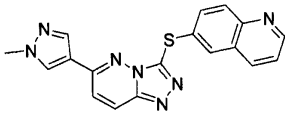
에탄올 (12 mL) 중 [6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아진-3-일]-히드라진 (400 mg, 0.789 mmol)의 현탁액에 2 N 수성 수산화칼륨 (1 mL)을 첨가한 후에 이황화탄소 (1 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 환류 교반한 후에 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N 수성 수산화칼륨으로 용해하여 가열하고, 초음파처리한 후에 불용성 물질들을 여과하였다. 여액을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 2 내지 3이 될 때까지 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 회수하였다 (242 mg, 50% 수율).

<543>

¹H NMR (DMSO-*d*6): δ 7.52 (dt, 1H), 7.70 (dt, 1H),

7.97-8.04 (m, 2H), 9.36 (s, 1H), 14.05 (s, 1H); MS (m/z) 248 [M+H]⁺.

실시예 4: 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린 (화합물 4)



방법 a:

DMF (1 mL) 중 6-브로모퀴놀린 (45 mg, 0.215 mmol), 디소프로필에틸아민 (0.075 mL, 0.43 mmol)의 용액을 질소하에서 질소 중에서의 5분 버블링으로 탈기시켰다. 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐 (11 mg, 0.011 mmol), 크산트포스 (13 mg, 0.022 mmol) 및 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (50 mg, 0.215 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 5분 더 탈기시켰다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 23 시간 동안 교반하였다. 6시간 후에 추가의 팔라듐 촉매 (11 mg) 및 리간드 (13 mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜 0.45 μm 필터로 여과하고, 조 혼합물을 질량별(mass-triggered) HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제)로 직접 정제하여 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린 45 mg을 황색 고체로서 수득하였다 (58% 수율).

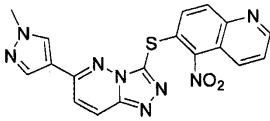
하기 화합물을 방법 a에 따라 제조하였다: 6-(6-페닐-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린, 6-페닐-3-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 3-(1H-벤조트리아졸-5-일-술폜닐)-6-페닐[1,2,4]트리아졸로-[4,3-b]피리다진, 6-[6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린, 3-(벤조티아졸-6-일술폜닐)-6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 6-(3-플루오로-페닐)-3-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 3-(7-메틸-벤조티아졸-6-일술폜닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 및 3-(5-메틸-벤조티아졸-6-일술폜닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진의 (2:1) 혼합물, 6-[6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b][1,2,4]트리아진-3-일술폜닐]-퀴놀린, 7-플루오로-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린, 2-플루오로-N-메틸-4-[3-(퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤즈아미드, 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴나졸린, 3-(벤조티아졸-6-일술폜닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 3-(5-플루오로-벤조티아졸-6-일술폜닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 7-메틸-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린, 2-플루오로-4-[3-(7-플루오로-퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-N-메틸-벤즈아미드, 2-플루오로-N-메틸-4-[3-(7-메틸-퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤즈아미드, 2-플루오로-N-메틸-4-[3-(3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤즈아미드, 3-[3-(퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤조니트릴, 3-[3-(벤조티아졸-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤조니트릴, 3-[3-(7-플루오로-퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-2-일아민, 4-메톡시-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린, 메틸-{6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일}-아민, 디메틸-{6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일}-아민, 7-플루오로-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린, 2-{6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일옥시}-에탄올, 3-메틸-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린, {6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-3-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르, {6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르, 5-플루오로-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린.

방법 b:

DMA (4 mL) 중 6-브로모퀴놀린 (550 mg, 2.64 mmol), 디소프로필에틸아민 (1.13 mL, 6.46 mmol)의 용액을 질

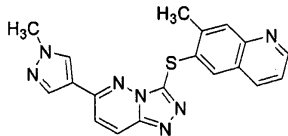
소하에서 질소 중에서의 20분 버블링으로 탈기시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (105 mg, 0.108 mmol, 스트랩 촉매), 크산트포스 (125 mg, 0.216 mmol) 및 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (500 mg, 2.155 mmol)을 질소 기류하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃에서 22시간 동안 교반하였고, 이 동안에 고체 현탁액이 없어졌다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DMF를 용출액으로 사용한 실리카겔 플러그로 여과하였다. 이어서, 유기물들을 얼음/물 혼합물에 직접 붓고, 15분 동안 방치 되도록 하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 생성된 케이크를 디에틸 에테르 중에서 분쇄하여 여과하고 진공에서 건조시켜 황색 고체 770 mg을 수득하였다. 상기 고체를 환류 중인 이소프로판올에서 1시간 동안 교반하여 여과하고, 이소프로판올로 세척하고 70℃의 진공 오븐에서 3일 동안 건조시켜 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐]-퀴놀린 500 mg을 8% 불순물과 함께 황색 고체로서 수득하였다 (64% 수율).

<552> 실시예 5: 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐]-5-니트로-퀴놀린 (화합물 13)



<553>
<554> 에탄올 (10 mL) 중 KOH (146 mg, 2.6 mmol)의 용액을 질소 중에서의 15분 버블링으로 탈기시켰다. 상기 용액에 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (500 mg, 2.15 mmol) 및 6-브로모-5-니트로-퀴놀린 (600 mg, 2.36 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켜 10% 메탄올/디클로로메탄으로 희석하고 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→7% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐]-5-니트로-퀴놀린 659 mg을 짙은 황색 고체로서 수득하였다 (76% 수율).

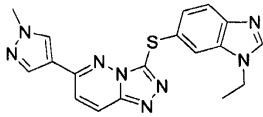
<555> 실시예 6: 7-메틸-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐]-퀴놀린 (화합물 16)



<556>
<557> DMF (8 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 7-메틸-퀴놀린-6-일 에스테르 (1.38 g, 4.74 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.5 mL, 8.61 mmol)의 용액을 질소하에서 질소 중에서의 20분 버블링으로 탈기시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (99 mg, 0.11 mmol, 스트랩 촉매) 및 크산트포스 (125 mg, 0.215 mmol)를 함께 한번에 첨가한 후에 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (1 g, 4.36 mmol)을 질소 기류하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 2 M 수성 NaOH (100 mL)에 부었다. 생성된 침전물을 여과하여 물로 세척하고 30분 동안 공기 건조시켰다. 생성된 케이크를 MeOH (80 mL) 및 CHCl₃ (80 mL) 중에 용해하고, 탈색용 활성탄(activated decolorizing charcoal) 2 g을 첨가하였다. 상기 현탁액을 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 셀라이트 (10 g)를 첨가하고, 따뜻한 상기 혼합물을 짧은 실리카겔 플러그로 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시켜 베이지색 고체를 수득하였다. EtOH 및 클로로포름으로부터의 재결정화로 7-메틸-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐]-퀴놀린 1.0 g을 백색 결정으로서 수득하였다 (62% 수율).

<558> 하기 화합물을 실시예 6에 따라 제조하였다: 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐]-퀴놀린, 3-(3-메틸-3H-벤조이미다졸-5-일술폜아닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐]-퀴놀린, N-옥시드, 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐)-퀴놀린, 메틸-{3-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일술폜아닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일}-아민, 4-에틸-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜아닐]-퀴놀린.

<559> 실시예 7: 3-(3-에틸-3H-벤조이미다졸-5-일술폜아닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (화합물 30)

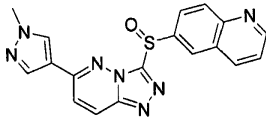


<560>

<561> 3-(3-(3-플루오로-4-니트로-페닐술폴닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (50 mg, 0.135 mmol)에 THF (1 mL) 중 에틸아민의 2 M 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 포름산 (1 mL) 중에 현탁하고, 철 분말 (75 mg, 1.35 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반한 후에 이것을 실온으로 냉각시키고, 대부분의 철과 함께 교반 막대를 치웠다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고 생성된 잔류물을 2 M 수성 수산화나트륨으로 처리하였다. 침전물을 여과하여 물로 세척한 후에 디에틸 에테르로 세척하였다. 이어서, 이것을 DMSO 2 mL 중에 희석하여 0.45 μm 필터로 여과하고, 조 혼합물을 질량별 HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제)로 직접 정제하여 3-(3-에틸-3H-벤조이미다졸-5-일술폴닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 25 mg을 백색 고체로서 수득하였다 (49% 수율).

<562> 하기 화합물을 실시예 7에 따라 제조하였다: 3-[3-(2-메톡시-에틸)-3H-벤조이미다졸-5-일술폴닐]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진, 디메틸-(2-{6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-벤조이미다졸-1-일}-에틸)-아민, 포름산 염.

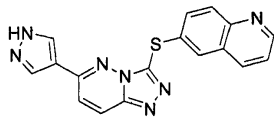
<563> 실시예 8: 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린 (화합물 38)



<564>

<565> DMF (10 mL) 중 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린 (500 mg, 1.393 mmol)의 용액에 DMF (5 mL) 중 3-클로로퍼벤조산 (70 내지 75% 함량, 721 mg, 4.178 mmol)의 용액을 20분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 19시간 동안 교반하고, 10% NaOH 수용액 (60 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 10% 메탄올/디클로로메탄 (3×)으로 추출하고, 합한 유기물들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→8% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 66 mg을 수득하였다. 상기 고체를 고온의 DMSO 중에 용해하고, 냉각시킨 용액을 0.45 μm 필터를 통해 여과하였다. 질량별 HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제)로 정제하여 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린 5.7 mg을 백색 고체로서 수득하였다 (1.1% 수율).

<566> 실시예 9: 6-[6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린 (화합물 39)



<567>

<568> 단계 1: 3-클로로-6-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-피리다진

<569> 디옥산 10 mL 및 H₂O 4 mL 중 3,6-디클로로피리다진 (505 mg, 3.4 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸 (1 g, 3.1 mmol) 및 K₂CO₃ (1.3 g, 9.3 mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시켰다. 상기 혼합물에 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (45 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소로 15분 더 버블링하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시키고, 이후에 수성 상을 피펫으로 제거하였다. 유기 상을 실리카겔상에 농축시키고, 헥산:에틸 아세테이트 100:0→60:40으로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 회수하였다 (640 mg, 2.06 mmol, 66% 수율).

¹H NMR(CDCl₃) δ 0.02 (9H, s), 0.96

(2H, t), 3.64 (2H, t), 5.52 (2H, s), 7.52 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, s); MS

(m/z) 311 [M+H]⁺.

<570>

<571> 단계 2: {6-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-피리다진-3-일}-히드라진

<572> 에탄올 (5 mL) 중 3-클로로-6-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-피리다진 (640 mg, 2.06 mmol)의 현탁액에 히드라진 일수화물 (1.34 mL, 1.4 g, 28 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과로 수집하여 차가운 에탄올로 세척하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (500 mg, 1.6 mmol, 79% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*6) δ 0.00 (9H, s), 0.89 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.34 (2H, bs), 5.48 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.94 (1H, bs), 8.08 (1H, s), 8.44 (1H, s); MS (m/z) 307 [M+H]⁺.

<573>

<574> 단계 3: 6-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-3-티올

<575> 에탄올 (6.5 mL) 및 물 (1.8 mL) 중 {6-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-피리다진-3-일}-히드라진 (490 mg, 1.6 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (359 mg, 2.6 mmol)을 첨가한 후에 CS₂ (0.212 mL, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 교반하고, 80°C에서 3시간 동안 질소 대기하에 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 진공에서 50% 부피로 농축시키고, 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 1이 될 때까지 산성화시켰다. 생성된 침전물을 수집하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 질은 적색 고체로서 수득하였다 (정량적 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*6) δ 0.01 (9H, s), 0.90 (2H, t), 3.63 (2H, t), 5.56 (2H, s), 7.82 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.80 (1H, s), 15.23 (1H, bs); MS (m/z) 349 [M+H]⁺.

<576>

<577> 단계 4: 6-{6-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-3-일술폰아닐}-퀴놀린

<578> DMF (3.8 mL) 중 6-퀴놀리닐 트리플루오로메탄술폰에이트 (436 mg, 1.57 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.746 mL, 4.29 mmol)의 용액을 질소하에서 질소 중에서의 30분 버블링으로 탈기시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (33 mg, 2.5 mol%, 스트랩 촉매) 및 크산트포스 (41 mg, 5 mol%)를 함께 한번에 첨가한 후에 6-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-3-티올 (498 mg, 1.43 mmol)을 질소 기류하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반한 후에 탈색용 활성탄 500 mg을 첨가하였다. 상기 현탁액을 70°C에서 20 동안 교반한 후에 따뜻한 상기 혼합물을 DMF를 용출액으로 사용하여 셀라이트 플러그를 통해 직접 여과하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 클로로메탄 중에 취하여 1 N 수성 NaOH로 세척하여 실리카겔상에 농축시키고, 디클로로메탄:메탄올 100:0→92:8로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 밝은 황색 발포체로서 회수하였다 (250 mg, 0.53 mmol, 37% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*6) δ 0.00 (9H, s), 0.90 (2H, t), 3.62 (2H, t), 5.54 (2H, s), 7.62 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.43 (1H, dd), 8.57 (1H, d), 8.75 (1H, d), 8.96 (1H, dd); MS (m/z) 476 [M+H]⁺.

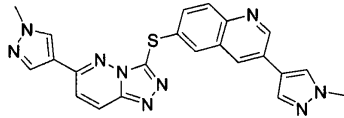
<579>

<580> 단계 5: 6-[6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-3-일술폰아닐]-퀴놀린

<581> 디클로로메탄 (8 mL) 중 6-{6-[1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸-4-일]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-3-일술폰아닐}-퀴놀린 (150 mg, 0.32 mmol)의 용액에 0°C에서 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 3시간 후에 상기 혼합물을 건조해질 때까지 농축시키고 디클로로메탄 중에 취하여 수성 NaHCO₃ 첨가로 중화시켰다. 상기 에멀전에 클로로포름/메탄올 (95/5) 혼합물 (20 mL) 및 염수 (30 mL)를 첨가하였다. 유기 상을 분리하여 유기 상을 여과하고, 고체 잔류물을 물로 세척한 후에 Et₂O로 세척하고 건조시켜 황색 고체를 회수하였다 (64 mg). 상기 고체를 메탄올 (2 mL) 중에 취하여 여기에 에틸렌디아민 (1 mmol)을 첨가하고, 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 고체를 여과로 수집하고 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 회수하였다 (57 mg, 0.17 mmol, 53% 수율).

<582> 실시예 10: 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-*b*]피리다진-3-일

솔파닐]-퀴놀린 (화합물 40)



<583>

<584>

단계 1: 3-브로모-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일솔파닐]-퀴놀린

<585>

빙초산 (20 mL) 중 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일솔파닐]-퀴놀린 (1 g, 2.785 mmol)의 용액에 브롬 (0.716 mL, 13.93 mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 10% 수성 NaOH와 10% 메탄올/디클로로메탄 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 1 M 수성 Na₂S₂O₃으로 세척하고 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→7% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일솔파닐]-퀴놀린 381 mg을 베이지색 고체로서 수득하였다 (31% 수율).

¹H

NMR (DMSO-d₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.77 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.92 (d, 1H); MS (m/z) 438, 440 [M+H]⁺.

<586>

<587>

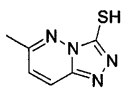
단계 2: 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일솔파닐]-퀴놀린

<588>

극초단파 용기에 3-브로모-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일솔파닐]-퀴놀린 (38 mg, 0.087 mmol), 1-메틸-4-피라졸보론산 피나콜 에스테르 (22 mg, 0.104 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (3 mg, 0.004 mmol)을 첨가하였다. 1,2-디메톡시에탄 (0.4 mL) 및 2 M 탄산칼륨 수용액 (0.4 mL)을 첨가하였다. 상기 용기의 뚜껑을 닫고, 120℃에서 20분 동안 극초단파 처리하였다. 유기 층을 분리하고 메탄올로 희석하여 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 24 mg을 수득하였다. 상기 고체를 질량별 HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제), 및 50% CH₃CN/디클로로메탄을 사용한 후에 10% 메탄올/디클로로메탄을 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 순차적으로 추가 정제하여 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일솔파닐]-퀴놀린 10.5 mg을 황색 고체로서 수득하였다 (28% 수율).

<589>

실시예 11: 6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올



<590>

<591>

단계 1: (6-메틸-피리다진-3-일)-히드라진

<592>

에탄올 (45 mL) 중 3-클로로-6-메틸-피리다진 (3 g, 23.3 mmol)의 현탁액에 히드라진 수화물 (45 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 상기 용매의 대부분을 감압하에 제거하고, 백색 고체를 여과로 수집하고 에탄올로 세척하였다. 건조시에 (6-메틸-피리다진-3-일)-히드라진 2.3 g이 백색 결정질 고체로서 수득되었다 (80% 수율).

<593>

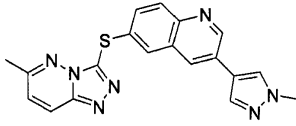
단계 2: 6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올

<594>

메탄올 (100 mL) 중 KOH (11.3 g, 0.202 mol)의 용액에 (6-메틸-피리다진-3-일)-히드라진 (25 g, 0.202 mol)을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 빙수조에 넣고, 이황화탄소 (98 mL, 1.61 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 밤새 환류 가열한 후에 용매를 제거하였다. 황색 잔류물을 2 N 수성 HCl을 사용하여 pH 약 4가 될 때까지 산성화하여 여과하고 물로 세척하였다. 건조시에 6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 33 g이 황색 분말로서 수득되었다 (85% 수율).

¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 2.5 (s, 3H), 7.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 14.66 (br s, 1H); MS (m/z) 167 [M+H]⁺.

실시예 12: 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 (화합물 41)



경로 1

단계 1: 3-브로모-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린

빙초산 (10 mL) 중 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 (370 mg, 1.26 mmol)의 용액에 브롬 (0.324 mL, 6.31 mmol)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 10% 수성 NaOH와 10% 메탄올/디클로로메탄 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 5% 수성 Na₂SO₃으로 세척하여 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→5% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 422 mg을 베이지색 고체로서 수득하였다 (90% 수율).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 2.53 (s, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.93 (d, 1H); MS (m/z) 372, 374 [M+H]⁺.

별법의 경로:

DMF (9 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 3-브로모-퀴놀린-6-일 에스테르 (973 mg, 2.74 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.87 mL, 4.98 mmol)의 용액을 질소하에서 질소 중에서의 20분 버블링으로 탈기시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (114 mg, 0.124 mmol, 스트렘 촉매) 및 크산트포스 (144 mg, 0.249 mmol)를 함께 한번에 첨가한 후에 6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (450 mg, 2.49 mmol)을 질소 기류하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 탈색용 활성탄 500 mg을 첨가하였다. 상기 현탁액을 2.5시간 동안 교반하고, 상기 혼합물을 DMF를 용출액으로 사용하여 실리카겔 플러그를 통해 직접 여과하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 물과 10% 메탄올/디클로로메탄 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하여 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→5% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 534 mg을 크림색 고체로서 수득하였다 (58% 수율).

단계 2: 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린

극초단파 용기에 3-브로모-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 (40 mg, 0.107 mmol), 1-메틸-4-피라졸보론산 피나콜 에스테르 (27 mg, 0.129 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0) (4 mg, 0.005 mmol)을 충전하였다. 1,2-디메톡시에탄 (0.5 mL) 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (0.5 mL)을 첨가하였다. 상기 용기의 뚜껑을 닫고, 120℃에서 30분 동안 극초단파 처리하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 10% 메탄올/디클로로메탄 (2×)으로 추출하고, 합한 유기물들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→6% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체 28 mg을 수득하였다. 상기 고체를 질량별 HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제)로 추가로 정제하여 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 11 mg을 백색 고체로서 수득하였다 (28% 수율).

하기 화합물을 실시예 12의 경로 1에 따라 제조하였다: {4-[6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린-3-일]-피라졸-1-일}-아세트산, 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-3-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-퀴놀린, 7-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린, 5-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아

졸로[4,3-b]피리다진-3-일숴파닐)-퀴놀린.

경로 2: 1단계 절차

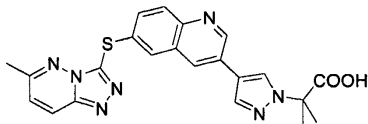
DMF (150 mL) 중 트리플루오로메탄숴폰산 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일 에스테르 (15.9 g, 44.79 mmol), 디이소프로필에틸아민 (15.5 mL, 89.58 mmol)의 용액을 질소하에서 질소로 30분 동안 버블링하여 탈기시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라뎀 (2.0 g, 2.24 mmol, 스트랩 촉매) 및 크산트포스 (2.54 g, 4.48 mmol)를 함께 한번에 첨가한 후에 6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (7.44 g, 44.79 mmol)을 질소 기류하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과 하면서 고온으로 유지하고, 여액을 냉각시켜 침전시켰다. 고체를 수집하고 메탄올로 세척하여 회백색 고체를 수득하였고, 이것을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일숴파닐)-퀴놀린 13.3 g을 수득하였다 (79% 수율).

하기 화합물을 실시예 12의 경로 2에 따라 제조하였다: 6-(6-에틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일숴파닐)-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린, 메틸-{3-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일숴파닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일}-아민.

실시예

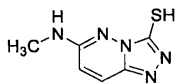
13:

2-메틸-2-{4-[6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일숴파닐)-퀴놀린-3-일]-피라졸-1-일}-프로피온산 (화합물 45)



극초단파 용기에 2-(4-요오도-피라졸-1-일)-2-메틸-프로피온산 에틸 에스테르 (50 mg, 0.162 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (50 mg, 0.195 mmol), 아세트산칼륨 (48 mg, 0.486 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라뎀(II) 클로라이드 디클로로메탄 부가물 (6.6 mg, 0.008 mmol) 및 DMA (0.6 mL)를 충전하였다. 상기 용기를 질소로 플라싱하고 뚜껑을 닫았다. 상기 반응 혼합물을 130°C에서 30분 동안 극초단파 처리하였다. 3-브로모-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일숴파닐)-퀴놀린 (48 mg, 0.13 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라뎀(0) (5.7 mg, 0.008 mmol)을 첨가한 후에 DMA (0.4 mL) 및 2 M 탄산칼륨 수용액 (0.5 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 130°C에서 1시간 동안 극초단파 처리하였다. 고체 황산나트륨을 첨가하여 물을 제거하고, 상기 액체 층을 0.45 µm 필터로 여과하였다. 조 혼합물을 DMSO를 사용하여 2 mL로 희석하고, 질량별 HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제)로 직접 정제하여 2-메틸-2-{4-[6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일숴파닐)-퀴놀린-3-일]-피라졸-1-일}-프로피온산 11 mg을 크림색 고체로서 수득하였다 (19% 수율).

실시예 14: 6-메틸아미노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올



단계 1: 6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올

에탄올 (12 mL) 중 (6-클로로-피리다진-3-일)-히드라진 (1 g, 6.917 mmol)의 현탁액에 물 (12 mL) 중 KOH (390 mg, 6.917 mmol)의 용액을 적가하였다. 이황화탄소 (0.84 mL, 13.84 mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 추가의 CS₂ 0.84 mL 및 KOH 390 mg을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 24시간 동안 더 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 M 수성 NaOH로 처리하고 여과하였다. 여액을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 3이 될 때까지 산성화시키고, 침전물을 여과해 냈다. 생성된 여액을 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하고, 합한 유기물들을 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 농축시키고 진공에서 건조시켜 6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 485 mg을 황색 고체로서 수득하였다 (38% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆):

δ 7.48 (d, 1H), 8.24 (d, 1H); MS (m/z) 187 [M+H]⁺.

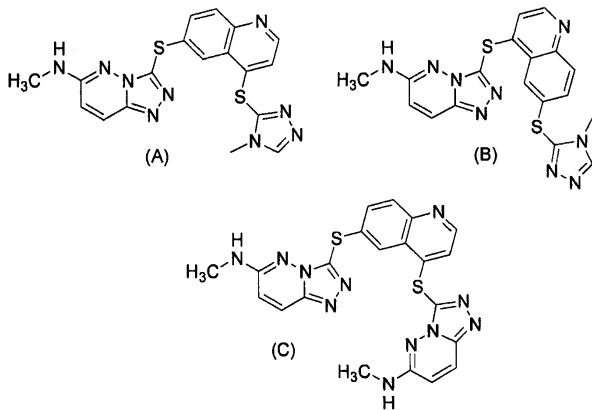
<618> 단계 2: 6-메틸아미노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올

<619> 6-클로로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (330 mg, 1.77 mmol)을 메틸아민의 40% v/v 수용액으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 17시간 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시키고, 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 1 내지 2가 될 때까지 산성화하였다. 생성된 침전물을 여과하여 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 6-메틸아미노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 185 mg을 황색 분말로서 수득하였다 (58% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.83 (d, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.44 (broad q, 1H), 7.74 (d, 1H),

<620> 14.2 (s, 1H); MS (m/z) 182 [M+H]⁺.

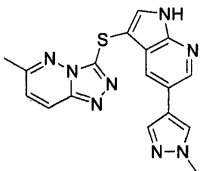
<621> 실시예 15: 메틸-{3-[4-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폜닐)-퀴놀린-6-일술폜닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일}-아민 (A), 메틸-{3-[6-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폜닐)-퀴놀린-4-일술폜닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일}-아민 (B), 및 4,6-{6-메틸아미노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐}-퀴놀린 (C) (화합물 47 및 48)



<622>

<623> DMF (1 mL) 중 6-브로모-4-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폜닐)-퀴놀린 (106 mg, 0.331 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.096 mL, 0.552 mmol)의 용액을 질소하에서 질소 중에서의 15분 버블링으로 탈기시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (25 mg, 0.028 mmol), 칸스트포스 (32 mg, 0.056 mmol) 및 6-메틸아미노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (50 mg, 0.276 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켜 진공에서 농축시키고, 잔류물을 10% 메탄올/디클로로메탄 중에 용해하여 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→20% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 첫번째 정제를 수행하여 갈색 고체 44 mg을 수득하였다. 0%→8% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 아민 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 두번째 정제를 수행하여 크림색 고체로서의 상기 화합물 (C) 10 mg 및 화합물 (A)와 (B)의 불순한 혼합물 17 mg을 수득하였다. 상기 혼합물을 질량별 HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제)로 추가로 정제하여 화합물 (A)와 (B)의 (1:1) 혼합물 6.7 mg을 백색 고체로서 수득하였다 (58% 수율).

<624> 실시예 16: 6-메틸-3-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일술폜닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (화합물 53)



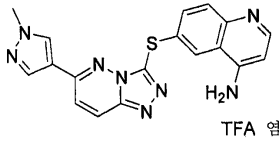
<625>

<626> DMF (700 μl) 중 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘 (28 mg, 0.141 mmol) 및 6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (35.3 mg, 0.212 mmol)의 용액에 요오드 (72 μl, 0.283 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 여과하고 질량별 HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제)로 정제하여 6-메틸-3-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일술폜닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 5.7 mg을 수득하였다 (11% 수율).

<627> 하기 화합물을 실시예 16에 따라 제조하였다: 6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피

플로[2,3-b]피리딘-3-일술폜닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진.

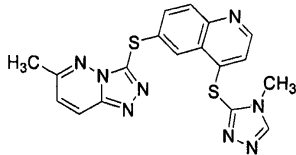
<628> 실시예 17: 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일아민, 트리플루오로아세트산 염 (화합물 34)



<629> 디클로로메탄 (2 mL) 중 {6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일}-카르복산 tert-부틸 에스테르 (15 mg, 0.031 mmol)의 현탁액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 DMSO 중에 용해하고 밤새 동결건조시켜 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일아민, 트리플루오로아세트산 염 10.4 mg을 수득하였다 (90% 수율).

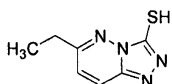
<631> 상기 화합물을 실시예 17에 따라 제조하였다: 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-3-일아민, 트리플루오로아세트산 염.

<632> 실시예 18: 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-4-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폜닐)-퀴놀린 (화합물 57)



<633> DMF (20 mL) 중 4-클로로-6-브로모퀴놀린 (1.6 g, 6.63 mmol), 디이소프로필에틸아민 (1.93 mL, 11.05 mmol)의 용액을 질소하에서 질소 중에서의 30분 버블링으로 탈기시켰다. 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (506 mg, 0.552 mmol), 크산트포스 (640 mg, 1.105 mmol) 및 6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 (1.0 g, 5.525 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켜 1 N 수성 NaOH와 10% 메탄올/디클로로메탄 사이에 분배하였다. 수성 층을 10% 메탄올/디클로로메탄 (3×)으로 추출하고, 합한 유기 층들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→6% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 및 6-브로모-4-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린의 (1:1) 혼합물 468 mg을 베이지색 고체로서 수득하였다. 상기 (1:1) 혼합물 (70 mg)을 DMF (0.5 mL) 중에 용해하고, 4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-티올 (12 mg, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60°C에서 21시간 동안 교반한 후에 80°C에서 25시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N 수성 NaOH와 10% 메탄올/디클로로메탄 사이에 분배하였다. 수성 층을 10% 메탄올/디클로로메탄 (2×)으로 추출하고, 합한 유기 층들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-4-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폜닐)-퀴놀린 16 mg을 크림색 고체로서 수득하였다 (78% 수율).

<635> 실시예 19: 6-에틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올



<636> 단계 1: 3-클로로-6-비닐-피리다진

<637> 3,6-디클로로피리다진 (6 g, 40.3 mmol), 비닐 보론산 피나콜 에스테르 (6.21 g, 6.83 mL, 40.3 mmol), 탄산칼륨 (120 mmol, 16.7 g), 1,4-디옥산 (60 mL) 및 물 (24 mL)의 혼합물을 15분 동안 질소 기체로 탈기시켰다. 이어서, 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (0.4 mmol, 292 mg)을 첨가하고, 상기 혼합물을 80°C로 4시간 동안 가열하였다. 이어서, 수성 상을 피펫으로 제거하고, 유기 상을 실리

카겔상에 농축시켜 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산:에틸 아세테이트 100:0→60:40)로 정제하여 3-클로로-6-비닐-피리다진을 백색 고체로서 회수하였다 (5.2 g, 92% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.75 (1H, d), 6.25 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.59 (1H, d). MS m/z=141 (M+H)⁺.

단계 2: 3-클로로-6-에틸-피리다진

에틸 아세테이트 (14 mL) 중 3-클로로-6-비닐-피리다진 (1 g, 7.09 mmol) 및 탄소상 팔라듐 (10 중량%, 200 mg)의 혼합물을 수소 대기하에 주위 온도에서 4시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 여액을 실리카겔상에 농축시켜 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산:에틸 아세테이트 90:10→50:50)로 정제하여 3-클로로-6-에틸-피리다진을 백색 고체로서 회수하였다 (627 mg, 63% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t), 2.93 (2H, q), 7.72 (1H, d), 7.83 (1H, d). MS m/z=143 (M+H)⁺.

단계 3: (4-에틸-페닐)-히드라진, 히드로클로라이드 염

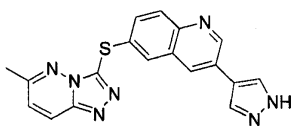
에탄올 (14 mL) 중 3-클로로-6-에틸-피리다진 (1.0 g, 7.01 mmol)의 용액에 히드라진 일수화물 (14 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 염수와 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (3×)로 세척하여 황산나트륨에서 건조시키고 여과하였다. 수성 층을 고체 염화나트륨으로 포화시키고, 에틸 아세테이트 (3×)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층들을 황산나트륨에서 건조시키고 여과하였다. 2개의 여액 모두를 실리카겔에 흡착시키고, 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-에틸-페닐)-N'-이소프로필리덴-히드라진 476 mg을 황색 왁스상 고체로서 수득하였다. 상기 고체 (450 mg)를 에탄올 (3 mL)중에 용해하고, 진한 HCl (2 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 48시간 동안 교반한 후에 건조해질 때까지 진공에서 농축시켰다. 생성된 고체를 디에틸 에테르로 연화처리하고 톨루엔과 공비증류시키고 진공에서 건조시켜 갈색 고체를 수득하였고, 이것을 다음 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

단계 4: 6-에틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올

상기 갈색 고체를 에탄올 (3.8 mL) 중에 현탁시키고, KOH (425 mg, 7.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 질소로 플러싱(flushing)하고 이황화탄소 (1.2 mL, 20.24 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 19시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N 수성 NaOH로 처리하고 여과하였다. 여액을 pH 2가 될 때까지 1 N 수성 HCl로 처리하고, 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 합한 유기물들을 진공에서 농축시켜 질은 황색 고체 258 mg을 수득하였다. 상기 고체를 에틸 아세테이트 및 헥산으로 연화처리하여 여과하고, 진공에서 건조시켜 6-에틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-티올 192 mg을 베이지색 고체로서 수득하였다 (N-(4-에틸-페닐)-N'-이소프로필리덴-히드라진으로부터 42% 수율).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.26 (t, 3H), 2.82 (q, 2H), 7.35 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 14.2 (broad s, 1H); MS (m/z) 181 [M+H]⁺.

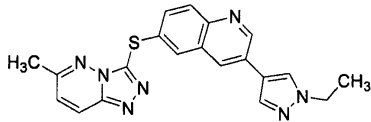
실시예 20: 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-3-(1H-피라졸-4-일)-퀴놀린 (화합물 59)



극초단파 용기에 3-브로모-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 (970 mg, 2.606 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시메틸)-1H-피라졸 (930 mg, 2.866 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (92 mg, 0.13 mmol)을 충전하였다. 1,4-디옥산 (10 mL) 및 2 M 탄산나트륨 수용액 (5 mL)을 첨가하였다. 상기 용기의 뚜껑을 닫고, 130°C에서 30분 동안 극초단파 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 물과 10% 메탄올/디클로로메탄 사이에 분배하였다. 수성 층을 10% 메탄올/디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기물들을 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→8% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 조 커플링 생성물 1.073 g을 밝은 갈색 오일

로서 수득하였다. 상기 오일을 TFA (10 mL)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 1 N 수성 NaOH로 처리하여 침전물을 여과하고, 물 및 에틸 아세테이트를 순차적으로 사용하여 세척하였다. 생성된 황색 고체를 10% 메탄올/디클로로메탄 중에 용해하고 실리카겔에 흡착시켰다. 0%→10% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용한 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 불순한 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-3-(1H-피라졸-4-일)-퀴놀린 417 mg을 수득하였다. 상기 물질 30 mg을 질량별 HPLC (5%→95% CH₃CN/H₂O, 0.1% HCOOH 개질제)로 정제하여 순수한 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-3-(1H-피라졸-4-일)-퀴놀린 12 mg을 수득하였다.

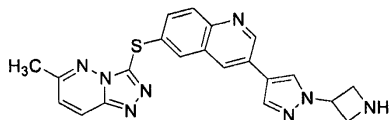
<651> 실시예 21: 3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 (화합물 66)



<652>
 <653> 극초단파 용기에 3-브로모-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 (200 mg, 0.54 mmol), 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (149 mg, 0.67 mmol), K₂CO₃ (186 mg, 1.34 mmol), 1,4-디옥산 (7 mL) 및 물 (3.5 mL)을 첨가하였다. 상기 용액에 질소를 10분 동안 버블링하여 탈기시킨 후에 Pd(dppf)₂Cl₂·디클로로메탄 (20 mg, 0.0269 mmol)을 첨가하였다. 상기 극초단파 용기의 뚜껑을 닫고, 극초단파 반응기에서 120℃로 20분 동안 반응시켰다. 극초단파 용기를 냉각시킨 후에 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 물로 세척하였다. 휘발물질들을 진공에서 제거하고, 잔류물을 실리카겔에 흡착시켜 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄:CH₃OH 100:0→80:20)로 정제하여 3-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린을 갈색 오일로서 수득하였다 (7% 수율).

<654> 상기 화합물을 실시예 21에 따라 제조하였다: 3-{4-[6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린-3-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 3-{4-[6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린-3-일]-피라졸-1-일메틸}-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

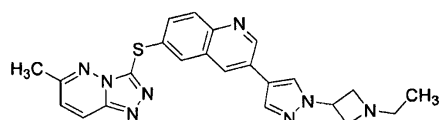
<655> 실시예 22: 3-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 (화합물 62)



<656>
 <657> 3-{4-[6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린-3-일]-피라졸-1-일}-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (65 mg, 0.126 mmol)에 (1:1) TFA:디클로로메탄 6 mL를 첨가하였다. 상기 혼합물이 2시간 동안 방치되도록 하였다. 휘발물질들을 회전 증발로 제거한 후에 메탄올 (6 mL) 및 MP-카르보네이트 (500 mg, 3.18 mmol/g)를 첨가하였다. 상기 수지를 여과하고, 휘발물질들을 진공에서 제거하여 3-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린을 황색 고체로서 수득하였다 (정량적 수율).

<658> 상기 화합물을 실시예 22에 따라 제조하였다: 3-(1-아제티딘-3-일메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린, 3-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-6-(6-에틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린, 3-(1-아제티딘-3-일메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-에틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린.

<659> 실시예 23: 3-[1-(1-에틸-아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐)-퀴놀린 (화합물 61)

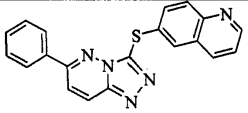
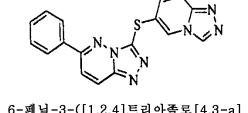
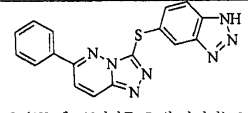
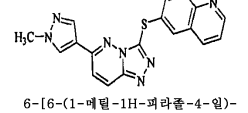
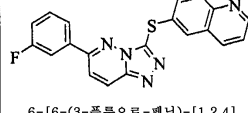
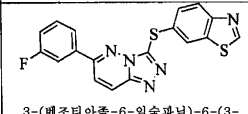


<661> 디클로로메탄 (3.0 mL) 중 3-(1-아제티딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린 (63 mg, 0.152 mmol)에 아세트알데히드 (34 μ l, 0.608 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 후에 트리아세톡시수소화붕소나트륨 (80 mg, 0.380)을 첨가하였다. 1시간 후에 상기 용액을 디클로로메탄 (3.0 mL)으로 희석하고 중탄산나트륨 (3.0 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄 (3.0 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 디클로로메탄 층들을 염수 (6 mL)로 세척하여 Na₂SO₄에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공에서 실리카겔상에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 디클로로메탄:CH₃OH:NH₄OH, 95:4.995:0.005→80:19.98:0.02)로 정제하여 3-[1-(1-에틸-아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린 23 mg을 회수하였다 (34% 수율).

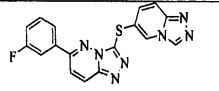
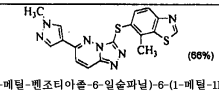
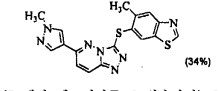
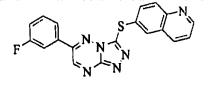
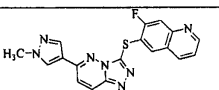
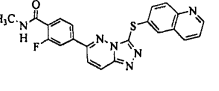
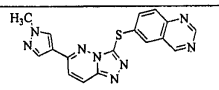
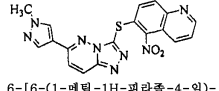
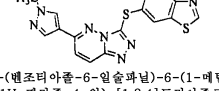
<662> 하기 화합물을 실시예 23에 따라 제조하였다: 3-[1-(1-메틸-아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린, 3-[1-(1-에틸-아제티딘-3-일메틸)-1H-피라졸-4-일]-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린, 3-[1-(1-이소프로필-아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린, 3-[1-(1-에틸-아제티딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린.

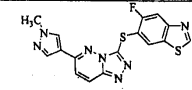
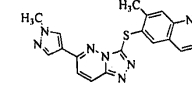
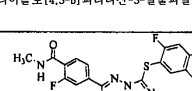
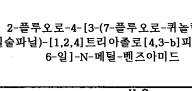
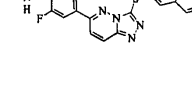
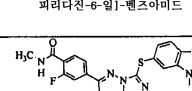
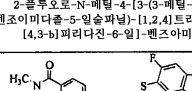
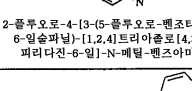
<663> 화합물의 구조, 명칭, 물리적 데이터 및 생물학적 데이터는 하기 표 1에 추가로 기재되어 있다:

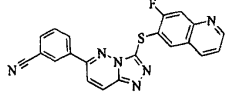
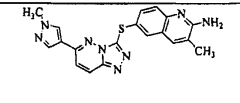
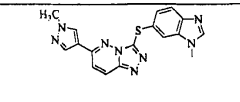
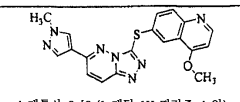
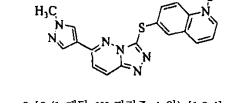
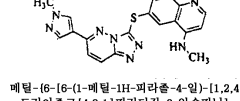
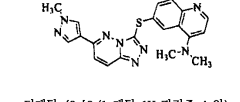
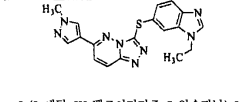
표 1

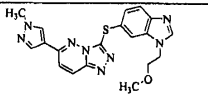
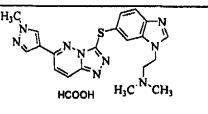
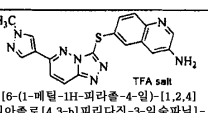
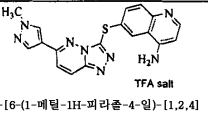
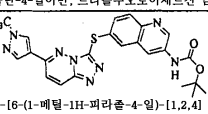
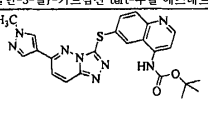
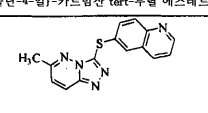
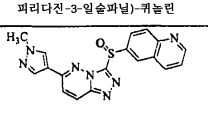
화합물	효소 검정 c-MET IC ₅₀	XTT 검정 (GTL16) IC ₅₀	구조	¹ H NMR (500 MHz)	MS (m/z) [M+H] ⁺
1	I	I	 6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린	(DMSO-d ₆) δ: 7.50 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.89 (dd, 1H)	356
2	III		 6-메틸-3-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일술폴닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진	(DMSO-d ₆) δ: 7.42 (dd, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.48 (d, 1H)	346
3	III		 3-(1H-벤조트리아졸-5-일-술폴닐)-6-메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진	(DMSO-d ₆) δ: 7.48 (dd, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 8.04-8.07 (m, 3H), 8.54 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)	346
4	I	I	 6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린	(DMSO-d ₆) δ: 3.95 (s, 3H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H)	360
5	I	I	 6-[6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린	(DMSO-d ₆) δ: 7.41 (dt, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.70 (dt, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.89 (dd, 1H)	374
6	II	II	 3-(벤조트리아졸-6-일술폴닐)-6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진	(DMSO-d ₆) δ: 7.42 (dt, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 9.41 (s, 1H)	380

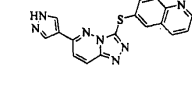
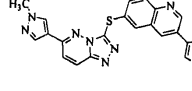
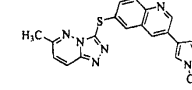
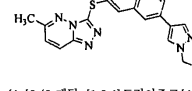
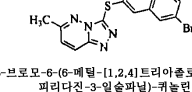
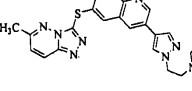
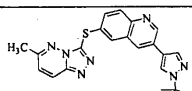
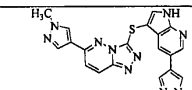
<664>

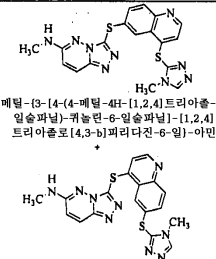
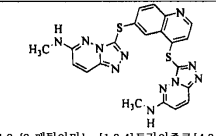
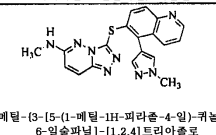
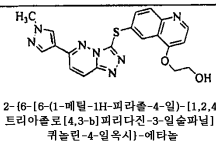
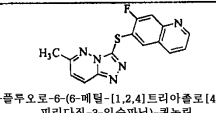
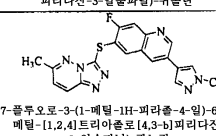
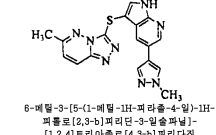
7	III	III	 <p>6-(3-플루오로-페닐)-3-([1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6-일술폴닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진</p>	(DMSO-d6) δ: 7.47 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)	364
8	I	I	 <p>3-(7-메틸-벤조트리아졸-6-일술폴닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (66%)</p>  <p>3-(5-메틸-벤조트리아졸-6-일술폴닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진 (34%)</p>	(DMSO-d6) δ: 2.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.39 (s, 1H)	380
9	I	I	 <p>6-[6-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b][1,2,4]트리아진-3-일술폴닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 7.47 (dt, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.90 (dd, 1H), 9.48 (s, 1H)	375
10	I	I	 <p>7-플루오로-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 3.88 (s, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H)	378
11	I	II	 <p>2-플루오로-N-메틸-4-[3-(퀴놀린-6-일술폴닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤즈아미드</p>	(CD ₃ OD) δ: 2.95 (s, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.70-7.72 (d, 1H), 7.81-7.85 (m, 3H), 8.01 (d, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.86 (d, 1H)	431
12	II	II	 <p>6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴나졸린</p>	(DMSO-d6) δ: 3.90 (s, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.84 (broad s, 1H), 9.20 (d, 1H)	361
13	II	II	 <p>6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-5-니트로-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 3.85 (s, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.05 (dd, 1H)	405
14	I	I	 <p>3-(벤조트리아졸-6-일술폴닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진</p>	(DMSO-d6) δ: 3.91 (s, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H), 8.40-8.47 (m, 3H), 9.41 (s, 1H)	366

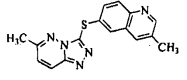
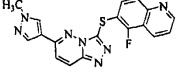
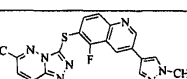
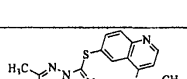
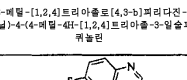
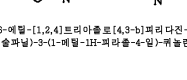
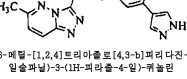
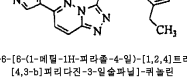
15	I	I	 <p>3-(5-플루오로-벤조티아졸-6-일술폜닐)-6-(1-메틸-1H-피리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진</p>	(DMSO-d6) δ: 3.84 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.36-8.39 (m, 3H), 9.43 (s, 1H)	384
16	I	I	 <p>7-메틸-6-[6-(1-메틸-1H-피리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 2.65 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H)	374
17	I	I	 <p>2-플루오로-4-[3-(7-플루오로-퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-N-메틸-벤즈아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 2.79 (d, 3H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.93-8.95 (m, 1H)	449
18	I	I	 <p>2-플루오로-N-메틸-4-[3-(7-메틸-퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤즈아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 2.64 (s, 3H), 2.79 (d, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.39 (broad m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.87 (m, 1H)	445
19	I	I (BaF3)	 <p>2-플루오로-N-메틸-4-[3-(3-메틸-3H-벤즈이미다졸-5-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤즈아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 2.80 (d, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.38 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.24 (s, 1H)	434
20	I	I (BaF3)	 <p>2-플루오로-4-[3-(5-플루오로-벤조티아졸-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-N-메틸-벤즈아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 3.11 (d, 3H), 8.06 (t, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.70-8.74 (broad m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.83 (s, 1H)	455
21	I	I (BaF3)	 <p>3-[3-(퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤조트리아졸</p>	(DMSO-d6) δ: 7.48 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (dt, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.83 (dd, 1H)	381
22	I	II (BaF3)	 <p>3-[3-(벤조티아졸-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤조트리아졸</p>	(DMSO-d6) δ: 7.65 (dd, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.05 (dt, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.28 (dt, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)	387

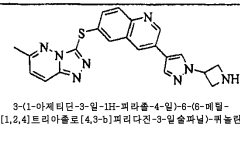
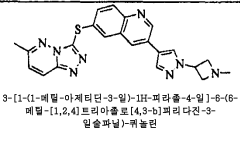
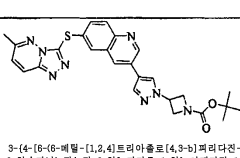
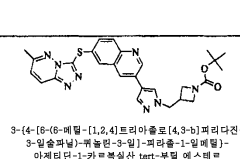
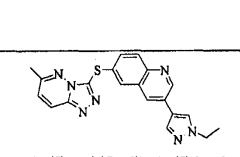
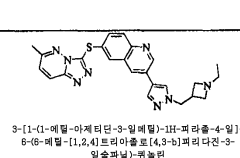
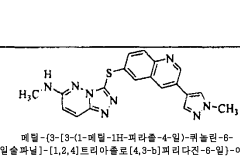
23	I	I (BaF3)	 <p>3-[3-(7-플루오로-퀴놀린-6-일술폜닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-벤조니트릴</p>	(DMSO-d6) δ: 7.48 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.18 (dt, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.32-8.36 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.86 (dd, 1H)	399
24	II		 <p>3-메틸-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-2-일아민</p>	(DMSO-d6) δ: 2.18 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.46 (broad s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)	389
25	I	I	 <p>3-(메틸-3H-벤조이미다졸-5-일술폜닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진</p>	(DMSO-d6) δ: 3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.51 (s, 1H)	363
26	I	I	 <p>4-메톡시-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 3.90 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.73 (d, 1H)	390
27	III		 <p>6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린, N-옥시드</p>	(DMSO-d6) δ: 3.89 (s, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.55 (d, 1H)	376
28	III		 <p>메틸-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일-아민</p>	(DMSO-d6) δ: 2.96 (d, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.48 (d, 1H), 7.60 (broad q, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (d, 1H)	389
29	II		 <p>디메틸-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜닐]-퀴놀린-4-일-아민</p>	(DMSO-d6) δ: 2.96 (s, 6H), 3.98 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (d, 1H)	403
30	I	I	 <p>3-(3-에틸-3H-벤조이미다졸-5-일술폜닐)-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진</p>	(DMSO-d6) δ: 1.27 (t, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)	377

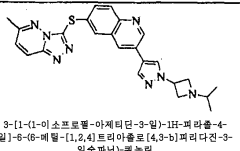
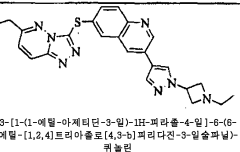
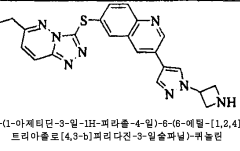
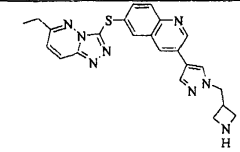
31	I	II	 <p>3-[3-(2-메틸시-에틸)-3H-벤조이미다졸-5-일술폰닐]-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진</p>	(DMSO-d6) δ: 3.05 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.34 (t, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (s, 1H)	407
32	II	III	 <p>디메틸-(2-(6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폰닐]-벤조이미다졸-1-일)-에틸)-아민, 포름산 염</p>	(DMSO-d6) δ: 2.06 (s, 6H), 2.52 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (broad s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.52 (s, 1H)	420
33	I	I	 <p>6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폰닐]-퀴놀린-3-일아민, 트리플루오로아세트산 염</p>	(DMSO-d6) δ: 3.89 (s, 3H), 7.30 (bs, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.4 (dd, 3H)	375
34	II		 <p>6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폰닐]-퀴놀린-4-일아민, 트리플루오로아세트산 염</p>	(DMSO-d6) δ: 3.90 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.47 (d, 2H), 8.62 (d, 1H), 9.04 (d, 2H)	375
35	I	I	 <p>6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폰닐]-퀴놀린-3-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르</p>	(DMSO-d6) δ: 1.50 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.45 (m, 3H), 8.79 (d, 1H), 9.95 (bs, 1H)	475
36	III		 <p>6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폰닐]-퀴놀린-4-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르</p>	(DMSO-d6) δ: 1.52 (s, 9H), 3.88 (s, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 10.21 (s, 1H)	475
37	II		 <p>6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폰닐)-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 2.53 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.89 (d, 1H)	294
38	III		 <p>6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폰닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 3.86 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.96 (dd, 1H)	376

39	I	II	 <p>6-[6-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d ₆) δ: 7.55 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.90 (1H, dd), 13.40 (1H, bs)	346
40	I	I	 <p>3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d ₆) δ: 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.67 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.17 (d, 1H)	440
41	I	I	 <p>3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d ₆) δ: 2.47 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 9.10 (d, 1H)	374
42	I	III	 <p>4-[6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린-3-일]-피라졸-1-일]-아세트산</p>	(DMSO-d ₆) δ: 2.47 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 16.0 (s, 1H)	418
43	II		 <p>3-브로모-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린</p>	(DMSO-d ₆) δ: 2.53 (s, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.93 (d, 1H)	372, 374
44	I	I	 <p>6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-3-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-1-일]-퀴놀린</p>	(DMSO-d ₆) δ: 2.35 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 3.48 (t, 4H), 4.20 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.10 (d, 1H)	473
45	I	III	 <p>2-메틸-2-(4-[6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐)-퀴놀린-3-일]-피라졸-1-일)-프로피온산</p>	(DMSO-d ₆) δ: 1.70 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.17 (d, 1H)	446
46	I	I	 <p>6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸로[2,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폴닐]-퀴놀린</p>	(DMSO-d ₆) δ: 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.73 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.56 (1H, d), 12.26 (1H, s)	429

47	III		 <p>메틸-3-[4-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폜)퀴놀린-6-일술폜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-아민</p> <p>메틸-3-[6-(4-메틸-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일술폜)퀴놀린-4-일술폜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-아민</p>	(DMSO-d6) δ: 2.45 (d, 3H), 2.59 (d, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.48 (q, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.93-7.98 (m, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)	422
48	IV		 <p>4,6-[6-메틸아미노-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜]퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 2.58 (d, 3H), 2.75 (d, 3H), 6.94 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.72 (d, 1H)	488
49	IV		 <p>메틸-3-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-6-일술폜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-6-일]-아민</p>	(DMSO-d6) δ: 2.56 (d, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.46 (q, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H)	389
50	I	I	 <p>2-[6-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜]퀴놀린-4-일옥시]-에타놀</p>	(DMSO-d6) δ: 3.86 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.26 (t, 2H), 5.12 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (d, 1H)	420
51	II		 <p>7-플루오로-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜)퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 2.53 (s, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.93 (dd, 1H)	312
52	I	I	 <p>7-플루오로-3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진-3-일술폜)퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 2.54 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.20 (d, 1H)	392
53	I	II	 <p>6-메틸-3-[5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리다진-3-일술폜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리다진</p>	(DMSO-d6) δ: 2.57 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.28 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.56 (1H, d), 12.27 (1H, s)	363

54	II		 <p>3-메틸-8-(6-메틸-1H-피리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리딘</p>	(DMSO-d6) δ: 2.45 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.76 (d, 1H)	308
55	I	I	 <p>5-플루오로-6-(6-(1-메틸-1H-피리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리딘-3-일)설포닐아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 3.83 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.94 (dd, 1H)	378
56	I	I	 <p>5-플루오로-3-(1-메틸-1H-피리딘-4-일)-6-(6-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리딘-3-일)설포닐아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 2.45 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.22 (d, 1H)	392
57	IV		 <p>8-(6-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리딘-3-일)설포닐아미드-4-(4-메틸-6-(1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리딘-3-일)설포닐아미드)</p>	(DMSO-d6) δ: 2.56 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.89 (s, 1H)	407
58	I	I	 <p>6-(6-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리딘-3-일)설포닐아미드-3-(1-메틸-1H-피리딘-4-일)설포닐아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 0.98 (t, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.99 (d, 1H)	388
59	I	II	 <p>8-(6-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리딘-3-일)설포닐아미드-3-(1H-피리딘-4-일)설포닐아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 2.35 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 9.05 (d, 1H)	360
60	I	I	 <p>4-메틸-6-(6-(1-메틸-1H-피리딘-4-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-b]피리딘-3-일)설포닐아미드</p>	(DMSO-d6) δ: 1.21 (t, 3H), 3.03 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.78 (d, 1H)	388
61	I	I	 <p>3-(1-(1-메틸-1H-피리딘-4-일)-6-(6-메틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리딘-3-일)설포닐아미드)</p>	(DMSO-d6) δ: 2.53 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.43 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.19 (1H, d)	443

62	I	I	 <p>3-(1-(1-메틸-3-이미다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸[4,3-b]피리다진-3-일)술폰파닐-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 2.50 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 5.23 (quintet, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.20 (d, 1H)	415
63	I	I	 <p>3-(1-(1-메틸-3-이미다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸[4,3-b]피리다진-3-일)술폰파닐-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 2.34 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.98 (quintet, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.20 (d, 1H)	429
64	I	I	 <p>3-(4-(6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸[4,3-b]피리다진-3-일)술폰파닐-퀴놀린-3-일)-피라졸-1-일)-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르</p>	(DMSO-d6) δ: 1.42 (s, 9H), 2.54 (s, 3H), 4.17 (br m, 2H), 4.34 (br m, 2H), 5.26 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.21 (1H, d)	515
65	I	I	 <p>3-(4-(6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸[4,3-b]피리다진-3-일)술폰파닐-퀴놀린-3-일)-피라졸-1-일)-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르</p>	(DMSO-d6) δ: 1.35 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.70 (br m, 2H), 3.90 (br m, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.16 (d, 1H)	529
66	I	I	 <p>3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸[4,3-b]피리다진-3-일)술폰파닐-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 1.42 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 3.39 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.17 (d, 1H)	388
67	I	I	 <p>3-(1-(1-메틸-3-이미다졸-3-일)-1H-피라졸-4-일)-6-(6-메틸-[1,2,4]트리아졸[4,3-b]피리다진-3-일)술폰파닐-퀴놀린</p>	(DMSO-d6) δ: 0.84 (t, 3H), 2.37 (q, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 4.32 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.38-8.43 (m, 3H), 9.17 (d, 1H)	457
68	I	I	 <p>메틸-3-(3-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-퀴놀린-6-일)술폰파닐-[1,2,4]트리아졸[4,3-b]피리다진-6-일)-아민</p>	(CD ₃ OD) δ: 2.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.83 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.06 (d,	389

69	I	I		1H) (DMSO-d6) δ: 0.91 (d, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.94 (quintet, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.21 (d, 1H)	457
70	I	I		(DMSO-d6) δ: 0.86 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 2.77 (q, 2H), under DMSO peak (q, 2H), under H2O peak (m, 2H), 3.63 (m, 3), 4.93 (quintet, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.14 (d, 1H)	457
71					429
72					443

<673>

<674> 여기서,

<675> I $IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$,

<676> II $100 \text{ nM} < IC_{50} \leq 1 \text{ }\mu\text{M}$,

<677> III $1 \text{ }\mu\text{M} < IC_{50} \leq 10 \text{ }\mu\text{M}$, 및

<678> IV $IC_{50} > 10 \text{ }\mu\text{M}$.

<679> **실시예 24: 시험관내 검정**

<680> 당업자에게 공지된 키나제 검정법을 이용하여 본 발명의 화합물 및 조성물의 억제 활성을 검정할 수 있다. 키나제 검정법은 하기하는 실시예를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

<681> 스크리닝 데이터는 하기 식으로 평가하였다 [Zhang, et al., 1999 J Biomol Screening 4(2) 67-73]: $Z' = 1 - [3 * (\sigma_+ + \sigma_-) / |\mu_+ - \mu_-|]$ (식에서, μ 는 평균을 나타내고, σ 는 표준 편차를 나타냄. 아래첨자는 양성 대조군 또는 음성 대조군을 나타냄). 적절한 스크리닝 검정법에서의 Z' 스코어는 0.50 이상이어야 한다. 전형적인 역치는 $\mu_+ - 3 * \sigma_+$ 이다. 상기 역치 미만으로 떨어지는 수치는 모두 "성공(hit)"으로 표기하였다. 투여량 반응은 하기 식으로 분석하였다: $y = \min + \{(\max - \min) / (1 + 10^{[\text{화합물}] - \log IC_{50}})\}$ (식에서, y 는 관찰된 초기 기울기이고, \max = 억제제 부재하의 기울기이고, \min = 무한량의 억제제에서의 기울기이며, IC_{50} 은 관찰된 전체 크기의 1/2에 상응하는 화합물의 농도 (크기 = $\max - \min$)임).

<682> **MET 발광-기재 효소 검정**

<683> 재료: 폴리 Glu-Tyr (4:1) 기질 (시그마(Sigma) Cat# P-0275), ATP (시그마 Cat# A-3377, FW = 551), HEPES 완충제 (pH 7.5), 소 혈청 알부민 (BSA) (로쉐(Roche) 92423420), $MgCl_2$, 스타우로스포린 (스트렙토마이세스 (Streptomyces) 종. 시그마 Cat# 85660-1MG), 백색 코스타(Costar) 384웰 편평 바닥 플레이트 (VWR Cat# 29444-088), MET 키나제 (하기 참조), 키나제-글로™ (프로메가 Cat# V6712).

<684> 원액: -20°C 에서 보관된 물 중 10 mg/mL 폴리 Glu-Tyr, 100 mM HEPES 완충제 (pH 7.5) (1 M 원액 5 mL + milliQH₂O 45 mL), -20°C 에서 보관된 10 mM ATP (dH₂O 중 5.51 mg/mL) (매일 총 10 mL의 milliQH₂O 중에 50 μL 를

희석함 = 50 μ M ATP 작업 원액), 1% BSA (0.1 M HEPES (pH 7.5) 100 mL 중 BSA 1 g, -20°C에서 보관), 100 mM MgCl₂, 200 μ M 스타우로스포린, 2× 키나제-글로™ 시약 (새로 제조되거나 -20°C에서 보관된 것).

<685> 384웰 포맷에 대한 표준 검정법 셋업 (키나제 반응액 20 μ l, 검출 반응액 40 μ l): 10 mM MgCl₂, 0.3 mg/mL 폴리 Glu-Tyr, 0.1% BSA, 시험 화합물 (DMSO 중) 1 μ l, 0.4 μ g/mL MET 키나제, 10 μ M ATP; 100 mM HEPES 완충제. 양성 대조군은 시험 화합물 없이 DMSO를 함유하였다. 음성 대조군은 10 μ M의 스타우로스포린을 함유하였다. 키나제 반응은 ATP를 첨가하여 t = 0 시간에 개시하였다. 키나제 반응물을 21°C에서 60분 동안 인큐베이션한 후에 키나제-글로™ 시약 20 μ l를 각 웰에 첨가하여 키나제 반응을 켜고 발광 반응을 개시하였다. 21°C에서 20분 동안 인큐베이션한 후에, 발광을 플레이트-판독 발광계측기에서 측정하였다.

<686> **Met의 정제**

<687> 인간 Met의 키나제 도메인을 발현하는 12 L Sf9 곤충 세포 배양물의 절반으로부터 생산된 세포 펠렛을 50 mM Tris-HCl (pH 7.7) 및 250 mM NaCl을 함유하는 완충제 중에 원래의 배양물 1 L 당 대략 40 mL 부피로 재현탁시켰다. 로쉐 컴플리트(Complete), EDTA-무함유 프로테아제 억제제 각테일 (Cat# 1873580)의 정제 1개를 원래의 배양물 1 L당 첨가하였다. 상기 현탁액을 1시간 동안 4°C에서 교반하였다. 4°C에서 30분 동안 39,800×g에서 원심분리하여 잔해를 제거하였다. 상등액을 500 mL 비커에 경사분리해 넣고, 50 mM Tris-HCl (pH 7.8), 50 mM NaCl, 10% 글리세롤, 10 mM 이미다졸 및 10 mM 메티오닌 중에 미리 평형화시켜 둔 퀴아젠(Qiagen) Ni-NTA 아가로스 (Cat# 30250)의 50% 슬러리 10 mL를 첨가하고, 4°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 샘플을 4°C에서 적하 컬럼에 붓고, 50 mM Tris-HCl (pH 7.8), 500 mM NaCl, 10% 글리세롤, 10 mM 이미다졸 및 10 mM 메티오닌의 10배 컬럼 부피로 세척하였다. 각각 50 mM, 200 mM 및 500 mM 이미다졸을 함유하는 동일 완충제의 2배 컬럼 부피를 순차적으로 사용한 단계 구배를 이용하여 단백질을 용출시켰다. 4°C에서 50 mM Tris-HCl (pH 7.8), 500 mM NaCl, 10% 글리세롤, 10 mM 이미다졸 및 10 mM 메티오닌 중에서 투석하면서 단백질 1 mg 당 40 유닛의 TEV 프로테아제 (인비트로젠 Cat# 10127017)를 사용하여 6× 히스티딘 태그를 암색 절단시켰다. 상기 샘플을 니켈로 충전되고 50 mM Tris-HCl (pH 7.8), 500 mM NaCl, 10% 글리세롤, 10 mM 이미다졸 및 10 mM 메티오닌 중에서 평형화된 파마시아(Pharmacia) IMAC 컬럼 (Cat# 17-0409-01) 5 mL에 통과시켜 6× 히스티딘 태그를 제거하였다. 절단된 단백질은 니켈 컬럼에 저친화도로 결합되었고, 이것을 단계 구배로 용출시켰다. 단계 구배는 15% 및 이후에는 80%의 B액 (A액 = 50 mM Tris-HCl (pH 7.8), 500 mM NaCl, 10% 글리세롤, 10 mM 이미다졸 및 10 mM 메티오닌; B액 = 50 mM Tris-HCl (pH 7.8), 500 mM NaCl, 10% 글리세롤, 500 mM 이미다졸 및 10 mM 메티오닌)으로 각각 4배 컬럼 부피로 수행하였다. Met 단백질은 제1 단계 (15%)에서 용출되었지만, 절단되지 않은 Met 및 절단된 히스티딘 태그는 80% 분획에서 용출되었다. SDS-PAGE 겔 분석으로 절단된 Met의 존재를 확인한 후에 상기 15% 분획들을 모아서, 50 mM Tris-HCl (pH 8.5), 150 mM NaCl, 10% 글리세롤 및 5 mM DTT 중에서 평형화된 아머샴 바이오사이언시스 하이로드(Amersham Biosciences HiLoad) 16/60 슈퍼덱스 (Superdex) 200 프렙 등급((prep grade) (Cat# 17-1069-01)상에서 겔 여과 크로마토그래피를 통해 추가로 정제하였다. 가장 깨끗한 분획들을 합하고, 아미콘(Amicon) 울트라-15(Ultra-15) 10,000 Da MWCO 원심분리 필터 장치 (Cat# UFC901024)에서 원심분리하여 약 10.4 mg/mL로 농축시켰다.

<688> **셀렉트스크린(SelectScreen)™ 키나제 프로파일링 (인비트로젠 코포레이션(Invitrogen Corp.))**

<689> 셀렉트스크린™은 인비트로젠 코포레이션 (미국 위스콘신주 매디슨 소재)이 개발한, 키나제에 대한 스크리닝 검정 프로토콜의 상표명이다. 검정 조건에 관한 세부사항은 상기 회사의 웹사이트에서 찾을 수 있다.

<690> 하기 표 II는 패널의 키나제 (1 μ M 농도)에 대한 화합물 4 및 화합물 41의 억제율(%)을 정리한 것이다:

표 II

시험한 키나제	1 μM에서의 억제율(%)	
	화합물 4	화합물 41
ABL1 T315I	11	47
ABL1 Y253F	20	30
AKT1 (PKB 알파)	5	-1
ALK	-10	23
AURKA (Aurora A)	18	49
AURKB (Aurora B)	7	61
BRAF V599E	36	7
CDK1/ 사이클린 B	5	17
CSF1R (FMS)	19	79
EGFR (ErbB1)	-2	0
EPHA2	-23	2
FES (FPS)	5	1
FGFR3	-4	26
FLT3 D835Y	8	35
FRAP1 (mTOR)		0
GRK4	2	-4
GSK3B (GSK3 베타)	5	1
HCK	8	9
IGF1R	-3	6
IKKB (IKK 베타)	-5	1
JAK2 JH1 JH2 V617F	-11	9
KDR (VEGFR2)	5	16
KIT T670I	-12	4
MAP2K1 (MEK1)	16	3
MAP4K4 (HGK)	-1	27
MAPK1 (ERK2)	9	0
MERTK (cMER)	7	10
MET (cMet)	92	98
MET M1250T	64	89
MST1R (RON)	9	53
NTRK3 (TRKC)	7	85
PDGFRA T674I	-9	-1
PDK1	7	6
PIM1	4	0
PLK1	0	0
PRKCD (PKC 델타)	4	5
PTK2B (FAK2)	6	12
RET	5	21
ROS1	7	41
RPS6KB1 (p70S6K)	3	5
TEK (Tie2)	8	4
TYRO3 (RSE)	19	22

<691>

<692> 세포 검정

<693> GTL16 세포를 10% 소 태아 혈청 (FBS), 2 mM L-글루타민 및 100 유닛의 페니실린/100 μg의 스트렙토마이신이 보충된 DMEM 배지 중에 5% CO₂ 중 37°C에서 유지하였다.

<694> 레트로바이러스 시스템을 사용하여 인간 TPR-MET 유전자를 Ba/F3 세포에 안정적으로 형질도입하여 TPR-MET Ba/F3 세포를 생성하였다. 모든 세포주는 1× 페니실린/스트렙토마이신 및 10% 소 태아 (인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)가 보충된 RPMI-1640 중에서 성장시켰다. 세포를 37°C의 5% CO₂ 가습 인큐베이터에서 유지하였다.

<695> 세포 생존 검정

<696> 화합물들을 하기 검정법으로 2별로 시험하였다:

<697> 96웰 XTT 검정 (GTL16 세포): 검정 전날에 성장 배지를 흡인해 내고, 세포에 검정 배지를 첨가하였다. 검정 당일 세포를 96웰 편평 바닥 플레이트상의 다양한 농도의 화합물 (2별)을 함유하는 검정 배지 중에서 72시간 동안 5% CO₂ 중 37°C에서 성장시켰다. 출발 세포수는 웰 1개 당 5000개 세포였고, 부피는 120 μl이었다. 72시간의 인큐베이션 종료 후에, XTT 표지 혼합물 (나트륨 3'-[1-(페닐아미노카르보닐)-3,4-테트라졸륨]-비스-(4-메톡시-6-니트로)벤젠 술폰산 수화물 및 전자-커플링 시약:PMS (N-메틸 디벤조피라진 메틸 술페이트)의 50:1 용액) 40 μl를 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 37°C에서 5시간 더 인큐베이션한 후에, 650 nm의 백그라운드 보정을 행하여 450 nm에서 판독한 흡광도를 분광광도계로 측정하였다.

<698> 96웰 XTT 검정 (Ba/F3 세포): 세포를 96웰 플레이트상의 다양한 농도의 화합물 (2벌)을 함유하는 성장 배지 중에서 72시간 동안 37°C에서 성장시켰다. 출발 세포수는 웰 1개 당 5000개 내지 8000개 세포였고, 부피는 120 μ l이었다. 72시간의 인큐베이션 종료 후에, XTT 표지 혼합물 (나트륨 3'-[1-(페닐아미노카르보닐)-3,4-테트라졸륨]-비스-(4-메톡시-6-니트로)벤젠 술폰산 수화물 및 전자-커플링 시약:PMS (N-메틸 디벤조피라진 메틸 술페이트)의 50:1 용액) 40 μ l를 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 37°C에서 2시간 내지 6시간 더 인큐베이션한 후에, 650 nm의 백그라운드 보정을 행하여 405 nm에서 판독한 흡광도를 분광광도계로 측정하였다.

<699> **인산화 검정**

<700> Met 인산화 검정: GTL16 세포를 60×15 mm 디쉬 (팔콘(Falcon)) 1개 당 검정 배지 3 mL 중 1×10^6 개 세포로 플레이트하였다. 다음 날, 다양한 농도의 화합물을 검정 배지 중에 첨가하고, 1시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 1시간 후에 배지를 흡인하고, 세포를 1× PBS로 1회 세척하였다. PBS를 흡인하고, 세포를 변형된 RIPA 용해 완충제 (Tris-Cl pH 7.4, 1% NP-40, 5 mM EDTA, 5 mM NaPP, 5 mM NaF, 150 mM NaCl, 프로테아제 억제제 콕테일 (시그마), 1 mM PMSF, 2 mM NaVO₄) 100 μ l 중에 수거하고, 1.7 mL의 에펜도르프(ependorf) 튜브로 옮겨 얼음위에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 용해 후에 튜브를 원심분리 (10분, 14,000 g, 4°C)하였다. 이어서, 용해물을 새로운 에펜도르프 튜브로 옮겼다. 상기 샘플을 2× SDS PAGE 로딩 완충제로 1:2 (250,000개 세포/튜브)로 희석하고 5분 동안 98°C에서 가열하였다. 상기 용해물을 NuPage 4% 내지 12% Bis-Tris 겔 1.0 mm×12개 웰 (인비트로젠)에서 200 V, 400 mA로 대략 40분 동안 분리하였다. 이어서, 상기 샘플을 0.45 마이크로미터 니트로셀룰로스 막 필터지 샌드위치(Sandwich) (인비트로젠)로 75 V, 400 mA에서 1시간 동안 이동시켰다. 이동 후, 상기 막을 차단 완충제 중에 1시간 동안 실온에 두면서 부드럽게 진탕시켰다. 차단 완충제를 제거하고, 5% BSA, 0.05% Tween[®] 20을 함유하는 1× PBS 중 항-포스포-Met (Tyr1234/1235) 항체 (셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies), Cat# 3126L)의 1:500 희석물을 첨가하고, 상기 블러트를 밤새 실온에서 인큐베이션하였다. 다음 날, 상기 블러트를 1× PBS, 0.1% Tween[®] 20으로 3회 세척하였다. 차단 완충제 중 HRP 접합된 염소 항-토끼 항체 (잭슨 면역리서치 래보러토리즈(Jackson ImmunoResearch Laboratories), Cat# 111-035-003)의 1:3000 희석물을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하면서 부드럽게 진탕시켰다. 상기 블러트를 PBS, 0.1% Tween[®] 20 중에서 3회 세척하고, 슈퍼시그널 웨스트 피코 (SuperSignal West Pico) 화학발광 기질 (피어스(Pierce) #34078)을 사용한 화학발광으로 가시화하였다.

<701> **실시예 25: GTL16 종양 이종이식 모델**

<702> 재료 및 방법

<703> 암컷 무흉선 누드 마우스 (nu/nu, 하틀란(Harlan))는 6주 내지 8주령이었고, 연구 시작시의 체중 범위는 18 g 내지 22 g이었다. 상기 동물들은 연구 기간 내내 사료와 물에 자유롭게 접근가능하였다. 마우스를 정적 마이크로 고립 우리 중 조사된 알파-드라이(Alpha-dri)[®] 베드-오-콕스(bed-o-cobs)[®] 래보러토리 애니멀 베딩 (Laboratory Animal Bedding)에 12시간 명암 주기로 70°F 내지 74°F에서 40% 내지 60% 습도로 수용하였다. 동물과 관련된 모든 절차는 실험 동물의 관리 및 사용에 관한 NIH 지침(NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)에 맞게 수행하였고, 모든 프로토콜은 사내 동물사용관리 위원회(Internal Animal Care and Use Committee (IACUC))의 승인을 받았다.

<704> 종양 이식

<705> 사내 셀 바이올로지 디파트먼트(Cell Biology Department)가 배양하고 유지한 GTL-16 종양 세포를 사용하여 이종이식을 시작하였다. 각 시험 마우스에게 혈청-무함유 RPMI 배지 100 μ l 중에 현탁시킨 4×10^6 개 세포를 피하 주사하였다. 평균 종양 크기가 대략 150 mm³가 된 제5일에 종양을 처치군으로 무작위화하였다. 각 투여량 군에는 마우스가 n = 5였다. 종양 부피는 하기 식으로 계산하였다:

<706>
$$\text{종양 부피} = (w^2 \times l) / 2$$

<707> (여기서, w = 종양의 폭 (mm), l = 종양의 길이 (mm)).

<708> 종양 중량은 1 mg을 종양 부피 1 mm³과 균등하다고 가정하여 예측할 수 있다.

<709> 종양 성장 억제 (TGI) 분석

<710> TGI는 비히클 처치한 마우스와 약물 처치한 마우스의 평균 종양 부피 사이의 차로부터 계산하여 백분율(%)로 표현하였다:

<711>
$$TGI(\%) = [(\text{평균 종양 부피}_{\text{대조군}} - \text{평균 종양 부피}_{\text{약물 처치군}}) / \text{평균 종양 부피}_{\text{대조군}}] \times 100.$$

<712> MTV는 해당 일에 연구에 남아있는 동물의 수 (n)에 대한 평균 종양 부피 (MTV)로 정의된다.

<713> 결과

<714> 화합물 4에 대한 GTL16 종양 성장 연구의 결과는 도 1, 도 2, 및 도 3에 나타내었다.

<715> 도 1에서는 화합물 4를 연속 14일 동안 10, 20, 30, 및 100 mg/kg으로 1일 2회 (Q12H) 및 60 mg/kg으로 1일 1회 (Q24H) 경구 (PO) 투여하였다. 처치는 제4일에 시작하였다. 마지막 처치일에는 10, 20, 30, 100 mg/kg PO Q12H 및 60 mg/kg PO Q24H 투여가 평균 종양 부피를 비히클 처치군의 평균 종양 부피에 비해 각각 65% (p < .0001), 75% (p < .0001), 81% (p < .0001), 87% (p < .0001) 및 75% (p < .0001) 만큼씩 감소시켰다. 화합물 4는 상기 투여량으로 처치한 마우스의 종양에서 MET 자가인산화를 90% 초과 만큼 억제하는 것으로 나타났다. 마지막 처치일에는 절제한 종양에서의 MET 자가인산화를 다양한 시점 (마지막 투여 후 1시간, 2시간, 6시간, 12시간)에 웨스턴 블롯팅으로 평가하고, 비히클 대조군과 비교하였다. 10, 30 및 100 mg/kg PO Q12H로 처치한 마우스의 종양에서는 포스포-MET 수준이 모든 시점에서 비히클 대조군의 10% 미만이었다.

<716> 도 2는 누드 마우스에서의 GTL16 종양의 종양 성장 억제 (TGI)에 대하여 경구 및 복강내 투여한 화합물 4의 효과를 보여준다. 모든 처치는 종양 세포 이식 후 제4일에 시작하였다. 14일간 투약의 종료시에, 최종 TGI (%)를 비히클 처치한 마우스와 약물 처치한 마우스의 평균 종양 부피 사이의 차로부터 계산하여 비히클 처치한 대조군의 평균 종양 부피에 대한 백분율(%)로 표현하였다.

<717> 도 3은 GTL16 종양의 성장에 화합물 4의 경구 및 복강내 투여가 미치는 효과를 보여준다. 암컷 무흉선 누드 마우스에게 4×10^6 개 GTL16 세포를 전달 부피 100 μ l로 오른쪽 옆구리에 피하 접종하였다. 종양이 4일 동안 성장하도록 하였다. 마우스에게 연속 14일 동안 10, 20, 30, 및 100 mg/kg을 1일 2회 경구 투여하고 60 mg/kg을 1일 1회 경구 투여하였다. 연구 종료일에는 종양을 온전한 상태로 즉시 절제하여 칭량하였고, 최종 종양 습윤 중량 (밀리그램)은 1차 효능 종점으로 기능하였다.

<718> 화합물 41에 대한 GTL16 종양 성장 연구의 결과는 도 4, 도 5, 및 도 6에 나타내었다.

<719> 도 4에서는 화합물 41을 연속 13일 동안 1, 3, 10, 및 30 mg/kg으로 1일 2회 (Q12H) 경구 (PO) 투여하였다. 처치는 제6일에 시작하였다. 마지막 처치일에는 1, 3, 10, 30 mg/kg PO Q12H 투여가 평균 종양 부피를 비히클 처치군의 평균 종양 부피에 비해 각각 42% (p = .0030), 67% (p < .0001), 80% (p < .0001) 및 87% (p < .0001) 만큼씩 감소시켰다.

<720> 도 5는 누드 마우스에서의 GTL16 종양의 종양 성장 억제 (TGI)에 대하여 경구 및 복강내 투여한 화합물 41의 효과를 보여준다. 모든 처치는 종양 세포 이식 후 제6일에 시작하였다. 13일간 투약의 종료시에, 최종 TGI (%)를 비히클 처치한 마우스와 약물 처치한 마우스의 평균 종양 부피 사이의 차로부터 계산하여 비히클 처치한 대조군의 평균 종양 부피에 대한 백분율(%)로 표현하였다.

<721> 도 6은 GTL16 종양의 성장에 화합물 41의 경구 투여가 미치는 효과를 보여준다. 암컷 무흉선 누드 마우스에게 4×10^6 개 GTL16 세포를 전달 부피 100 μ l로 오른쪽 옆구리에 피하 접종하였다. 종양이 6일 동안 성장하도록 하였다. 마우스에게 연속 13일 동안 1, 3, 10, 및 30 mg/kg을 1일 2회 경구 투여하였다. 연구 종료일에는 종양을 온전한 상태로 즉시 절제하여 칭량하였고, 최종 종양 습윤 중량 (밀리그램)은 1차 효능 종점으로 기능하였다.

<722> 약어

- <723> IP 복강내
- <724> PO 경구(Per Oral)
- <725> BID 1일 2회
- <726> Q12H 매 12시간마다

- <727> Q24H 매 24시간마다
- <728> RPMI 로스웰 파크 메모리얼 인스티튜트
- <729> (Roswell Park Memorial Institute)
- <730> NIH 미국립보건원(National Institute of Health)
- <731> IACUC 동물사용관리 위원회(Animal Care and Use Committee)
- <732> TGI 종양 성장 억제
- <733> MTV 평균 종양 부피

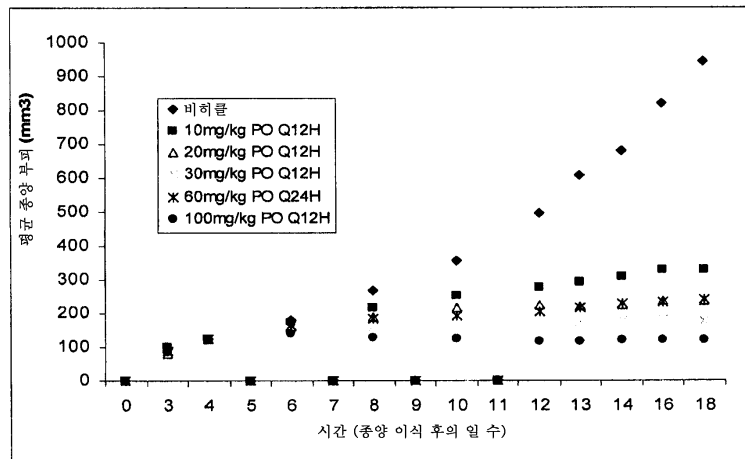
<734> 본원에 기재한 실시예 및 실시양태는 단지 예시를 위한 것임을 이해해야 하며, 이에 비추어 각종 변형과 변화가 당업자에게 암시될 것이며, 이것은 본 출원의 사상과 영역 및 청구 범위 내에 포함된다. 본원에서 인용한 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 어떠한 목적으로도 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

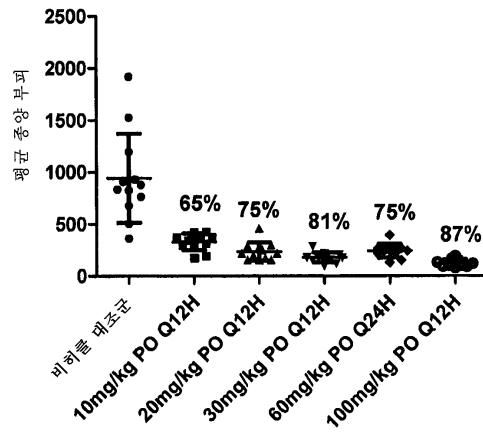
- <31> 도 1은 화합물 4의 투여 후의 평균 종양 부피가 비히클 처치군의 평균 종양 부피에 비해 감소한 것을 예시한다.
- <32> 도 2는 화합물 4의 투여 후의 종양 성장 억제 (TGI)를 비히클 처치군의 평균 종양 부피와 비교한 것을 예시한다.
- <33> 도 3은 화합물 4의 투여 후의 종양 중량이 비히클 처치군의 평균 종양 중량에 비해 감소한 것을 예시한다.
- <34> 도 4는 화합물 41의 투여 후의 평균 종양 부피가 비히클 처치군의 평균 종양 부피에 비해 감소한 것을 예시한다.
- <35> 도 5는 화합물 41의 투여 후의 종양 성장 억제 (TGI)를 비히클 처치군의 평균 종양 부피와 비교한 것을 예시한다.
- <36> 도 6은 화합물 41의 투여 후의 종양 중량이 비히클 처치군의 평균 종양 중량에 비해 감소한 것을 예시한다.

도면

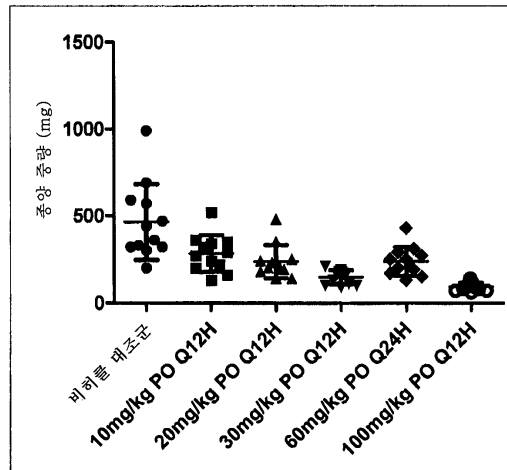
도면1



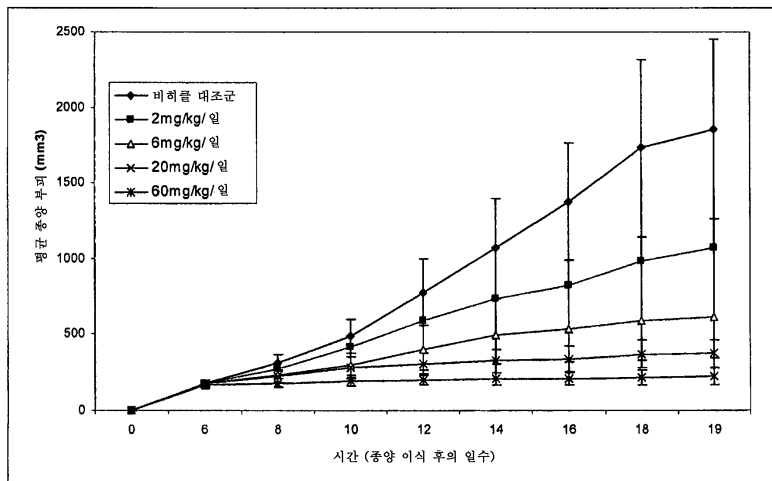
도면2



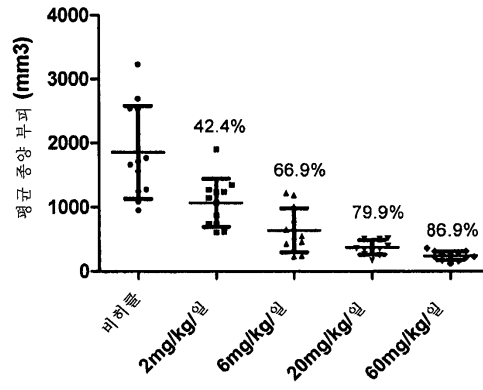
도면3



도면4



도면5



도면6

