



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월27일

(11) 등록번호 10-1871436

(24) 등록일자 2018년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7032963
(22) 출원일자(국제) 2011년05월13일
심사청구일자 2016년04월22일
(85) 번역문제출일자 2012년12월17일
(65) 공개번호 10-2013-0115997
(43) 공개일자 2013년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/052120
(87) 국제공개번호 WO 2011/145035
국제공개일자 2011년11월24일
(30) 우선권주장
1377/CHE/2010 2010년05월17일 인도(IN)
(56) 선행기술조사문헌
US20100041670 A1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
인코젠 쉐라퓨틱스 프라이빗 리미티드
인도, 하이데라바드 500 078, 샴미르페트, 페이지 아이, 알렉산드리아 놀리지 파크, 450
리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님
스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 폰 프릿츠 코르브와 지에 40
(72) 발명자
무투팔라니아판 메이아판
인도 하이데라바드 500 078 샴미르페트 페이지 아이 에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커 버리 존 인코젠 쉐라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내
비스와나다 스리칸트
인도 하이데라바드 500 078 샴미르페트 페이지 아이 에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커 버리 존 인코젠 쉐라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 35 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **단백질 키나제의 조절제로서의 신규한 3,5-디치환-3H-이미다조[4,5-B]피리딘 및 3,5-디치환 -3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-B] 피리딘 화합물**

(57) 요약

본 발명은 특히, 단백질 키나제 조절제로서의 식 IA, IIA 및 III의 화합물, 이를 제조하는 방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이를 사용하여 키나제 매개된 질환 또는 장애를 치료, 예방 및/또는 개선하는 방법을 제공한다.

(72) 발명자

마부 고빈다라줄루

인도 하이데라바드 500 078 샤메르페트 페이즈 아
이 에스피 바이오테크 파크 “스펙트럼” 디스커버
리 존 인코젠 세라퓨틱스 프라이빗 리미티드 내

마갈란카 스와를 쿠마르 브이.에스.

스위스 세아쉬-2300 라 슈 드 퐁 프뤼즈 코르브와
지에 40 리젠 파마슈티컬스 소시에떼 아노님 내

(56) 선행기술조사문헌

W02008145839 A1*

EP0470543 A*

EP0400974 A*

W01983004254 A1*

W02006128692 A1*

W02005004607 A1*

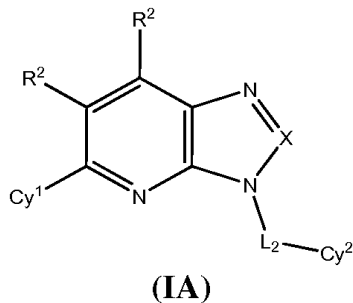
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

식



의 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 염, 또는 N-옥사이드, 여기서

R^2 는 수소이고;

X는 N;

Cy^1 은 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 $-CONR^xR^y$ 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환된 모노시클릭 아릴이고;

R^x 및 R^y 의 각각의 출현은 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, $-COOR^z$, $-C(O)R^z$, $-C(S)R^z$, $-C(O)NR^zR^z$, $-C(O)ONR^zR^z$, $-NR^zR^z$, $-NR^zCONR^zR^z$, $-N(R^z)SOR^z$, $-N(R^z)SO_2R^z$, $-(=N-N(R^z)R^z)$, $-NR^zC(O)OR^z$, $-NR^zC(O)R^z$, $-NR^zC(S)R^z$, $-NR^zC(S)NR^zR^z$, $-SONR^zR^z$, $-SO_2NR^zR^z$, $-OR^z$, $-OR^zC(O)NR^zR^z$, $-OR^zC(O)OR^z$, $-OC(O)R^z$, $-OC(O)NR^zR^z$, $-R^zNR^zC(O)R^z$, $-R^zOR^z$, $-R^zC(O)OR^z$, $-R^zC(O)NR^zR^z$, $-R^zC(O)R^z$, $-R^zOC(O)R^z$, $-SR^z$, $-SOR^z$, $-SO_2R^z$, 및 $-ONO_2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R^x 및 R^y 의 어느 두 개는 결합하여 다음을 형성할 수 있고 (i) 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-14 원 링, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR^z 또는 S로부터 선택됨, 또는 (ii) 옥소 (=O), 티오 (=S) 또는 이미노 ($=NR^z$);

R^z 의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 및 $-ONO_2$ 이고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R^z 의 어느 두 개는 결합하여 다음을 형성할 수 있고 (i) 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-14 원 링, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR' (여기서 R' 는 H 또는 알킬) 또는 S로부터 선택되고, 또는 (ii) 옥소 (=O), 티오 (=S) 또는 이미노 ($=NR^z$); 및

Cy^2 는 치환된 또는 비치환된 바이시클릭 헤테로아릴이며;

L_2 는 $-(CR^aR^b)_n-$ 이고;

R^a 및 R^b 의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 히드록시, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

n 의 각각의 출현은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고;

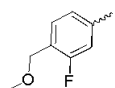
단, 상기 치환기 정의 중 “치환된”은 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 ($=O$), 티오 ($=S$), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알케닐, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^x C(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2 NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, 및 $-ONO_2$ 로부터 선택된 치환기에 의한 치환을 의미하되, 여기서 (i) 각각의 상기 기 내 R^x , R^y 및 R^z 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 아릴(C_1-C_8 알킬), C_3-C_{12} 시클로알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬(C_1-C_8 알킬), C_3-C_8 시클로알케닐, N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-14 원 헤테로아릴, N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-14 헤테로아릴(C_1-C_8 알킬), N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-15 원 헤테로시클릭 링이거나; (ii) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-15 원 헤테로시클릭(C_1-C_8 알킬)을 의미한다.

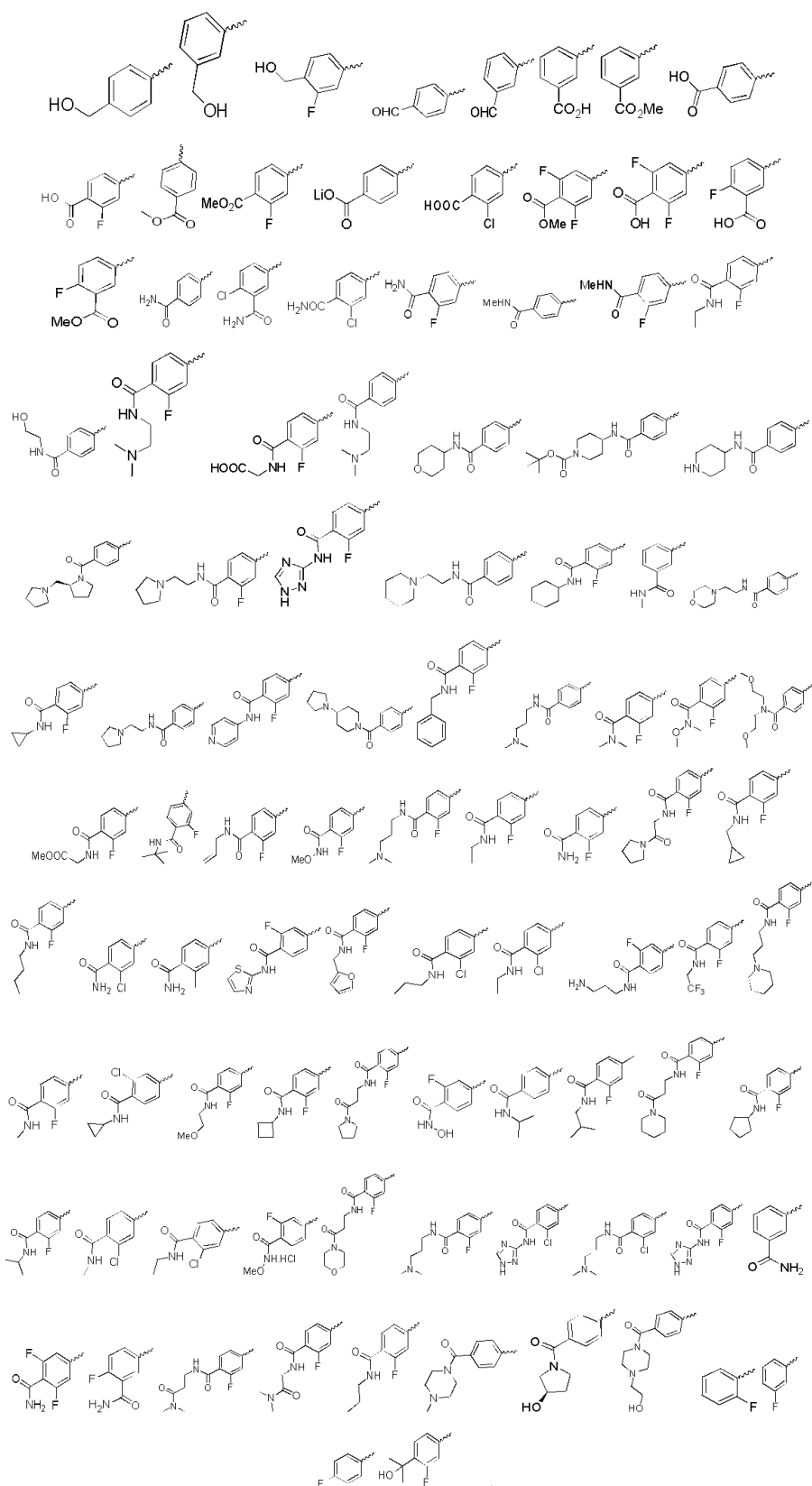
청구항 2

삭제

청구항 3

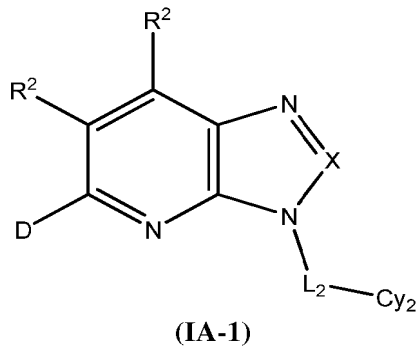
제 1항에 있어서, Cy^1 는 다음으로부터 선택되는 화합물





청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 식



을 가지는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 염, 또는 N-옥사이드이고, 여기서

D는 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬 및 $-\text{CONR}^x\text{R}^y$ 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환된 모노시클릭 아릴이고;

R^2 의 각각의 출현은 독립적으로 수소이고;

L_2 는 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$; 및

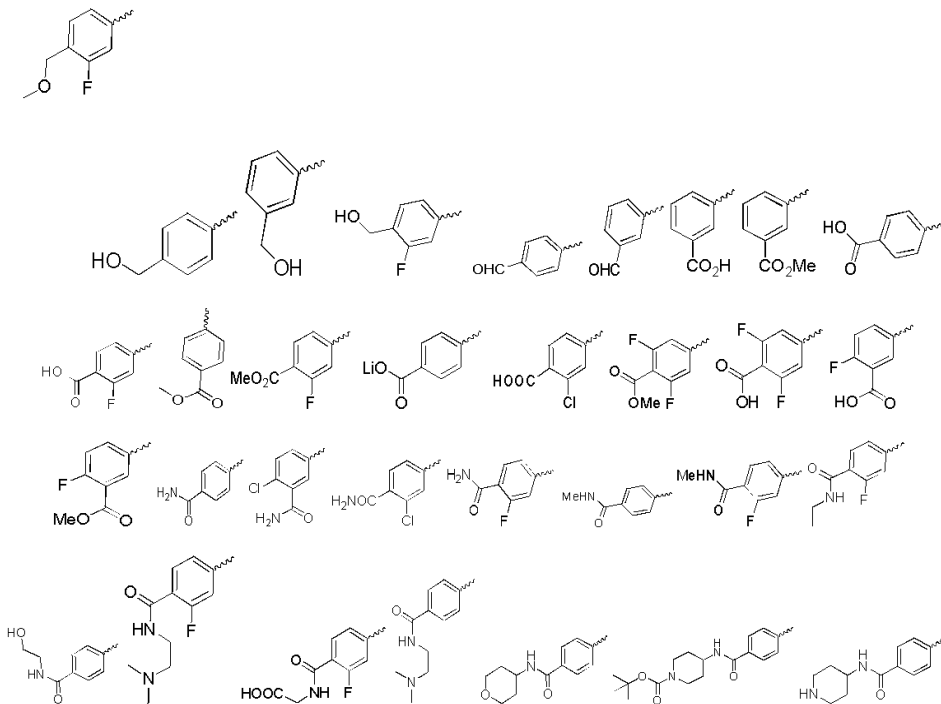
X, Cy^2 , R^a , R^b , R^x , R^y 및 용어 "치환된"은 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

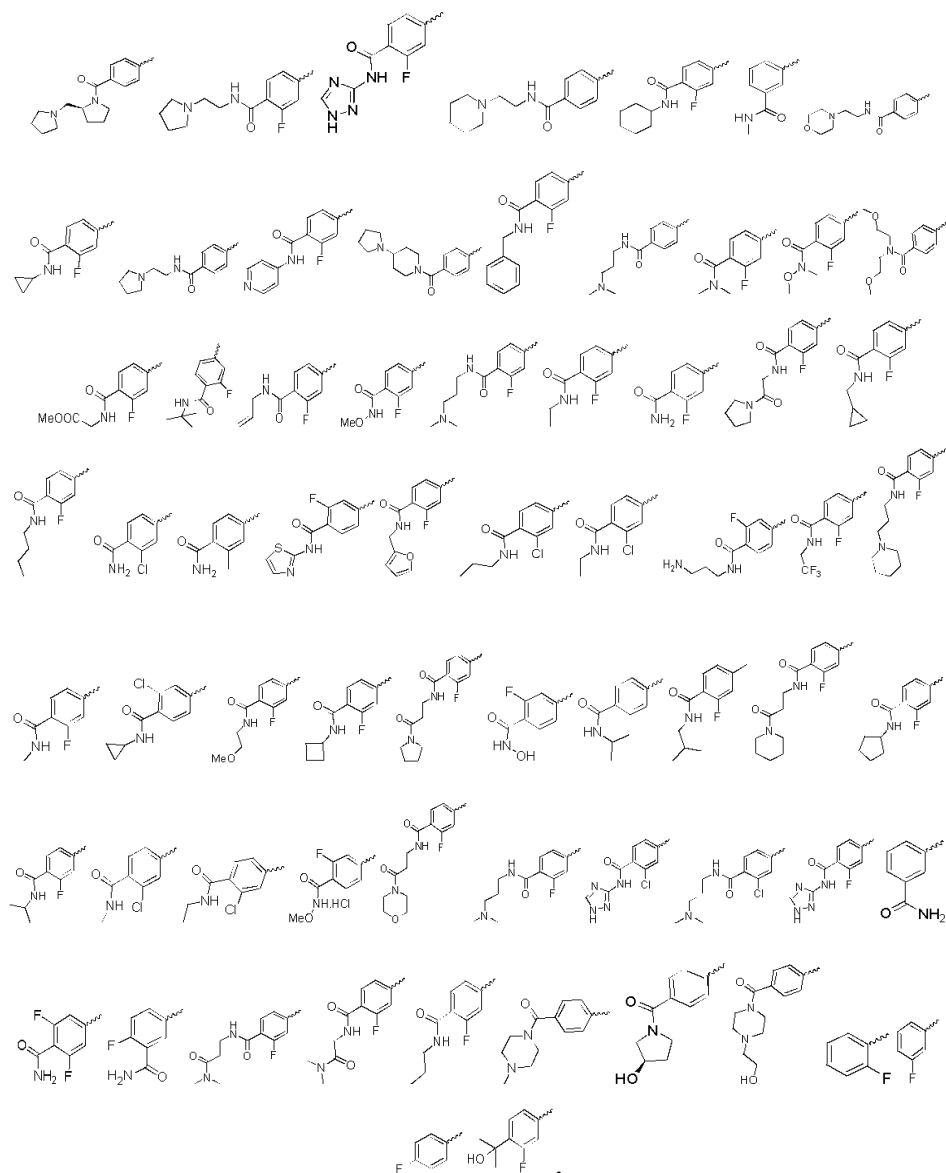
청구항 5

삭제

청구항 6

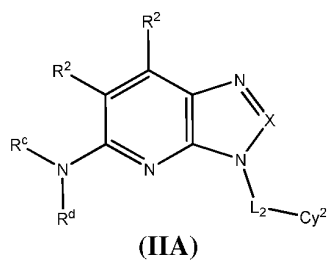
제 4항에 있어서, D는 다음으로부터 선택되는 화합물





청구항 7

식



의 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 염, 또는 N-옥사이드, 여기서

$$X \models N;$$

Cy²는 치환된 또는 비치환된 바이시클릭 헤테로아릴로부터 선택되고;

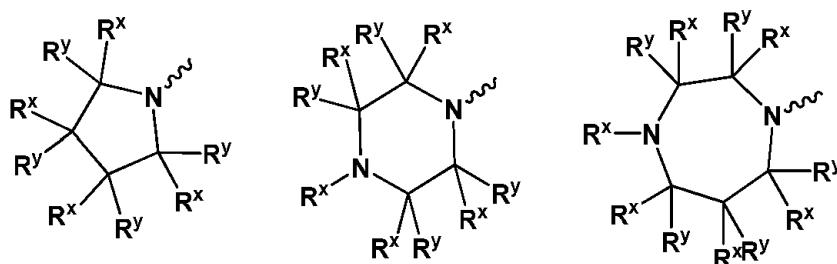
$$L_2 \triangleq -CR^a R^b -;$$
 R^2 는 수소;

R^a 및 R^b 의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 히드록시, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

단, 상기 치환기 정의 중 “치환된”은 수소, 히드록시, 할로젠, 카복실, 시아노, 니트로, 옥소 ($=O$), 티오 ($=S$), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알케닐, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^x C(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, 및 $-ONO_2$ 로부터 선택된 치환기에 의한 치환을 의미하되, 여기서 (i) 각각의 상기 기 내 R^x , R^y 및 R^z 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 아릴(C_1-C_8 알킬), C_3-C_{12} 시클로알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬(C_1-C_8 알킬), C_3-C_8 시클로알케닐, N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-14 원 헤테로아릴, N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-14 헤테로아릴(C_1-C_8 알킬), N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-15 원 헤테로시클릭 링이거나; (ii) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-15 원 헤테로시클릭(C_1-C_8 알킬)을 의미한다.

청구항 8

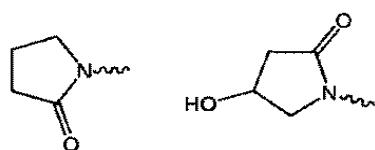
제 7항에 있어서, NR^cR^d 는 다음으로부터 선택되고

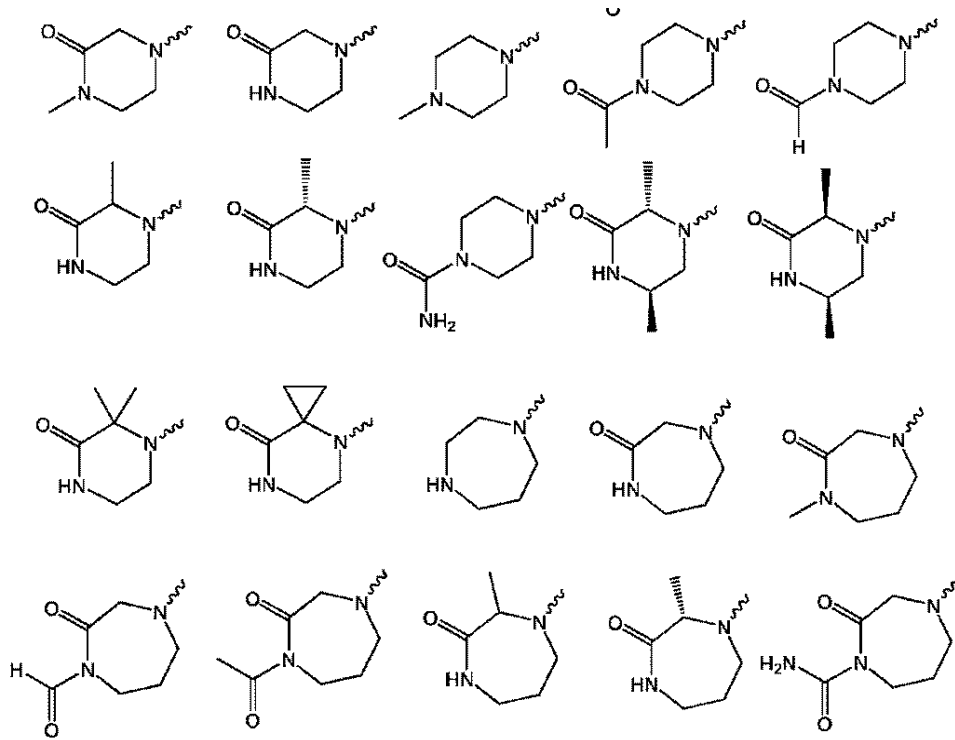


여기서 R^x 및 R^y 의 각각의 출현은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R^x 및 R^y 의 어느 두 개는 결합하여 옥소 ($C=O$), 티오 ($C=S$) 또는 이미노 ($C=NR'$) 기 (여기서 R' 는 H 또는 알킬)을 형성할 수 있고, 또는 R^x 및 R^y 의 어느 두 개는 결합하여 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-6 원 링을 형성할 수 있고, 이는 임의로 동일하거나 또는 상이할 수 있는 헤테로원자를 포함할 수 있고 O, NR' (여기서 R' 는 H 또는 알킬) 또는 S로부터 선택되며, 상기 치환기 정의 중 '치환된'은 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

청구항 9

제 8항에 있어서, NR^cR^d 는 다음으로부터 선택되는 화합물





청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

제 1항에 있어서, L_2 는 $-(CR^aR^b)_1-$ 인 화합물.

청구항 23

제 22항에 있어서, L_2 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 또는 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 인 화합물.

청구항 24

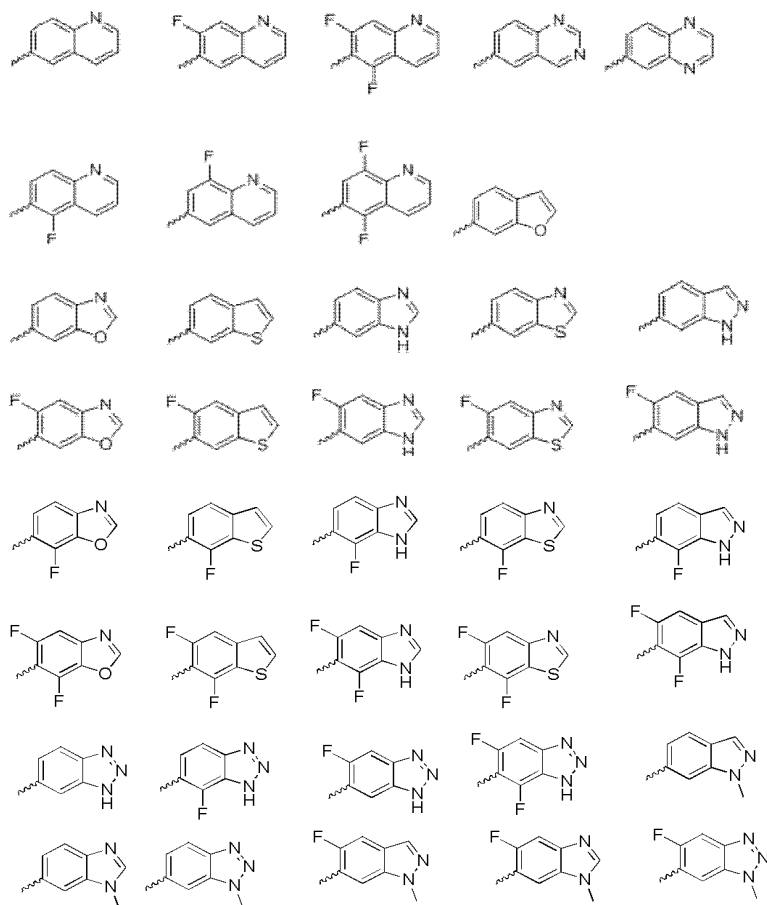
제 22항에 있어서, L_2 는 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 인 화합물.

청구항 25

삭제

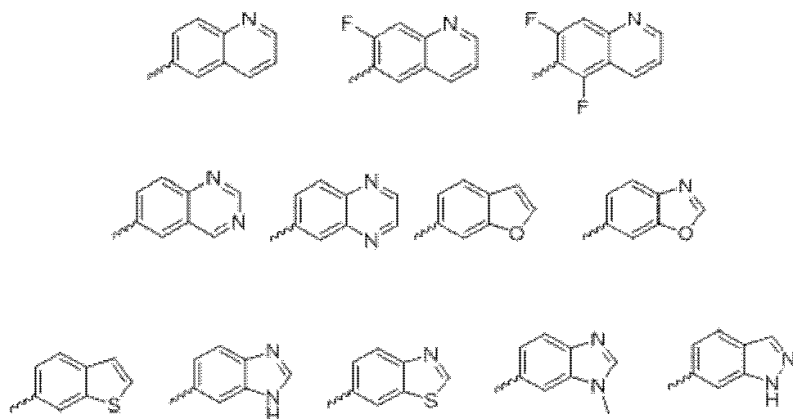
청구항 26

제 1항에 있어서, Cy^2 는 다음으로부터 선택되는 화합물



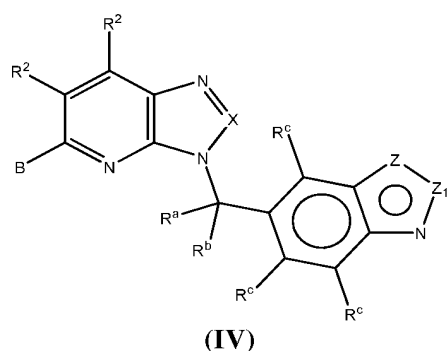
청구항 27

제 26항에 있어서, Cy^2 는 다음으로부터 선택되는 화합물



청구항 28

식



(IV)

의 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 염, 또는 N-옥사이드, 여기서

B 는 Cy^1 및 $-NR^d$ 로부터 선택되고; 여기서 R^c 및 R^d 는 이들이 부착된 질소와 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-10 원 링을 형성하고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O , NR^e 또는 S 로부터 선택되고;

Cy^1 는 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, 및 $-CONR^xR^y$ 로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환된 모노시클릭 아릴이고;

R^x 및 R^y 의 각각의 출현은 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 ($=O$), 티오 ($=S$), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, $-COOR^z$, $-C(O)R^z$, $-C(S)R^z$, $-C(O)NR^zR^z$, $-C(O)ONR^zR^z$, $-NR^zR^z$, $-NR^zCONR^zR^z$, $-N(R^z)SOR^z$, $-N(R^z)SO_2R^z$, $-(=N-N(R^z)R^z)$, $-NR^zC(O)OR^z$, $-NR^zC(O)R^z$, $-NR^zC(S)R^z$, $-NR^zC(S)NR^zR^z$, $-SONR^zR^z$, $-SO_2NR^zR^z$, $-OR^z$, $-OR^zC(O)NR^zR^z$, $-OR^zC(O)OR^z$, $-OC(O)R^z$, $-OC(O)NR^zR^z$, $-R^zNR^zC(O)R^z$, $-R^zOR^z$, $-R^zC(O)OR^z$, $-R^zC(O)NR^zR^z$, $-R^zC(O)R^z$, $-R^zOC(O)R^z$, $-SR^z$, $-SOR^z$, $-SO_2R^z$, 및 $-ONO_2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 또

는 직접 공통인 원자에 결합된 R^x 및 R^y 의 어느 두 개는 결합하여 다음을 형성할 수 있고 (i) 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-14 원 링, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로

포함할 수 있고 0, NR^z 또는 S로부터 선택됨, 또는 (ii) 옥소 (=O), 티오 (=S) 또는 이미노 ($=NR^z$);

R^z 의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 및 $-ONO_2$ 이고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R^z 의 어느 두 개는 결합하여 다음을 형성할 수 있고 (i) 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-14 원 링, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 0, NR' (여기서 R' 는 H 또는 알킬) 또는 S로부터 선택되고, 또는 (ii) 옥소 (=O), 티오 (=S) 또는 이미노 ($=NR^z$);

X는 N;

R^2 는 수소;

R^a 및 R^b 의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 할로젠, 또는 치환된 또는 비치환된 (C_{1-6}) 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^c 는 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 링, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬 링, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 구아니딘, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y-$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y-$, $-SO_2NR^xR^y-$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y-$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, 및 $-ONO_2$ 로부터 선택되고;

Z는 CR^c , S, O, NR^c , $R^cC=CR^c$, $-N=CR^c-$, $-R^cC=N-$ 로부터 선택되고;

Z_1 는 N, NR^c 또는 CR^c 로부터 선택되고;

Y의 각각의 출현은 O, S, 및 NR^a 로부터 독립적으로 선택되고;

n의 각각의 출현은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고; 및

R^c 는 부재하거나 또는 수소, 히드록시 또는 할로젠으로부터 선택됨;

단, 상기 치환기 정의 중 “치환된”은 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_3-C_{12} 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알케닐, $-COOR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-(=N-N(R^x)R^y)$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y-$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y-$, $-SO_2NR^xR^y-$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y-$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, 및 $-ONO_2$ 로부터 선택된 치환기에 의한 치환을 의미하되, 여기서 (i) 각각의 상기 기내 R^x , R^y 및 R^z 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 알콕시, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_6-C_{20} 아릴, C_6-C_{20} 아릴(C_1-C_8 알킬), C_3-C_{12} 시클

로알킬, C_3-C_{12} 시클로알킬(C_1-C_8 알킬), C_3-C_8 시클로알케닐, N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-14 원 헤테로아릴, N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 5-14 헤테로아릴(C_1-C_8 알킬), N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-15 원 헤테로시클릭 링이거나; (ii) 또는 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 3-15 원 헤테로시클릭(C_1-C_8 알킬)을 의미한다.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

제 28항에 있어서, 각각의 R^a 및 R^b 는 동일하거나 상이하고 수소, 메틸 및 플루오로로부터 선택되는 화합물.

청구항 32

제 31항에 있어서, 각각의 R^a 및 R^b 는 수소 또는 메틸로부터 선택되는 화합물.

청구항 33

제 28항에 있어서, Z는 CR^c , N, S, O, $HC=CH-$, $-N=CH-$ 인 화합물.

청구항 34

제 28항에 있어서, Z_1 는 CH 또는 N인 화합물.

청구항 35

제 33항에 있어서, Z는 $-HC=CH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 및 Z_1 는 CH인 화합물.

청구항 36

제 35항에 있어서, Z는 $-HC=CH-$ 및 Z_1 는 CH인 화합물.

청구항 37

제 33항에 있어서, Z는 $-S-$ 및 Z_1 는 CH인 화합물.

청구항 38

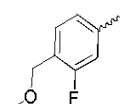
제 28항에 있어서, R^c 의 각각의 출현은 수소 또는 플루오로인 화합물.

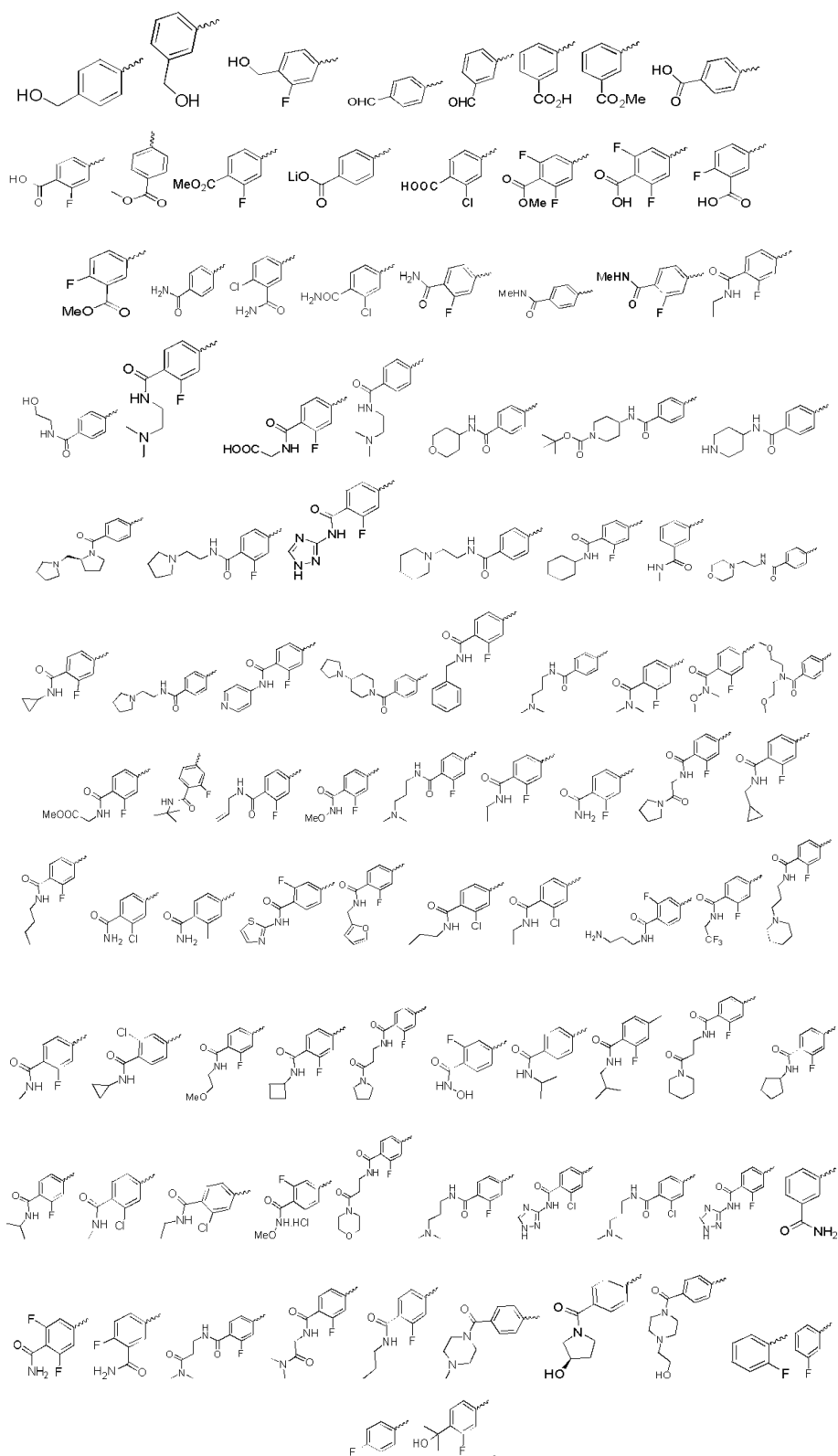
청구항 39

제 28항에 있어서, B는 Cy^1 인 화합물.

청구항 40

제 39항에 있어서, Cy^1 은 다음으로부터 선택되는 화합물





청구항 41

삭제

청구항 42

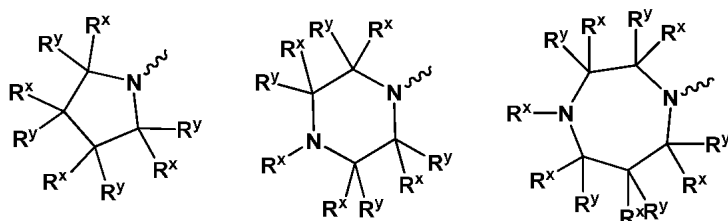
삭제

청구항 43

제 28항에 있어서, B는 NR^cR^d 인 화합물.

청구항 44

제 43항에 있어서, NR^cR^d 는 다음으로부터 선택되고



여기서 R^x 및 R^y 의 각각의 출현은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R^x 및 R^y 의 어느 두 개는 결합하여 옥소 ($C=O$), 티오 ($C=S$) 또는 이미노 ($C=NR'$) 기 (여기서 R' 는 H 또는 알킬)를 형성할 수 있고, 또는 R^x 및 R^y 의 어느 두 개는 결합하여 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-6 원 링을 형성할 수 있고, 이는 임의로 동일하거나 또는 상이할 수 있는 헤테로원자를 포함할 수 있고 O, NR' (여기서 R' 는 H 또는 알킬) 또는 S로부터 선택되고, 상기 치환기 정의 중 '치환된'은 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

다음으로부터 선택되는 화합물:

6-((5-(4-메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈알데히드

(3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올

4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈알데히드

(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올

메틸 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트

4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산

N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

메틸 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트

2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산

2-플루오로-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐) 메탄올

N-(2-히드록시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

리튬 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트

6-((5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페놀

6-((5-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

(4-메틸피페라진-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메타논

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤즈아미드

tert-부틸 4-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미도)피페리딘-1-카복실레이트

N-(피페리딘-4-일)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드

N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

(S)-(2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로 [4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메타논 하이드로클로라이드

(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)페닐)메타논

(R)-(3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)페닐)메타논 하이드로클로라이드

N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

N-(2-모르폴리노에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)페닐)메타논

N-(3-(디메틸아미노)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

N,N-비스(2-메톡시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드

(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올 하이드로클로라이드

6-((5-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

N-에틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

N-시클로헥실-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-N-(피리딘-4-일)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

N-벤질-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-N,N-디메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

메틸 2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미도)아세트레이트.

2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미도)아세트산

2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈아미드

메틸 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트

3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산

N-메틸-3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

6-((5-(3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

메틸 3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐 아미노) 프로파노에이트

3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐아미노)프로판산

2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드

N-tert-부틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

N-알릴-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-플루오로-N-메톡시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

N-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐) 아세트아미드

4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아닐린

6-((5-(3,4-디메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린

6-((5-(4-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(2-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

N-(3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐) 아세트아미드

6-((5-(3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린

3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아닐린

N-(3-(디메틸아미노)프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

N-에틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드

2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드

6-((5-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린

N-(3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로 [4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

N-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로 [4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-N-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

6-((5-(4-(시클로프로필메톡시)-3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸) 퀴놀린

6-((5-(3-플루오로-4-이소부톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린

3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페녹시)-N,N-디메틸프로판-1-아민

메틸 2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트

2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조산

2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

6-((5-(3-플루오로-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(3-플루오로-4-(2-메톡시에톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린

2-플루오로-N-프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

6-((5-(4-(시클로프로필카바모일)-3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린 1-옥사이드

N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드

N-(시클로프로필메틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

N-부틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-플루오로-N-(푸란-2-일메틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드

2-플루오로-N-(2-메톡시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

N-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤젠설펜아미드

N,N-디메틸-3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 아닐린

2-플루오로-N-이소부틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

N-시클로헥실-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-플루오로-N-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

메틸 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트

2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산

2-클로로-N-프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-N-메틸-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

N-시클로부틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-N-프로필-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드:

N-에틸-2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드:

2-클로로-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-플루오로-N-메톡시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드

2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N- (티아졸-2-일)벤즈아미드

N-(3-아미노프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

2-클로로-N-시클로프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-N-(3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

2-플루오로-N-히드록시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

N-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-플루오로-N-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

1-에틸-3-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐) 우레아

2-클로로-N-에틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-플루오로-N-(3-모르폴리노-3-옥소프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

N-(3-(디메틸아미노)프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 디하이드로클로라이드

2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈아미드

2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드

2-플루오로-N-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

N-(3-아미노프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드 디하이드로클로라이드

2-클로로-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 디하이드로클로라이드

2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드

메틸 2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트

2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조산

2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

메틸 2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤조에이트

2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조산

2-클로로-N-에틸-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

메틸 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤조에이트

2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조산

2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드

2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드

2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드

2-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

메틸 2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트

2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산

2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-클로로-4-(3-((5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

4-(3-(벤조[d]티아졸-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-클로로 벤즈아미드

2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐)프로판-2-올

2-클로로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

(-)-2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

(+)-2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸) 벤즈아미드-6-((5-(4-카바모일-3-클로로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드

2-클로로-N-에틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드

6-((5-(3-클로로-4-(에틸카바모일)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드

및 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 48

다음으로부터 선택되는 화합물:

6-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린

6-((5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조 [4,5-b] 피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린

2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일) 에탄올

tert-부틸 4-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트

6-(1-(5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)에틸)퀴놀린

6-(1-(5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘

-3-일)에틸)퀴놀린

6-((5-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(1H-인돌-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(1H-인돌-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(2-클로로피리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(피리딘-3-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

(S)-6-((5-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

(S)-6-((5-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드

4-(2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)모르폴린 하이드로클로라이드

6-((5-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드

6-((5-(1,3-디메틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피리미딘-2-아민

tert-부틸 3-에틸-6-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트

4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)티오펜-2-카브알데히드

6-((5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)티오펜-2-일)메탄올

6-(2-(5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)프로판-2-일)퀴놀린

2-(4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올

6-((5-(3-에틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-(2-(5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)프로판-2-일)퀴놀린

6-((5-(4-메틸티오펜-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(5-메틸티오펜-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

4-(5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피리딘-2-일)모르폴린

6-((5-(6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

6-((5-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

1-(피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올

6-((5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

및 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 49

삭제

청구항 50

다음으로부터 선택되는 화합물:

6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린

및 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

세포를 제1항, 제3항, 제4항, 제6항 내지 제9항, 제22항 내지 제24항, 제26항 내지 제28항, 제31항 내지 제40항, 제43항, 제44항, 제47항, 제48항 및 제50항중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포 내에서 HGF/c-Met 키나제 신호전달 경로를 저해하는 세포외(*ex vivo*) 방법.

청구항 58

세포를 제1항, 제3항, 제4항, 제6항 내지 제9항, 제22항 내지 제24항, 제26항 내지 제28항, 제31항 내지 제40항, 제43항, 제44항, 제47항, 제48항 및 제50항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포의 증식성 활성을 저해하는 세포외(*ex vivo*) 방법.

청구항 59

치료적으로 효과적인 양의 제1항, 제3항, 제4항, 제6항 내지 제9항, 제22항 내지 제24항, 제26항 내지 제28항, 제31항 내지 제40항, 제43항, 제44항, 제47항, 제48항 및 제50항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 환자에서의 종양 성장을 저해하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 60

치료적으로 효과적인 양의 제1항, 제3항, 제4항, 제6항 내지 제9항, 제22항 내지 제24항, 제26항 내지 제28항, 제31항 내지 제40항, 제43항, 제44항, 제47항, 제48항 및 제50항 중 어느 한 항의 화합물을 환자에서의 종양 전이를 저해하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

치료적으로 효과적인 양의 제1항, 제3항, 제4항, 제6항 내지 제9항, 제22항 내지 제24항, 제26항 내지 제28항, 제31항 내지 제40항, 제43항, 제44항, 제47항, 제48항 및 제50항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 환자에서의 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 암은 암종, 근골격 육종, 연조직 육종, 또는 조혈 악성 종양인 약제학적 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 암은 방광의 암종, 유방의 암종, 대장의 암종, 신장의 암종, 간의 암종, 폐의 암종, 소세포 폐암, 식도암, 담낭암, 난소암, 췌장암, 위암, 자궁경부암, 갑상선암, 전립선암, 피부암, 편평상피세포 암종; 담관암종 암, 간엽 기원의 종양, 섬유육종, 횡문근육종; 중추 및 말초 신경계의 종양, 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종, 신경초종; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 피부건조증, 각화극세포종, 갑상선 난포암 및 카포시 육종, 활막육종, 횡문근육종, MFH/섬유육종, 평활근육종, 다발성 골수종, 림프종, 교아종, 성상세포종, 흑색종, 중피종, 율름즈종양, 림프양 계통의 조혈 종양, 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨성 림프종, 비-호지킨성 림프종, 모발 세포 림프종 및 버키트 림프종; 골수 계통의 조혈 종양, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 또는 전골수구성 백혈병인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본출원은 2010년 5월 17일자 인도 가특허출원 제1377/CHE/2010호에 대해 우선권의 이익을 주장하고, 이는 참고로서 본명세서에 포함된다.
- [0002] 본 발명은 특히 단백질 키나제 조절제로서의 식 I의 화합물, 이를 제조하는 방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이를 사용한 키나제 매개된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0003] 최근 다양한 질환과 연관된 효소 및 생-분자의 구조 및 기능의 발견 및 이해에 엄청난 연구가 바쳐졌다. 광범위한 연구의 주제인 효소의 하나의 그러한 중요한 부류는 단백질 키나제이다.
- [0004] 일반적으로, 단백질 키나제는 보존된 구조 및 촉매적 기능을 가지는 구조적으로 관련된 포스포릴 트랜스퍼라제의 세트를 나타낸다. 이들 효소는 화학적으로 포스페이트 기 (인산화)를 부가함에 의해 단백질을 변형한다. 인산화는 ATP로부터 포스페이트 기의 제거 및 유리 히드록실 기를 가지는 아미노 산 가령 세린, 트레오닌 또는 타이로신에 이를 공유적으로 부착시킴을 수반한다. 인산화는 효소 활성 변경, 세포 국소화 또는 다른 단백질과의 결합에 의해 표적 단백질 (기질)의 기능성 변화를 통상 유도한다. 최대 30%의 모든 단백질은 키나제 활성화에 의해 변형될 수 있다.
- [0005] 이 부류의 단백질은 이들이 작용하는 기질에 따라 가령 타이로신 키나제, 세린/트레오닌 키나제, 히스티딘 키나제 등의 하위 세트로 분류된다. 이들 단백질은 또한 국소화에 기초하여 수용체 타이로신 키나제 (RTKs) 또는 비-수용체 타이로신 키나제로 분류될 수 있다.
- [0006] 수용체 타이로신 키나제 (RTKs)는 세포외 부분, 막관통 도메인, 및 세포내 부분을 가지지만, 비-수용체 타이로신 키나제는 완전히 세포내이다. 수용체 타이로신 키나제 매개된 신호 전달은 전형적으로 특정의 성장 인자 (리간드)와의 세포외 상호작용, 이후의 수용체 이량체화, 상기 내인성 단백질 타이로신 키나제 활성화의 자극, 및 아

미노 산 잔기의 인산화에 의해 개시된다. 그 다음의 형태 변화는 세포질 신호전달 분자의 스펙트럼을 가지는 복합체의 형성을 유도하고 무수한 반응 가령 세포 분할, 분화, 대사 효과, 및 세포의 마이크로환경 변화를 촉진한다.

- [0007] 현재, 적어도 스무 (20)개의 구별되는 RTK 서브패밀리가 확인되었다. 상기 RTKs의 하나의 서브패밀리는 Met 서브패밀리 (c-Met, Ron 및 Sea)로 명명되어 있다. 단백질 키나제의 상세한 논의는 Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994, Blume- Jensen, P. et al., Nature 2001, 411(6835):355-365 및 Manning, G. et al., Science. 2002, 298(5600): 1912- 1934를 참조하라.
- [0008] 키나제는 이들이 관련된 경로 또는 질환에 기초하여서도 또한 분류되었다 (방문: www.reactionbiology.com/pages/kinase.htm). c-Met은 발암에 관련된다고 확인되었다.
- [0009] 단백질 키나제는 단백질 (또는 기질)의 인산화를 통해 그의 생리학적 기능을 발휘하고 이에 의해 다양한 생물학적 문맥에서 기질의 세포 활성을 조절한다. 단백질 키나제는 넓고 다양한 생물학적 공정 가령 세포 성장, 생존 및 분화, 장기 형성 및 형태형성, 신생혈관형성, 조직 수복 및 재생을 제어한다고 공지되어 있다. 또한 정상적 조직/장기에서의 그의 기능 이외에, 많은 단백질 키나제가 또한 암을 포함하는 사람 질환의 호스트에서 특수한 역할을 한다. 단백질 키나제 (또한 발암 단백질 키나제라고 지칭됨)의 하위 세트는, 실존된 때, 종양 형성 및 성장을 유발하고 종양 유지 및 진행에 기여할 수 있다 (Blume- Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365). 현재까지, 발암 단백질 키나제는 치료적 개입 및 약물 개발을 위한 단백질 표적의 가장 크고 가장 매력적인 그룹 중의 하나를 나타낸다.
- [0010] 수용체 및 비-수용체 단백질 키나제는 모두 세포 생리학 및 신호전달에 대한 그의 영향으로 인해 소분자 약물 발견에 대한 매력적인 표적으로 확인되었다. 따라서 단백질 키나제 활성의 실조는 암과 연관된 비조절된 세포 성장을 포함하는 변형된 세포 반응을 유도한다. 또한 종양학적 적응증 이외에, 변형된 키나제 신호전달은 수많은 다른 병리학적 질환에서 암시된다. 이들 질환은 면역학적 장애, 심혈관 질환, 염증성 질환, 및 퇴행성 질환을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0011] 상당한 다수의 타이로신 키나제 (둘 다 수용체 및 비수용체)는 암과 연관되어 있다 (Madhusudan S, Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin. Biochem. 2004, 37(7):618-35 참조.). 임상 연구는 타이로신 키나제의 과발현 또는 실조가 또한 예후적 가치도 있을 수 있다고 시사한다. 예를 들면, 유방, 대장결장, 두경부 및 폐암에서 RTKs의 HER 패밀리의 구성원이 암시되었다. c-Kit 타이로신 키나제의 돌연변이화는 위장관 간질 종양 (GIST)에서의 생존율 감소와 연관되어 있다. 급성 골수성 백혈병에서, Flt-3 돌연변이화는 더 짧은 질환 없는 생존을 예측한다. 종양 혈관형성에 중요한 VEGFR 발현은 폐암에서의 더 낮은 생존율과 연관되어 있다. Tie-1 키나제 발현은 반대로 위암에서의 생존과 관련되어 있다. BCR-AbI 발현은 만성 골수성 백혈병에서의 반응의 중요한 예측자인 반면, Src 타이로신 키나제 발현은 대장결장암의 단계와 관련되어 있다.
- [0012] 종양 성장 및 생존에 필요한 두 개의 핵심적 세포 과정인, 세포 증식 및 혈관형성의 조절 (특히 저해)은 작은-분자 약물의 개발에 대해 매력적인 표적이다 (Matter A. Drug Disc Technol 2001, 6, 1005-1024). 항- 혈관형성 요법은 고체 종양 및 허혈성 관상동맥 질환, 당뇨병성 신증, 건선 및 류마티스성 관절염을 포함하는 실존된 혈관형성과 연관되어 있는 다른 질환에 대한 치료를 위한 잠재적으로 중요한 접근법을 나타낸다. 유사하게, 세포 항증식성 약제는 종양의 성장을 지연 또는 저해하기 위해 바람직하다.
- [0013] 암에서 암시된 일부 키나제는 c-Met, RON (recepteur d'origine nantais) 수용체, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체, 상피 성장 인자 수용체 키나제 (EGF-R 키나제), Eph 수용체, c-Kit, 및 Flt-3이다.
- [0014] 하나의 또는 다중 키나제에 대해 선택적으로 작용하는 다수의 소분자 키나제 조절제는 임상에서 사용되어오고 있다. 이들은 게피티니브 (AstraZeneca), EGFR 키나제 저해제; 만성 골수 백혈병 (CML) 및 위장관 간질 암의 치료를 위한 허가된 글리벡 (Novartis), 이중 c-Kit 및 AbI 키나제 저해제; PDGF-R, VEGF-R, RET, 키트(CD117), CSF-1R 및 flt-3를 표적화하는 다중 키나제 저해제인 다사티니브 (BMS), 이중 BCR/ABL 및 Src 패밀리 타이로신 키나제 저해제, 및 수니티니브 (Pfizer)을 포함한다.
- [0015] 상기 키나제, c-Met는 헤테로이량체 수용체 타이로신 키나제 (RTKs)의 서브패밀리의 원형 구성원이고, Met, Ron 및 Sea를 포함한다 (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925; Christensen, J. G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26 참조). c-Met의 발현은 상피, 내피 및 간엽 세포를 포함하는 넓고 다양한 세포 유형에서 발생하고, 여기서 상기 수용체의 활성화는 세포 이동, 침윤, 증식 및 "침윤성 세포 성장"과 연관되어 있는 다른 생물학적 활성을 유도한다. 그와 같이, c-Met 수용체 활성화를 통해 신호 전달은

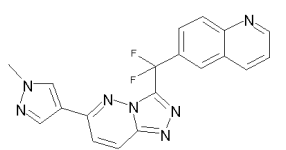
종양 세포의 많은 특성에 대해 책임이 있다.

- [0016] c-Met에 대한 유일한 고 친화성 내인성 리간드는 산란 인자 (SF)로서도 또한 공지된 간세포 성장 인자 (HGF)이다. c-Met에 대한 HGF의 결합은 자동인산화를 통한 상기 수용체의 활성화를 유도하여, 수용체 의존성 신호전달의 증가를 유발하고, 이는 세포 성장 및 침윤을 촉진한다. c-Met 및 HGF 모두 다양한 장기에서 넓게 발현되지만, 그의 발현은 정상적으로 상피 및 간엽 기원의 세포에 제한된다. 항-HGF 항체 또는 HGF 길항제는 인 비보 종양 전이를 저해한다고 입증되었다 (참조: Maulik et al Cytokine & Growth Factor Reviews 2002, 13, 41-59). 정상적 조직 및 사람 악성 종양 가령 암에서의 c-Met (또는 c-Met 신호전달 경로)의 생물학적 기능은 제대로 문서화되었다 (Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26; Corso, S. et al., Trends in Mol. Med. 2005, 11 (6):284-292).
- [0017] 종양 성장 진행은 종양 내로의 신생 혈관의 모집, 그리고 악성 세포의 침윤, 부착 및 증식을 수반한다. c-Met 과발현은 유방, 대장, 신장, 폐, 편평상피세포 골수 백혈병, 혈관종, 흑색종, 성상세포종, 및 교아종을 포함하는 넓고 다양한 종양 유형에 대해 입증되었다. 부가적으로 유전적 및 산발성 신장 유두종 및 편평상피세포 암종에서 c-Met의 키나제 도메인 내 돌연변이화의 활성화가 확인되었다. Maulik et al Cytokine & growth Factor reviews 2002, 13, 41-59; Longati et al Curr Drug Targets 2001, 2, 41-55; Funakoshi et al Clinica Chimica Acta 2003 1-23 참조. 따라서 c-Met의 조절은 핵심적 발암 과정을 표적화하고 따라서 세포 증식, 생존 및 전이를 제한하기 위한 매력적인 기회를 제공한다.
- [0018] 실조된 c-Met 경로는 종양 형성, 성장, 유지 및 진행과 연결되어 있다 (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003, 4(12):915-925; Boccaccio, C. et al., Nat. Rev. Cancer 2006, 6(8):637-645; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26). HGF 및/또는 c-Met는 대부분의 사람 암의 상당한 부분에서 과발현되어 있고, 종종 나쁜 임상적 결과 가려 더욱 공격적인 질환, 질환 진행, 종양 전이 및 짧은 환자 생존과 연관되어 있다. 또한, 고 수준의 HGF/c-Met 단백질을 가지는 환자는 화학요법 및 방사요법에 대해 더욱 내성이다. 또한 비정상 HGF/c-Met 발현에 대해, 상기 c-Met 수용체는 유전적 돌연변이화 및 유전자 증식을 통해 암 환자에서 또한 활성화될 수 있다 (생식 및 신체 둘 다). 비록 유전자 증식 및 돌연변이화는 환자에서 보고된 가장 공통적인 유전적 변형이지만, 상기 수용체는 또한 결실, 절단, 및 유전자 재배치, 그리고 비정상 수용체 가공 및 결합 음성 조절 메커니즘에 의해 활성화될 수 있다.
- [0019] c-Met이 암시된 다양한 암은 암종 (예를 들면, 방광, 유방, 자궁경부, 담관암종, 대장결장, 식도, 위장, 두경부, 신장, 간, 폐, 비인두, 난소, 췌장, 전립선, 갑상선); 근골격 육종 (예를 들면, 골육종, 활막육종, 횡문근육종); 연조직 육종 (예를 들면, MFH/섬유육종, 평활근육종, 카포시 육종); 조혈 악성 종양 (예를 들면, 다발성 골수종, 림프종, 성인 T 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수 백혈병); 및 다른 종양 (예를 들면, 교아종, 성상세포종, 흑색종, 중피종 및 윌름즈종양을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다 (www.vai.org/met/; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26). c-Met 저해제는 예방적 및 보조적 요법 세팅에서 또한 유용할 수 있다. 또한, 특정의 암 (예를 들면, 유두 신장 세포 암종, 및 어떤 위장 및 폐암)은 c-Met 돌연변이화/유전적 변형에 의해 추진되고 성장 및 생존에 대해 c-Met에 의존한다고 생각되기 때문에 c-Met 저해제로 치료될 수 있다. 이들 암은 치료에 민감할 것으로 예상된다.
- [0020] 활성화된 c-Met은 종양 형성 및 진행에 기여하고 따라서 효과적인 암 개입을 위한 잠재성 표적이 될 수 있다는 개념은 수많은 전임상 연구에 의해 더욱 확인되었다 (Birchmeier, C. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(12):915-925; Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26; Corso, S. et al., Trends in Mol. Med. 2005, 11(6):284- 292). 예를 들면, 연구는 tpr-met 융합 유전자, c-Met의 과발현, 및 활성화된 c-Met 돌연변이화가 다양한 모델 세포주의 발암 전환을 유발하고 마우스에서 종양 형성 및 전이를 유발하였다는 것을 입증하였다. 반대로, 인 비트로 및 인 비보에서 특이적으로 HGF/c-Met 신호전달을 손상 및/또는 봉쇄시키는 약제를 사용하여 상당한 항-종양 및 항-전이 활성이 입증되었다. 그러한 약제는 항-HGF 및 항-c-Met 항체, HGF 펩티드 길항제, 유인(decoy) c-Met 수용체, c-Met 펩티드 길항제, 우세한 음성 c-Met 돌연변이화, c-Met 특성의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 리보자임, 및 선택적 소분자 c-Met 키나제 저해제를 포함한다 (Christensen, J.G. et al., Cancer Lett. 2005, 225(1): 1-26). 또한 암에서의 그의 확립된 역할에 대해, 아테롬성 동맥 경화증, 폐 섬유증, 신장 섬유증 및 재생, 간 질환, 알레르기성 장애, 염증성 및 자가면역 장애, 뇌혈관 질환, 심혈관 질환, 및 장기 이식과 연관되어 있는 병태에서, 비정상 HGF/c-Met 신호전달이 또한 암시된다. Ma, H. et al., Atherosclerosis. 2002, 164(1):79-87; Crestani, B. et al., Lab. Invest. 2002, 82(8): 1015-1022; Sequera-Flores, A.A. et al., Rev. Gastroenterol. Mex. 2004, 69(4)243-250; Morishita, R. et al., Curr. Gene Ther. 2004, 4(2)199-206; Morishita, R. et al., Endocr. J. 2002, 49(3)273-284; Liu, Y.,

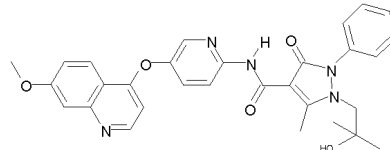
Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002, 11 (1):23-30; Matsumoto, K. et al., Kidney Int. 2001, 59(6):2023-2038; Balkovetz, D.F. et al., Int. Rev. Cytol. 1999, 186:225-250; Miyazawa, T. et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998, 18(4):345-348; Koch, A.E. et al., Arthritis Rheum. 1996, 39(9):1566-1575; Futamatsu, H. et al., Circ. Res. 2005, 96(8):823-830; Eguchi, S. et al., Clin. Transplant. 1999, 13(6):536-544 참조.

[0021] 따라서 c-Met는 주로 그의 상위 국소화로 인해 임상적 관점에서 매력적인 표적인데, 상위 국소화는 조기 검출 및 제한적 전이 및 대부분의 암의 유형에서의 성장 및 전이에서의 암시를 돕는다. 이들 관찰은 c-Met 키나제 저해제가 c-Met에 의해 추진된 종양에 대해 효과적인 치료법이고, 또한 파종성 마이크로전이가 더욱 진행하는 것을 예방한다는 것을 시사한다.

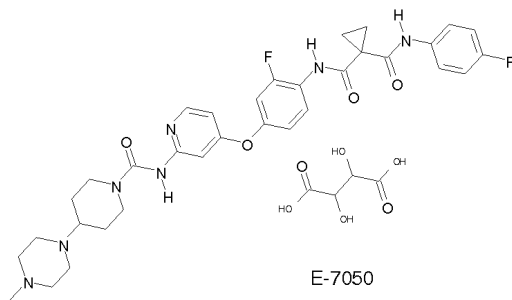
[0022] c-Met 조절 활성을 나타내고 비정상 c-Met 활성화와 관련된 장애에 대해 개선 효과를 가지는 신규한 화합물의 패밀리가 발견되었는데, 가령 Johnson & Johnson의 JNJ-38877605, Amgen's AMG-458, Eisai's E-7050 및 Pfizer의 PF-04217903이다. 그러나, 현재까지, 이들 중 어떤 것도 임상 연구에서 사용되지 않았다.



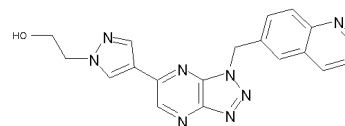
JNJ-38877605



AMG-458



E-7050



PF-04217903

[0023]

[0024] 가장 최근 Dussault et. al., Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2009, 9(2), 221-229은 c-Met에 밀접하게 관련된 수용체 타이로신 키나제 즉, RON (recepteur d'origine nantaie)에 대한 부가적 지식을 제공하였다. c-MET 및 RON 수용체 모두 활성화에 의해 세포 이동, 침윤, 증식 및 생존을 유도할 수 있다. 또한, 둘 다 인 비트로 및 인 비보에서 발암 활성을 가지고 사람 암에서 종종 실조된다.

[0025] c-Met은 이제 항-암 치료에 대해 널리 허용되는 표적이지만, 암에서의 RON의 역할에 대해서는 덜 공지되어 있다. 그의 공통적인 속성에도 불구하고, c-Met 및 RON는 암 세포에서 상이한 매카니즘에 의해 활성화된다. 상기 두 개의 RTKs 사이의 상당한 상동성으로 인해, c-Met의 어떤 소분자 키나제 저해제는 RON에 대해 저해 활성을 가져서 두 수용체 모두가 암 진행과 관련될 수 있다고 시사한다. 상기 리뷰 (Dussault et al., *supra*)는 사람 암에 있어서의 Met 및 RON 둘 다의 실조의 관련성 및 인 비트로 및 동물 모델에서 이들 표적의 활성을 봉쇄할 수 있는 소분자 키나제 저해제를 확인함에 있어서 행해진 진행을 논의한다. 상기 리뷰에서 논의된 화합물 중 하나인 AMG-458는 c-Met 및 RON을 각각 4 및 9 nM의 IC₅₀으로 저해하였다.

[0026] 전세계적으로 다양한 연구 그룹 가령 Amgen, Arquel, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Exelixis, Eisai, Incyte, MethyGene, Pfizer, SGX Pharma, SmithKline Beecham, Schering, Vertex, Xcovery, Novartis 및 기타 그룹이 단일, 이중 또는 다중 키나제 표적을 표적화하는 작업을 해오고 있다.

[0027] 이들 출원인 중 일부에 속하는 특허 문헌은 다음 특허 및/또는 특허 출원을 포함한다: US 7,446,199; US 7,470,693; US 7,459,562; US 7,439,246; US 7,432,373; US 7,348,325; US 7,173,031; US 7,314,885; US 7,169,800; US 20100105656; US20090012076; US20080312232; US20080161305; US20070244116; US20070225307; US20070054928; US20070179130; US20070254868; US20070191369; US20060173055; US20060135537; US20050148574; US20050137201; US20050101650; WO2009002806; WO2008088881; WO2008051805; WO2008102870; WO2008078085; WO2008060866; WO200854702; WO2008036272; WO2007111904; WO2007064797; WO2006052913

;W02006021881; W02006021886; W02006021884; W02006108059; W02006014325; W02006052913; W0200507891; W02005030140; W02005040345; W02005028475; W02005016920.

[0028] 최근의 PCT 특허 출원 즉, 모두 셰링(Schering corporation)에 양도된 W02009058728, W02009058729, W02009058730 및 W02009058739는 단백질 키나제 저해제로서 및 더욱 상세하게는 Aurora, MEK1 및/또는 CDK2 키나제를 저해하는 티아졸 카르복사미드 화합물의 시리즈를 개시한다.

[0029] 단백질 키나제 분자에 대한 추가의 리뷰 및 문헌은 다음에 의해 주어진다: Isabelle Dussault *et.al.*, (참조; Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2009, 9, 221-229), Ted L. Underiner *et.al.*, (참조; Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 7-27) 및 Stephen Claridge *et.al* (참조; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008) 2793-2798). 이들 모든 특허 및/또는 특허 출원 및 문헌 개시물은 그 전체가 모든 목적을 위해 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0030] 키나제의 영역 및 특히 c-met, RON, EGFR 또는 KDR 경로가 사람 질환에서 행하는 역할에 대해 상당한 진전이 행해졌음에도 불구하고, 수반된 표적의 복잡성, 키나제의 단백질 구조, 다양한 키나제 저해제에 대한 특이성 문제, 소분자 저해제로부터의 부작용 및 기대되는 소정의 임상적 이익의 면에서 문제가 남아 있다. 따라서, 키나제-매개된 사건과 연관되어 있는 질환 및 장애의 치료를 위한 키나제, 특히 c-Met, RON, EGFR 또는 KDR의 전달을 조절 및/또는 조절하기 위해 하나의, 두 개의 또는 다중 키나제 저해제에 대해 특이성을 가지는 소분자 화합물에 대해 충족되지 않은 심각한 필요성이 여전히 남아 있다.

[0031] c-Met 경로는 암을 포함하는 상기 기술된 사람 질환에서 중요한 역할을 수행한다. 비정상 HGF/c-Met 신호전달을 특징으로 하는 이들 사람 장애를 치료하기 위해 현재 이용가능한 어떠한 c-Met 저해제 또는 길항제도 없다. 따라서, c-Met 및 다른 키나제를 저해하는 화합물에 대한 충족되지 않은 의학적 필요성이 명백히 있다. 본 명세서에서 제공된 화합물, 조성물, 및 억제학적 방법은 이러한 필요성을 충족시키는 것을 돕는다.

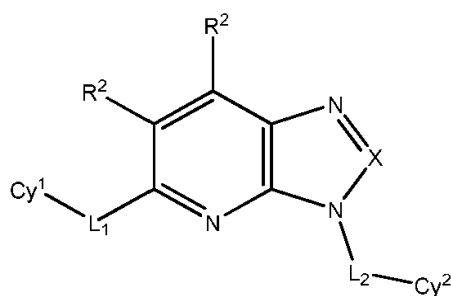
발명의 내용

해결하려는 과제

[0032] 발명의 요약

[0033] 본 발명은 단백질 키나제 조절제 및 특히 c-Met의 저해제로서 유용한 화합물에 관한 것이다.

[0034] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 식 I을 가지고:



(I)

[0035]

[0036] 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 억제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서

[0037] X는 CR¹ 또는 N;

[0038] Cy¹ 및 Cy²는 동일하거나 상이할 수 있고 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 기, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0039] L₁는 부재하거나 또는 -O-, -S(=O)_q-, -NR^a-, -(CR^aR^b)_n-, -C(=Y)-, -C(=Y)-C(=Y)-, -CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-, -CR^aR^b-

$Y-CR^aR^b-$, $-C(=Y)-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$, $-S(=O)_q-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-NR^aR^b-$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0040]

L_2 는 $-O-$, $-S(=O)_q-$, $-NR^a-$, $-(CR^aR^b)_n-$, $-C(=Y)-$, $-C(=Y)-C(=Y)-$, $-CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-$, $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$, $-C(=Y)-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$, $-S(=O)_q-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-NR^aR^b-$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0041]

R^1 및 R^2 의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 니트로, 히드록시, 시아노, 할로젠, $-OR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=Y)-R^a$, $-CR^aR^b-C(=Y)-R^a$, $-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$, $-C(=Y)-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$, $-S(=O)_q-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$, $-NR^aR^b-NR^aR^b-$, 치환된 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알킬알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0042]

R^a 및 R^b 의 각각의 출현은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 니트로, 히드록시, 시아노, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알킬알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알케닐로부터 독립적으로 선택되고, 또는 두 개의 R^a 및/또는 R^b 치환기가 직접 공통인 원자에 결합할 때, 이들은 결합하여 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-10 원 링을 형성할 수 있고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR^c 또는 S로부터 선택되고;

[0043]

R^c 의 각각의 출현은 수소, 니트로, 히드록시, 시아노, 할로젠, 치환된 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알킬알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0044]

Y 의 각각의 출현은 O, S, 및 NR^a 로부터 독립적으로 선택되고;

[0045]

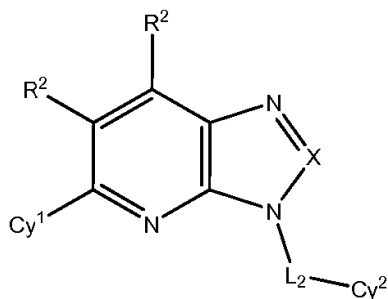
n 의 각각의 출현은 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고; 및

[0046]

q 의 각각의 출현은 독립적으로 0, 1 또는 2를 나타낸다.

[0047]

또다른 구체예는 식 (IA)의 화합물:



(IA)

[0048]

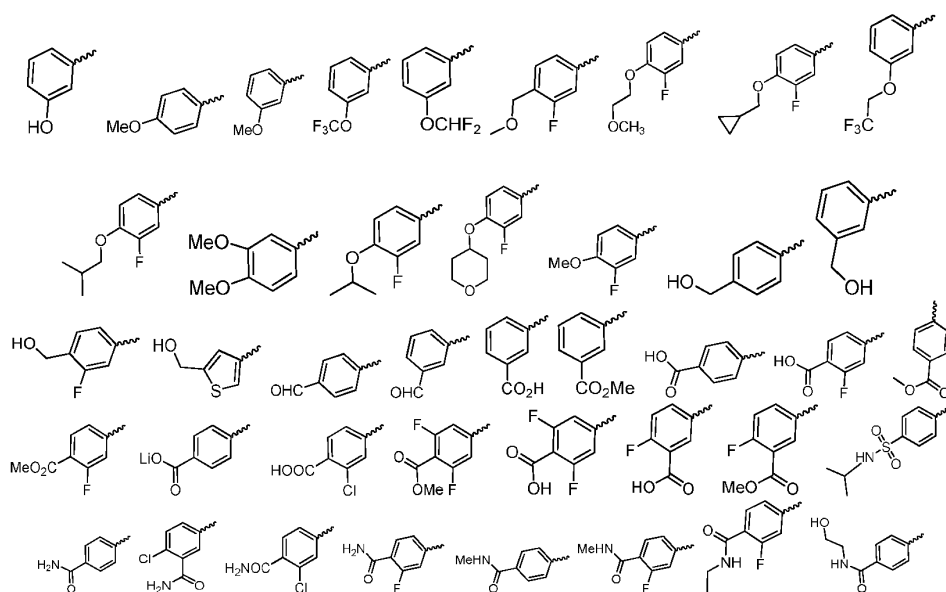
[0049]

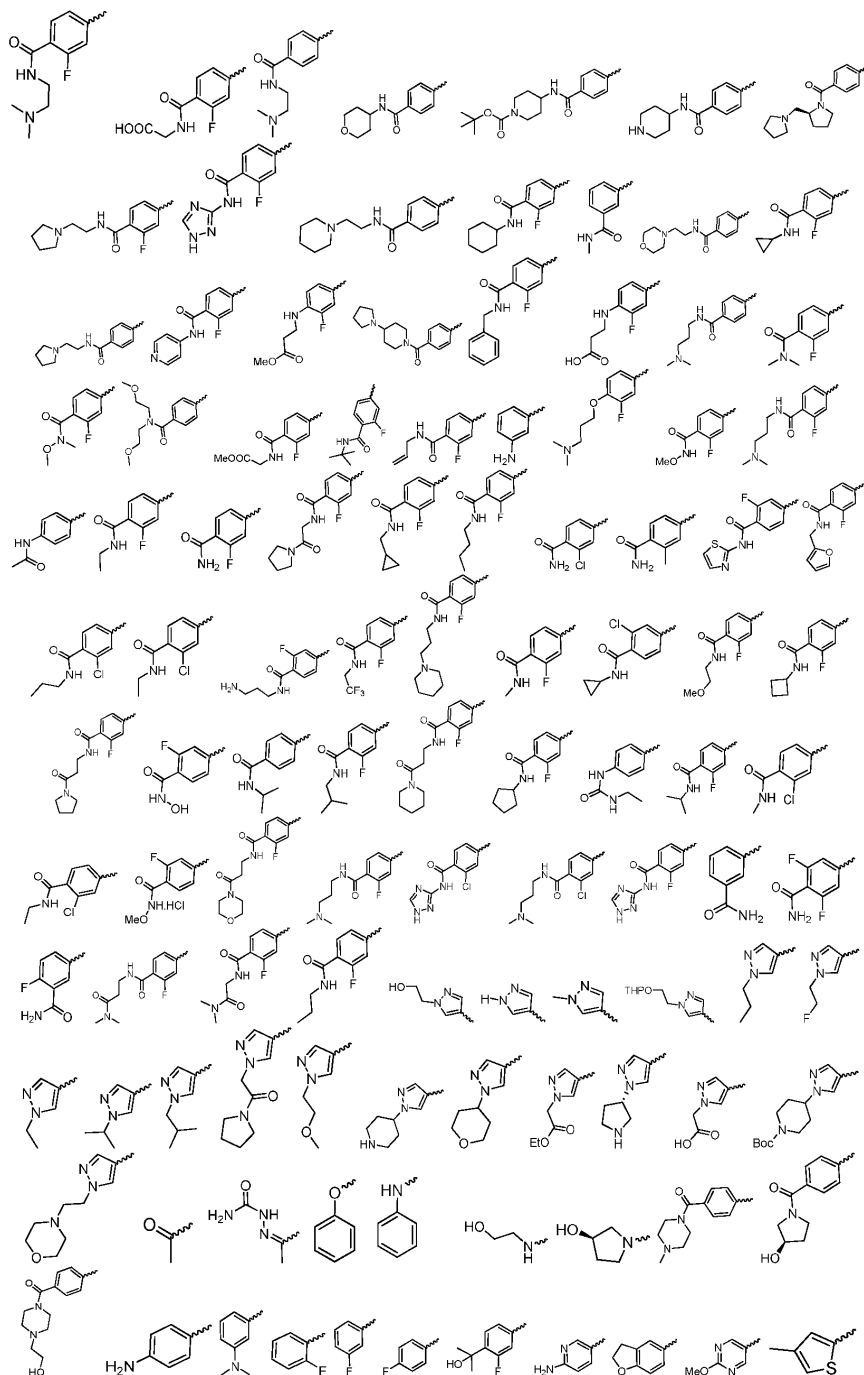
또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서

[0050] R^2 의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 니트로, 히드록시, 시아노, 할로젠, $-OR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)-R^a$, 또는 $-C(=O)-R^a$ 이고, 여기서 R^2 기 내 R^a 및 R^b 는 독립적으로 수소, 히드록시, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이고;

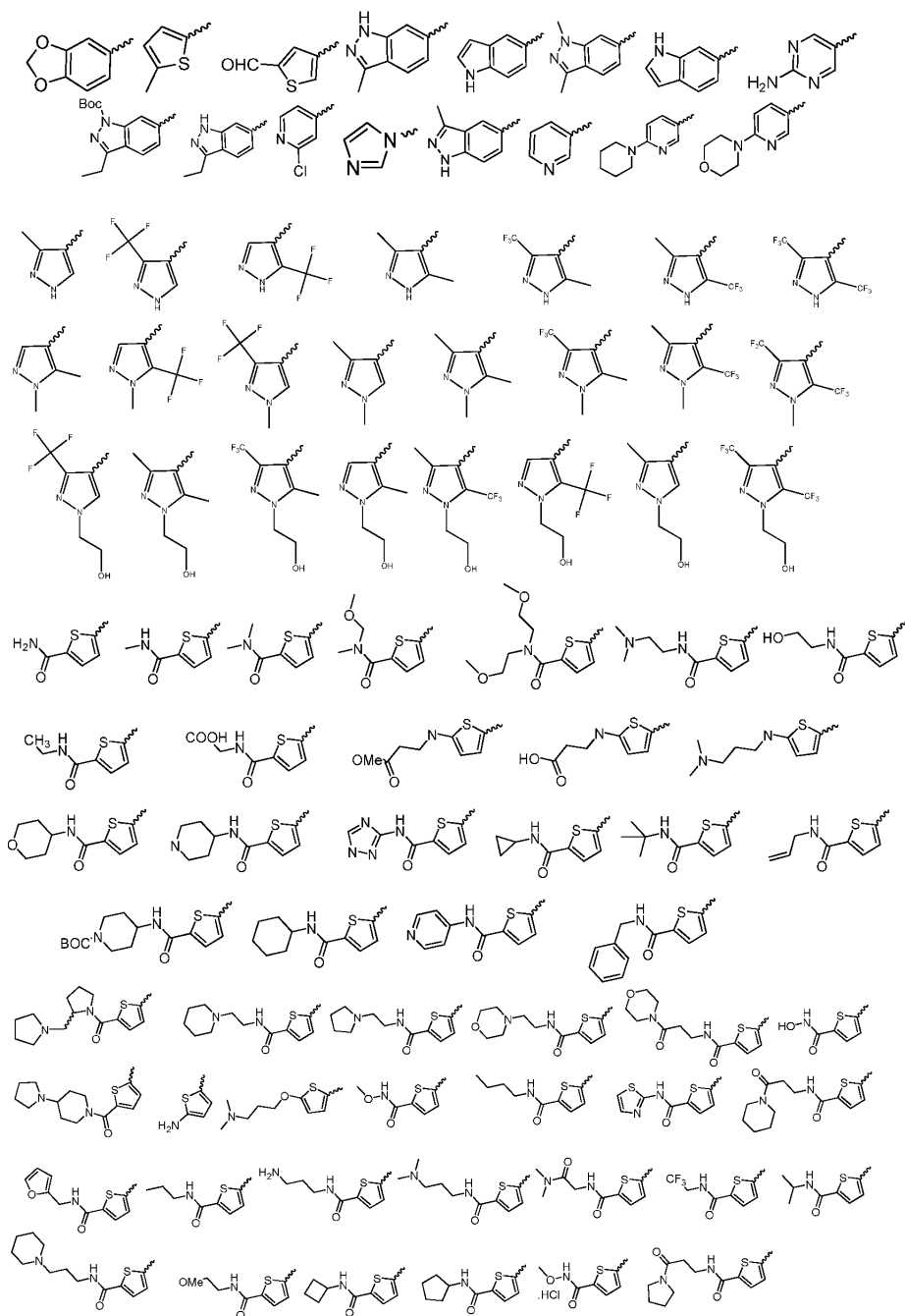
[0051] 및 모든 다른 변수는 식 (I)의 화합물에 대해 상기한 바와 동일하다.

[0052] 더욱 바람직한 것은 식 (I)의 화합물 및 (IA)이고 여기서 Cy¹는 다음으로부터 선택된다: (아래의 구조 내 구불 구불한 선 (~~~~)은 상기 화합물의 나머지에 대한 상기 구조의 부착점을 나타낸다.)

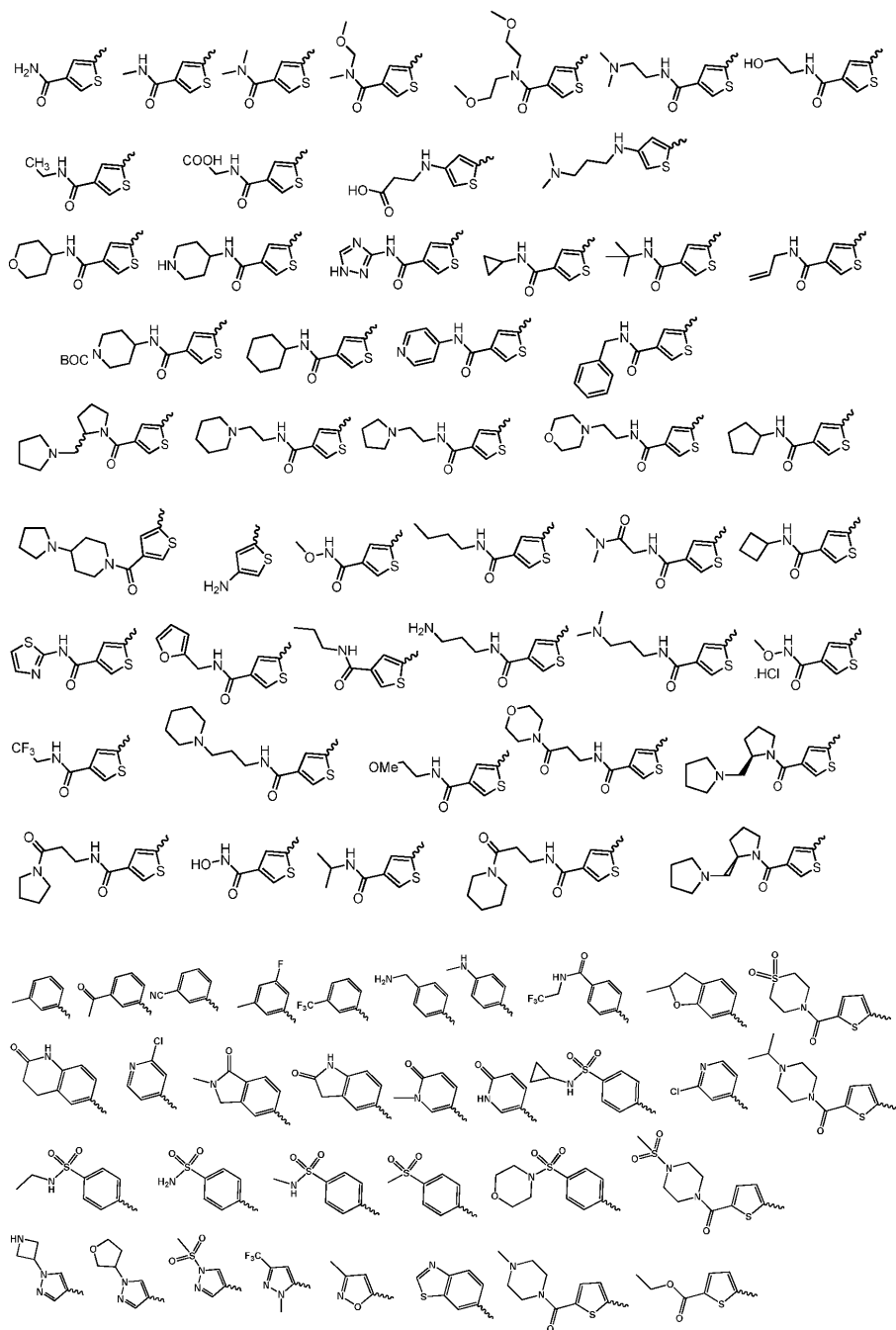




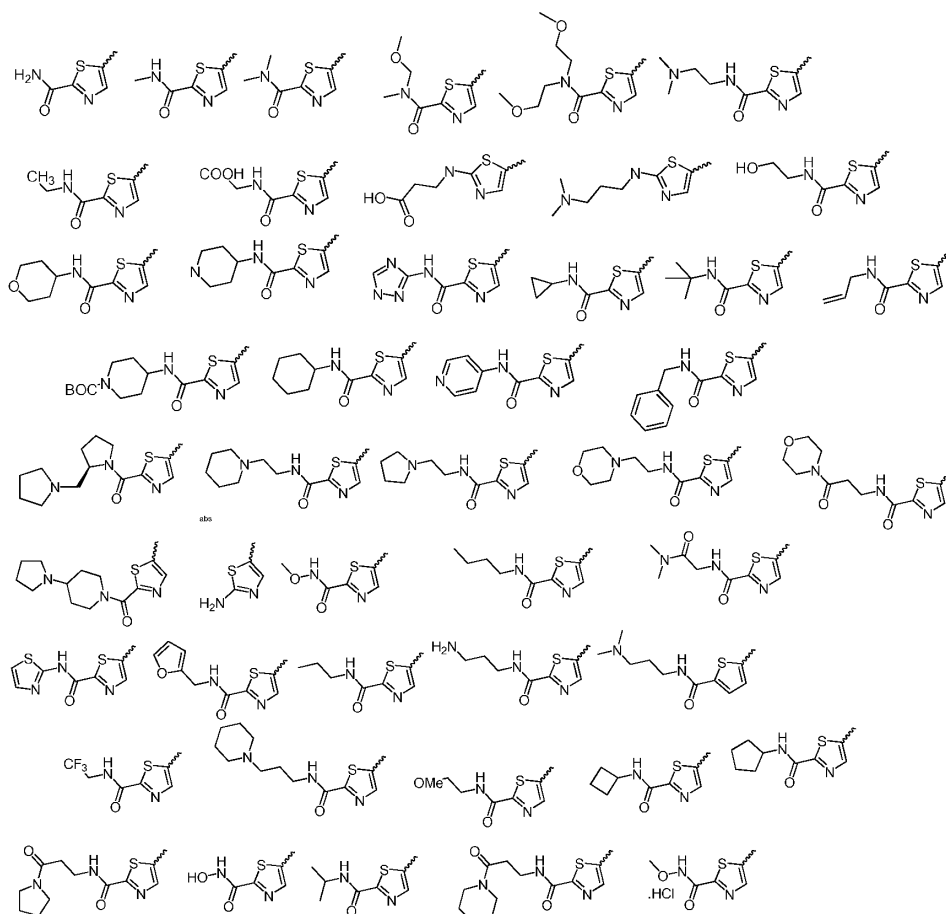
[0054]



[0055]



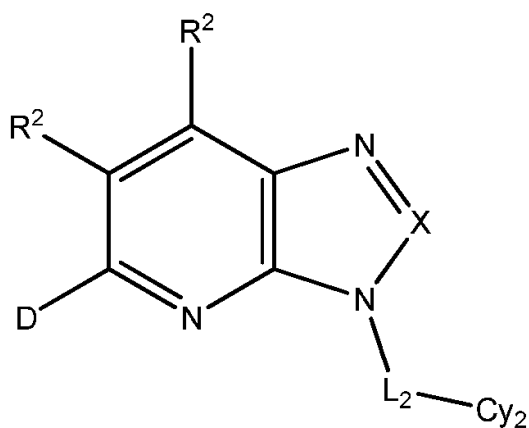
[0056]



[0057]

[0058]

여전히 또다른 구체예는 식 (IA-I)의 화합물:



(IA-1)

[0059]

[0060]

또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서

[0061]

D는 치환된 또는 비치환된 모노시클릭 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴이고;

[0062]

R^2 의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 니트로, 히드록시, 시아노, 할로젠, $-OR^a$, $-S(=O)_q-R^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)-R^a$, $-C(=O)-R^a$ 이고, 여기서 기 R^2 내 R^a 및 R^b 의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 히드록시, 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-6} 알킬이고;

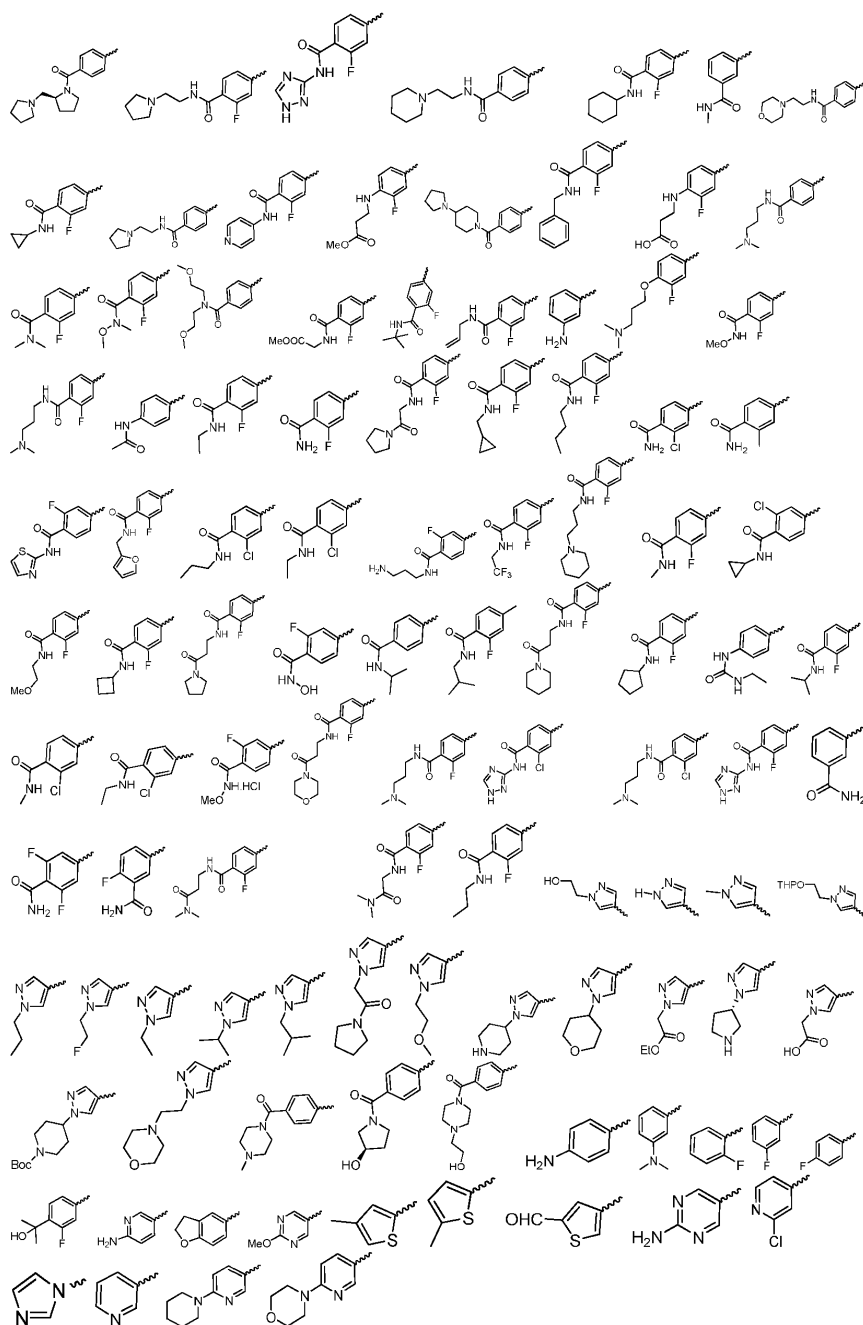
[0063] 및 모든 다른 변수는 본 명세서에서 상기한 바와 동일하다.

[0064] 더욱 바람직한 것은 식 (IA-1)의 화합물이고 여기서 L_2 는 $-CR^aR^b-$ 이다.

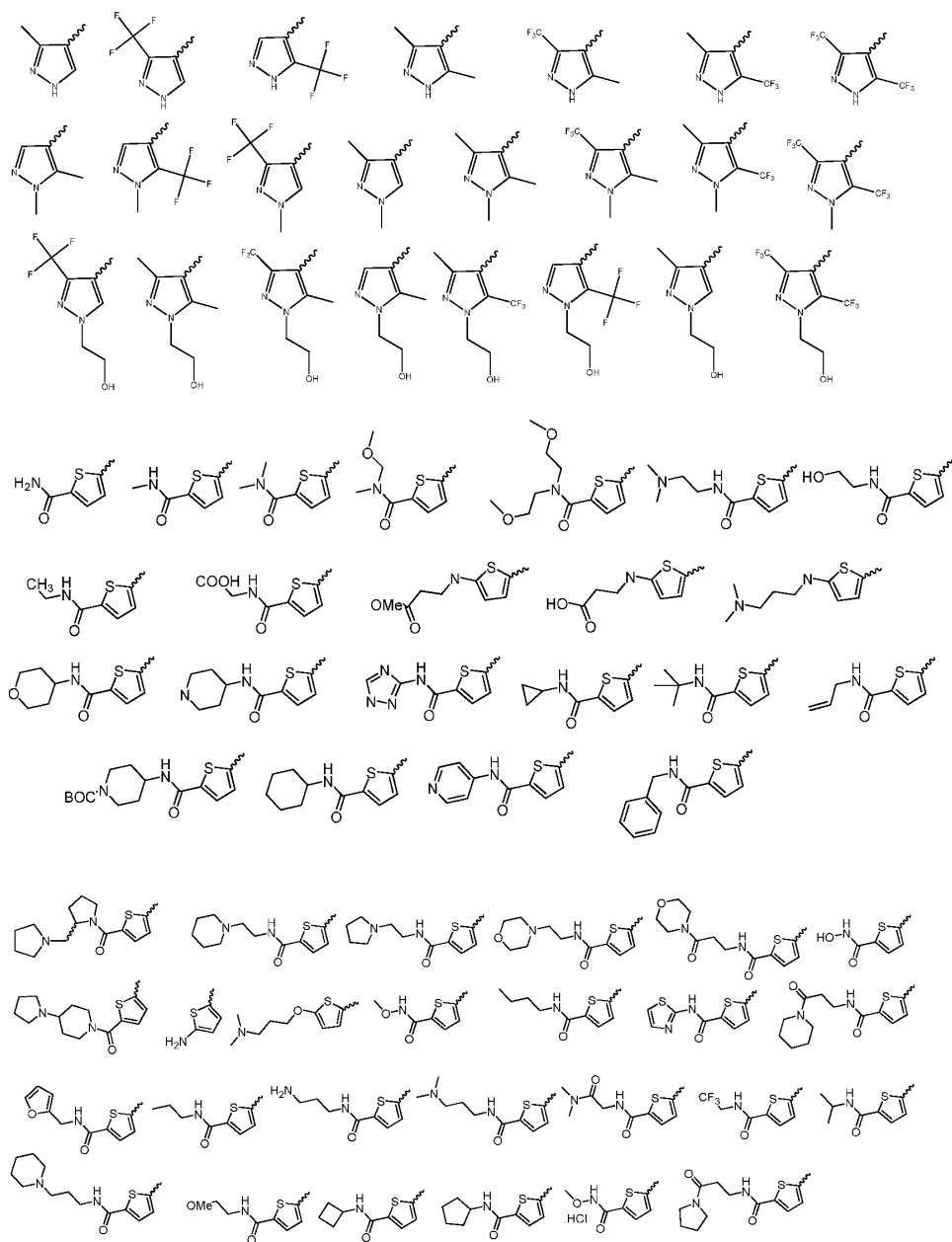
[0065] 더욱 바람직한 것은 식 (IA-1)의 화합물이고 여기서 D는 할로젠, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, $-COR^x$, $-CONR^xR^y$, $-S(O)_qNR^xR^y$ 또는 $-NR^xR^y$ 로부터 선택된 1 내지 5 개의 치환기로 치환되고;

[0066] 여기서 R^x 및 R^y 의 각각의 출현은 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, $-COOR^z$, $-C(O)R^z$, $-C(S)R^z$, $-C(O)NR^zR^z$, $-C(O)ONR^zR^z$, $-NR^zR^z$, $-NR^zCONR^zR^z$, $-N(R^z)SOR^z$, $-N(R^z)SO_2R^z$, $-(=N-N(R^z)R^z)$, $-NR^zC(O)OR^z$, $-NR^zC(O)R^z$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^zC(S)NR^zR^z$, $-SONR^zR^z$, $-SO_2NR^zR^z$, $-OR^z$, $-OR^zC(O)NR^zR^z$, $-OR^zC(O)OR^z$, $-OC(O)R^z$, $-OC(O)NR^zR^z$, $-R^zNR^zC(O)R^z$, $-R^zOR^z$, $-R^zC(O)OR^z$, $-R^zC(O)NR^zR^z$, $-R^zC(O)R^z$, $-R^zOC(O)R^z$, $-SR^z$, $-SOR^z$, $-SO_2R^z$, 및 $-ONO_2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R_x 및 R_y 의 어느 두 개는 결합하여 다음을 형성할 수 있고 (i) 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-14 원 링, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR^z 또는 S로부터 선택됨, 또는 (ii) 옥소 (=O), 티오 (=S) 또는 이미노 ($=NR^z$), 여기서 R^z 의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 및 $-ONO_2$ 이고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R^z 의 어느 두 개는 결합하여 다음을 형성할 수 있고 (i) 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-14 원 링, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR' (여기서 R' 는 H 또는 알킬) 또는 S로부터 선택됨, 또는 (ii) 옥소 (=O), 티오 (=S) 또는 이미노 ($=NR^z$); 및

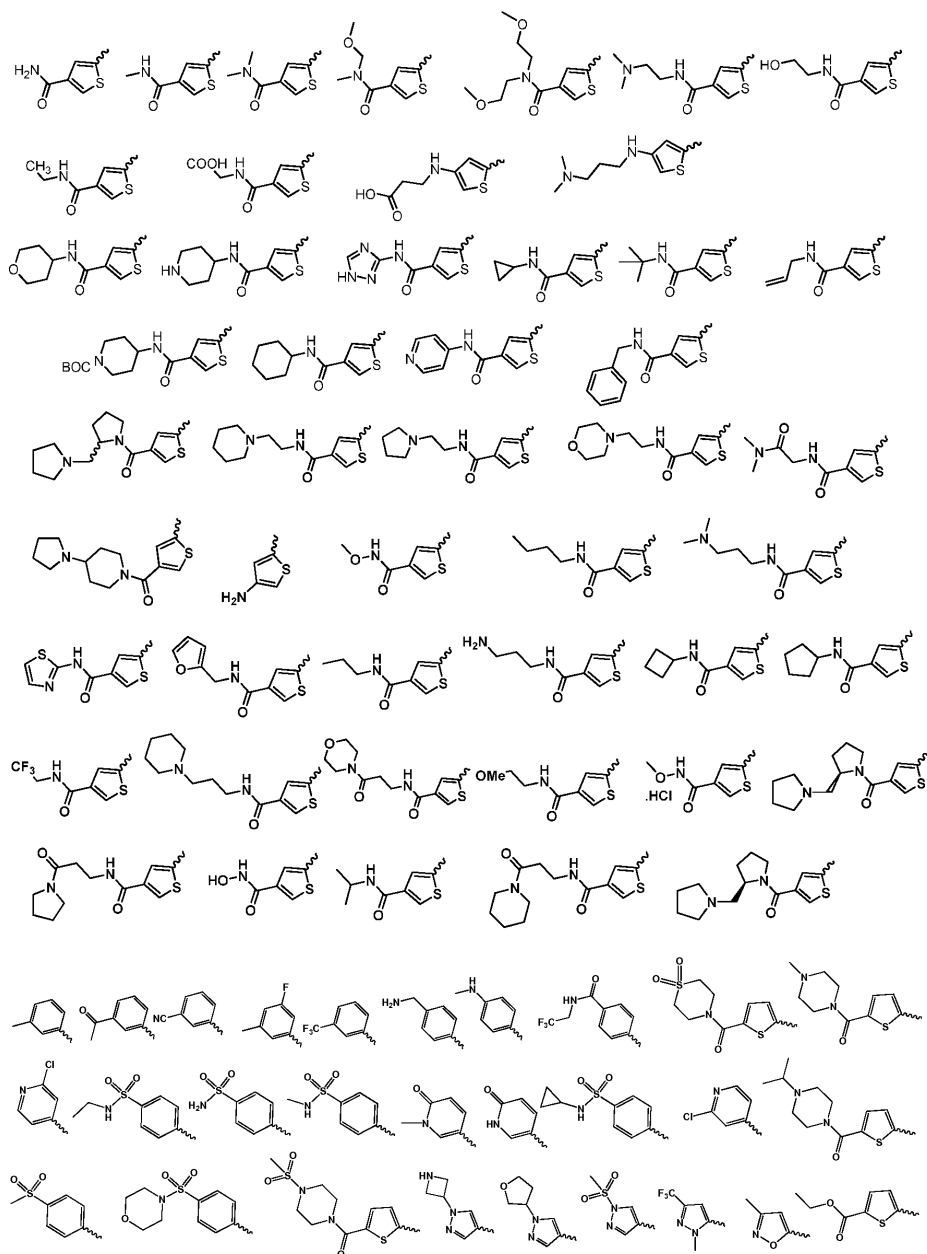
[0067] 기 D 내 q는 0, 1 또는 2이다.



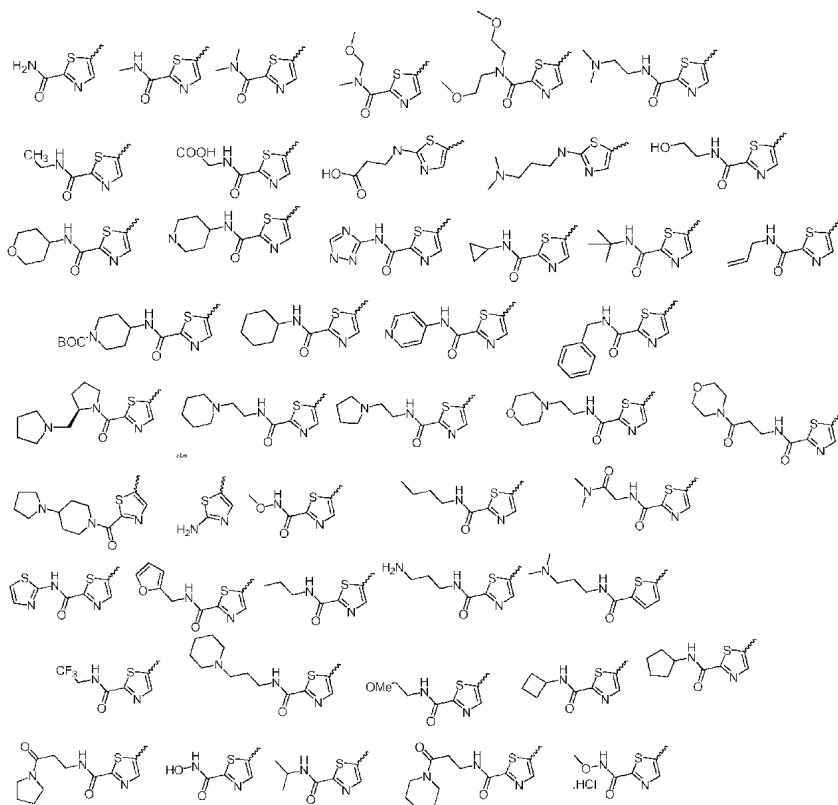
[0070]



[0071]



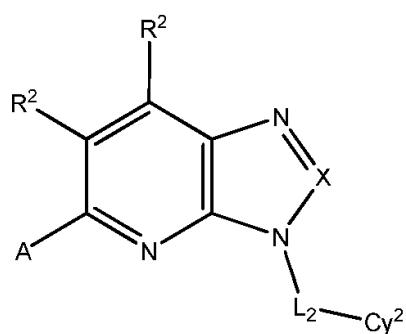
[0072]



[0073]

[0074]

여전히 또다른 구체예는 식 (II)의 화합물:



(II)

[0075]

[0076]

또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서

[0077]

A는 할로젠, $-OR^c$, $-S(=O)_q-R^c$, $-NR^cR^d$, $-(CR^cR^d)_n-R^c$, $-C(=Y)-R^c$, $-C(=Y)-C(=Y)-R^c$, $-CR^cR^d-C(=Y)-CR^cR^d-R^e$, $-CR^cR^d-Y-CR^cR^d-R^e$, $-C(=Y)-NR^cR^d$, $-NR^c-C(=Y)-NR^cR^d$, $-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^c-S(=O)_q-NR^cR^d$, $-NR^c-NR^cR^d$, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_{3-6} 시클로알케닐로부터 선택되고; 또는 두 개의 R^c 및 R^d 치환기가 직접 공통인 원자에 결합할 때, 이들은 결합하여 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-10 원 링을 형성할 수 있고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR^e 또는 S로부터 선택되고;

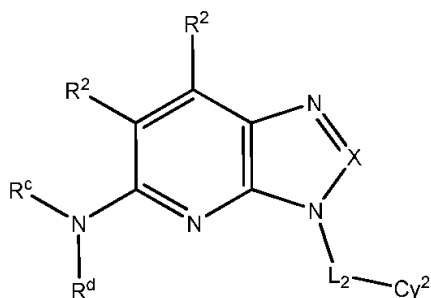
[0078]

R^c , R^d , 및 R^e 의 각각의 출현은 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 ($=O$), 티오 ($=S$), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된

알킬닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 링, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬 링, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 구아니딘, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)}\text{R}^x$, $-\text{C(S)}\text{R}^x$, $-\text{C(O)}\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)}\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$, $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N-N(R}^x\text{)R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C(O)R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, 및 $-\text{ONO}_2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 상기 기 내 R^x , R^y 및 R^z 의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 아미노, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알킬닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 링, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬 링, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬이고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R^x , R^y 및 R^z 의 어느 두 개는 결합하여 다음을 형성할 수 있고 (i) 옥소 (C=O), 티오 (C=S) 또는 이미노 ($\text{C=NR}'$) 기 (여기서 R' 는 H 또는 알킬) 또는 (ii) 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-10 원 링, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR' (여기서 R' 는 H 또는 알킬) 또는 S로부터 선택됨; 및

[0079] 모든 다른 변수는 식 (I)의 화합물에 대해 상기한 바와 동일하다.

[0080] 여전히 또다른 구체예는 식 (IIA)의 화합물:



(IIA)

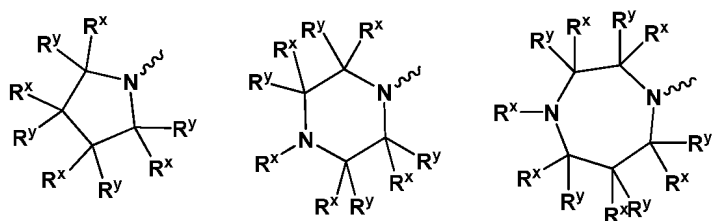
[0081]

[0082] 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서

[0083] R^c 및 R^d 는 이들이 부착된 질소와 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-10 원 링을 형성하고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR^c 또는 S로부터 선택되고; 및

[0084] 모든 다른 변수는 식 (II)의 화합물에 대해 상기한 바와 동일하다.

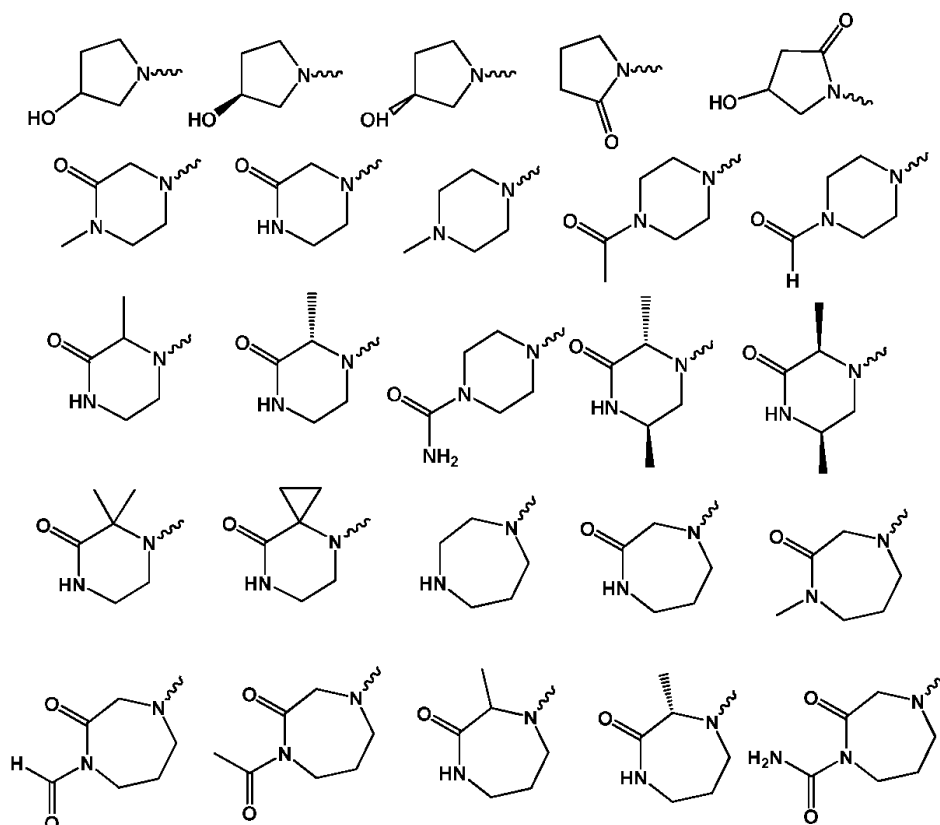
[0085] 더욱 바람직한 것은 식 (IIA)의 화합물이고 여기서 NR^cR^d 는 다음으로부터 선택되고



[0086]

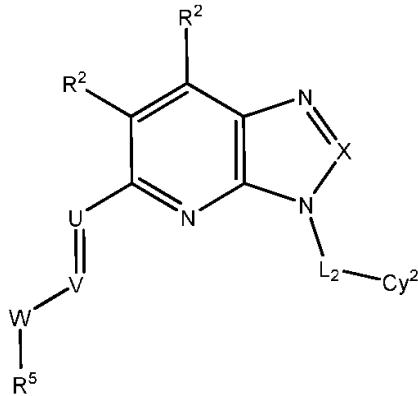
[0087] 여기서 R^x 및 R^y 의 각각의 출현은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 및 치환된 또는 비치환된 알콕시로부터 독립적으로 선택되고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 R^x 및 R^y 의 어느 두 개는 결합하여 옥소 ($C=O$), 티오 ($C=S$) 또는 이미노 ($C=NR'$) 기 (여기서 R' 는 H 또는 알킬)을 형성할 수 있고 또는, R^x 및 R^y 의 어느 두 개는 결합하여 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-6 원 링을 형성할 수 있고, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR' (여기서 R' 는 H 또는 알킬) 또는 S로부터 선택된다.

[0088] 더욱 바람직한 것은 식 (IIA)의 화합물이고 여기서 NR^cR^d 는 다음으로부터 선택된다



[0089]

[0090] 여전히 또다른 구체예는 식 (III)의 화합물:



(III)

[0091]

[0092] 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서

[0093] U 및 V는 각각 CR³ 또는 N로부터 독립적으로 선택되고;

[0094] W는 O, S, 또는 NR⁴로부터 선택되고;

[0095] R³의 각각의 출현은 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노 (CN), -ORᶜ, -S(=O)q-Rᶜ, -NRᶜRᵈ, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 C₃-6 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-6 시클로알킬알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C₃-6 시클로알케닐이고;

[0096] R⁴는 수소, 히드록시, 카르복실, 시아노, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 C₃-6 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C₃-6 시클로알킬알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C₃-6 시클로알케닐로부터 선택되고;

[0097] R⁵는 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 링, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 구아니딘, -COORˣ, -C(O)Rˣ, -C(S)Rˣ, -C(O)NRˣRʸ, -C(O)ONRˣRʸ, -NRˣRᶻ, -NRˣCONRˣRᶻ, -N(Rˣ)SORˣ, -N(Rˣ)SO₂Rʸ, -(=N-N(Rˣ)Rʸ), -NRˣC(O)ORʸ, -NRˣC(O)Rʸ-, -NRˣC(S)Rʸ, -NRˣC(S)NRˣRᶻ, -SONRˣRʸ-, -SO₂NRˣRʸ-, -ORˣ, -ORˣC(O)NRˣRᶻ, -ORˣC(O)ORʸ-, -OC(O)Rˣ, -OC(O)NRˣRʸ, -RˣNRˣC(O)Rᶻ, -RˣORʸ, -RˣC(O)ORʸ, -RˣC(O)NRˣRᶻ, -RˣC(O)Rˣ, -RˣOC(O)Rʸ, -SRˣ, -SORˣ, -SO₂Rˣ, 및 -ONO₂로부터 선택되고, 여기서 각각의 상기 기 내 Rˣ, Rʸ 및 Rᶻ는 수소, 치환된 또는 비치환된 아미노, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알키닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭 링, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬일 수 있고, 또는 직접 공통인 원자에 결합된 Rˣ, Rʸ 및 Rᶻ의 어느 두 개는 결합하여 옥소 (C=O), 티오 (C=S) 또는 이미노 (C=NR') 기 (여기서 R'는 H 또는 알킬) 또는 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-10 원 링을 형성할 수 있고, 이는 동일하거나 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR' (여기서 R'는 H 또는 알킬) 또는 S로부터 선택되고;

[0098] 또는 W는 NR⁴일 때, R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 질소와 함께 치환된 또는 비치환된, 포화 또는 불포화 3-10 원 링을 형성하고, 이는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NR^e 또는 S로부터 선택되고; 및

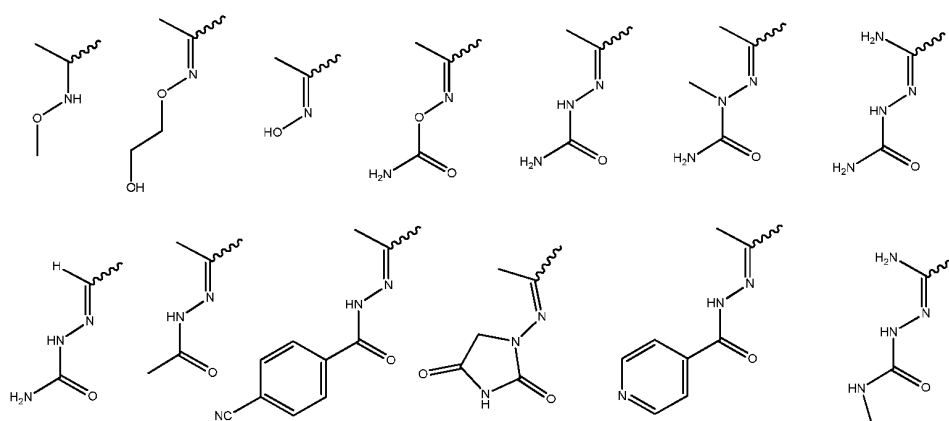
[0099] 모든 다른 변수는 식 (I)의 화합물에 대해 상기한 바와 동일하다.

[0100] 더욱 바람직한 것은 식 (III)의 화합물이고 여기서 U는 CR³이다.

[0101] 더욱 바람직한 것은 식 (III)의 화합물이고 여기서 V는 N이다.

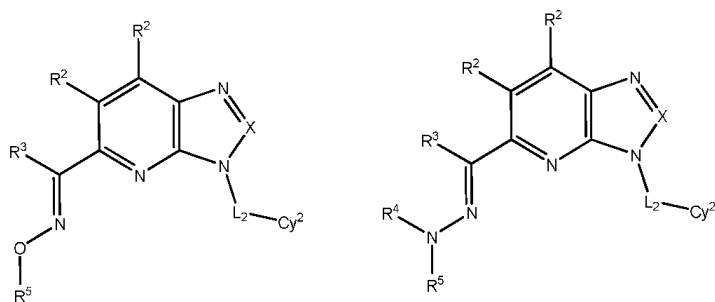
[0102] 더욱 바람직한 것은 식 (III)의 화합물이고 여기서 W는 O 또는 NR⁴이다.

[0103] 더욱 바람직한 것은 식 (III)의 화합물이고 여기서 -U=V-W-R⁵는 다음과 같다



[0104]

[0105] 여전히 또다른 구체예는 식 (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물:



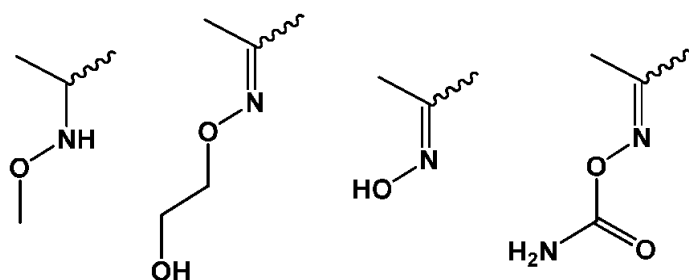
(IIIA)

(IIIB)

[0106]

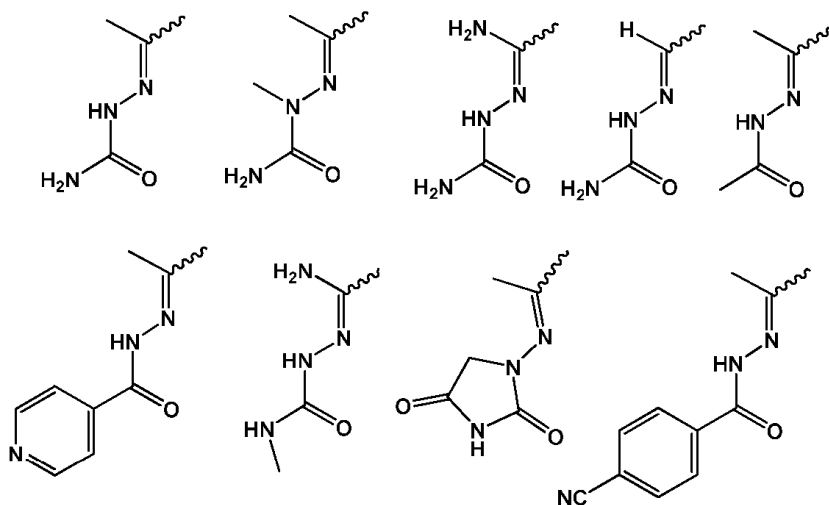
[0107] 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서 모든 변수는 식 (III)의 화합물에 대해 상기한 바와 동일하다.

[0108] 더욱 바람직한 것은 식 (IIIA)의 화합물이고 여기서 -CR³=N-O-R⁵는 다음으로부터 선택된다



[0109]

[0110] 더욱 바람직한 것은 식 (IIIA)의 화합물이고 여기서 $-CR^3=N-NR^4R^5$ 는 다음으로부터 선택된다.



[0111]

[0112] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 X는 CR^1 이다.

[0113] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 X는 N이다.

[0114] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 R^1 는 H이다.

[0115] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 각 각의 R^2 는 H이다;

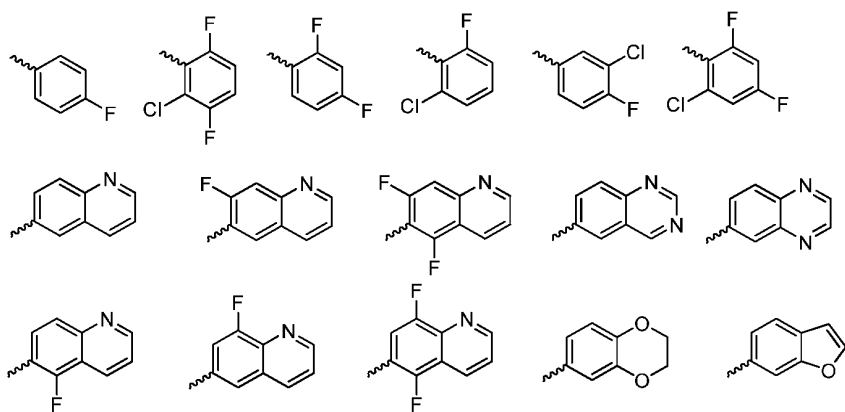
[0116] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 L_2 는 $-CR^aCR^b-$ 이다.

[0117] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 L_2 는 $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는 $-C(CH_3)_2-$ 이다.

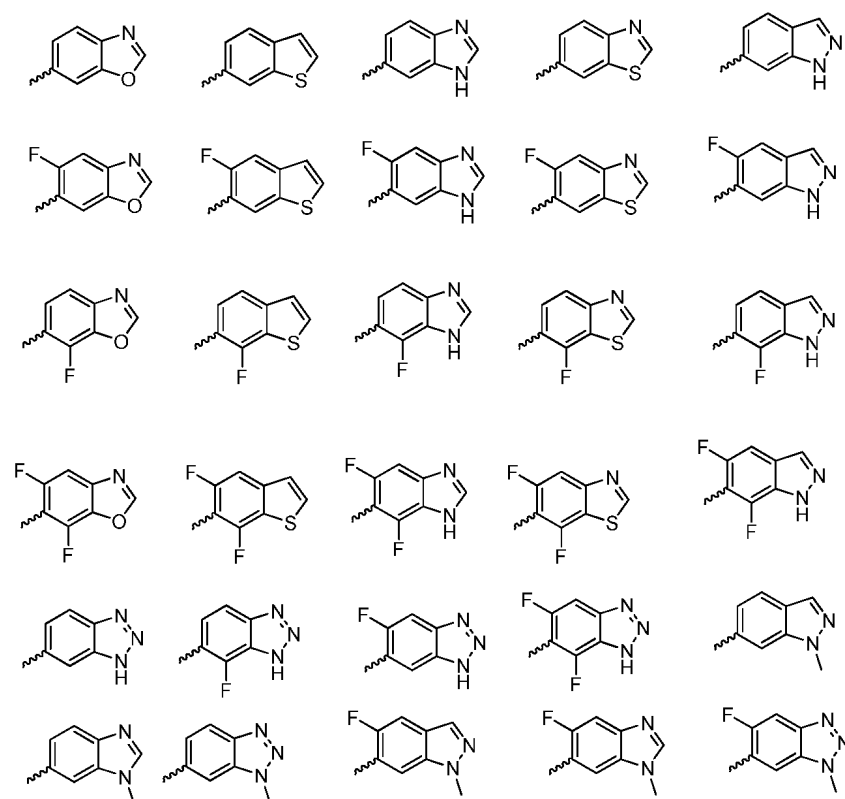
[0118] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 L_2 는 $-CH_2-$ 또는 $-CH(CH_3)-$ 이다.

[0119] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 Cy^2 는 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0120] 더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 Cy^2 는 다음으로부터 선택된다



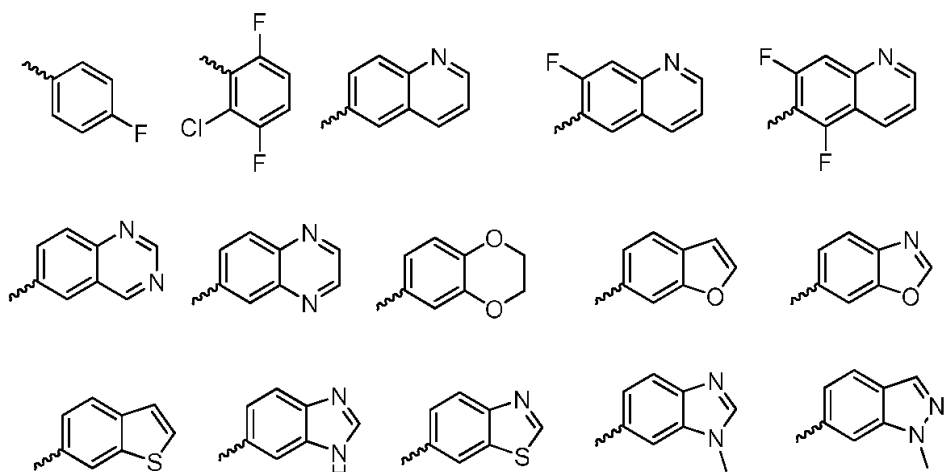
[0121]



[0122]

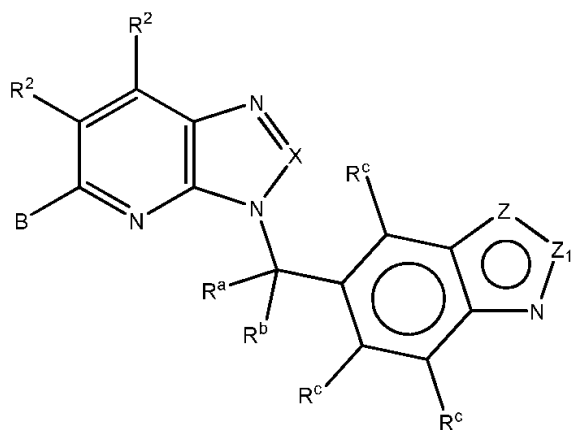
[0123]

더욱 바람직한 것은 식 (I), (IA), (IA-1), (II), (IIA), (III), (IIIA) 또는 (IIIB)의 화합물이고 여기서 Cy^2 는 다음으로부터 선택된다



[0124]

[0125] 여전히 또다른 구체예는 식 (IV)의 화합물:



(IV)

[0126]

[0127] 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서

[0128] B는 L_1-Cy_1 , Cy_1 , D, A, NR^cR^d 및 $-U=V-W-R^5$ (예를 들면, Cy^1 , D, NR^cR^d 또는 $-U=V-W-R^5$)로부터 선택되고;

[0129] 상기 두 개의 바이시클릭 기 사이에 위치한 R^a 및 R^b 는 수소, 할로젠, 및 치환된 또는 비치환된 (C_{1-6}) 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 또는 둘 다는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 포화 3 내지 6 원 시클릭 링을 형성하고 이는 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 O, NRe 및 S로부터 선택되고;

[0130] Z는 CR^c , S, O, NR^c , $R^c=CR^c$, $-N=CR^c-$, 및 $-R^c=N-$ 로부터 선택되고;

[0131] Z_1 는 N, NR^c 및 CR^c 로부터 선택되고;

[0132] R^c 는 부재하거나 또는 수소, 히드록시 및 할로젠으로부터 선택되고;

[0133] 및 모든 다른 변수는 본 명세서에서 상기한 바와 동일하다.

[0134] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 X는 N이다.

[0135] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 R^2 의 각각의 출현은 H이다.

[0136] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 각각의 R^a 및 R^b 는 수소이다.

[0137] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 R^a 메틸이고 R^b 는 수소이다.

[0138] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 R^a 는 플루오로이고 R^b 는 수소이다.

[0139] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 R^a 및 R^b 는 둘 다 플루오로이다.

[0140] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 R^a 및 R^b 는 둘 다 메틸이다.

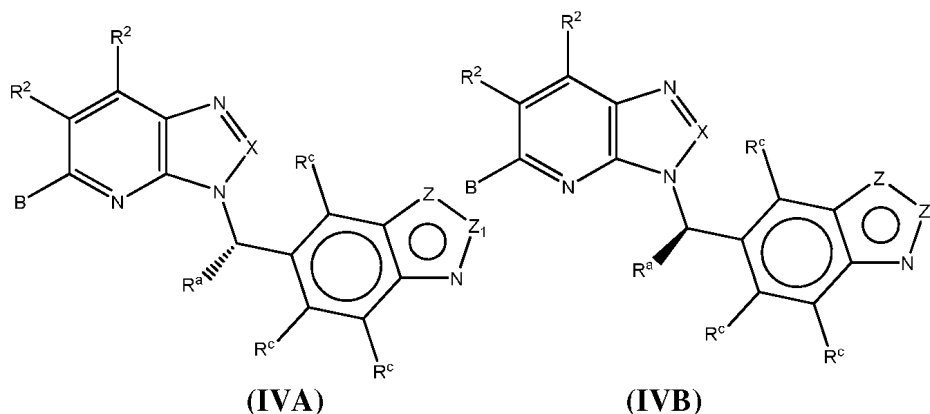
[0141] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 Z는 CR^c , N, S, O, $HC=CH-$, 또는 $-N=CH-$ 이다.

[0142] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 Z_1 는 CH 또는 N이다.

[0143] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 Z는 $-HC=CH-$, $-S-$ 또는 $-O-$ 이고 Z_1 는 CH이다.

- [0144] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 Z는 $-\text{HC}=\text{CH}-$ 이고 Z_1 는 CH이다.
- [0145] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 Z는 $-\text{S}-$ 이고 Z_1 는 CH이다.
- [0146] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 Z는 $-\text{O}-$ 이고 Z_1 는 CH이다.
- [0147] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 Z는 $-\text{CH}-$ 이고 Z_1 는 NH이다.
- [0148] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고, 여기서 R^c 의 각각의 출현은 수소 또는 플루오로이다.
- [0149] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 B는 $\text{L}_1\text{-Cy}^1$ 이고, 여기서 $\text{L}_1\text{-Cy}^1$ 는 상기 식 (I)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다.
- [0150] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 B는 Cy^1 이고, 여기서 Cy^1 는 상기 식 (IA)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다.
- [0151] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 D는 상기 식 (IA-1)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다.
- [0152] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 A는 상기 식 (II)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다.
- [0153] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 B는 NR^cR^d 이고, 여기서 NR^cR^d 는 상기 식 (IIA)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다.
- [0154] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 B는 $-\text{U}=\text{V}-\text{W}-\text{R}^5$ 이고, 여기서 $\text{U}=\text{V}-\text{W}-\text{R}^5$ 는 상기 식 (III)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다.
- [0155] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 $\text{U}=\text{V}-\text{W}-\text{R}^5$ 는 $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{O}-\text{R}^5$ 이고, 여기서 $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{O}-\text{R}^5$ 는 상기 식 (IIIA)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다.
- [0156] 더욱 바람직한 것은 식 (IV)의 화합물이고 여기서 $\text{U}=\text{V}-\text{W}-\text{R}^5$ 는 $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^4\text{R}^5$ 이고, 여기서 $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^4\text{R}^5$ 는 식 (IIIB)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다.
- [0157] 하나의 구체예에서, 상기 식 (IV)의 화합물에서, (a) 링 원자 Z 및 Z_1 을 함유하는 상기 바이시클릭 링은 퀴놀린, 벤조[d]티아졸-6-일, 또는 그의 N-옥사이드이고, 이는 임의로 하나의 또는 두 개의 할로젠 (예를 들면, F)으로 치환되고, (b) R^a , R^b , 및 각각의 R^c 는 수소이고, (c) 각각의 R^2 는 수소이고, (d) B는 치환된 페닐, 치환된 티오펜, $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{O}-\text{R}^5$ 또는 $-\text{CR}^3=\text{N}-\text{NR}^4\text{R}^5$ (여기서 R^3 , R^4 , 및 R^5 는 상기 식 (IIIA) 및 (IIIB)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다)이다. 예를 들면, B는 4-아미도페닐 (즉, $4-\text{NH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Ph}$) 또는 $4-(\text{R}'-\text{NHC}(\text{O}))-\text{페닐}$ (여기서 R' 는 (C_1-C_4) 알킬)일 수 있고, 여기서 상기 페닐 기는 임의로 할로젠 (예를 들면, F 또는 Cl) 및 불소화 메틸 (예를 들면, $-\text{CF}_3$)로부터 선택된 한 개, 두 개, 또는 세 개의 치환기로 더욱 치환될 수 있다. 또다른 구체예에서, B는 히드록시메틸로 치환된 티오펜이거나 또는 B는 (C_1-C_6) 알킬 또는 히드록시 (C_1-C_6) 알킬로 임의로 치환된 피라졸릴 기이다.

[0158] 여전히 또다른 구체예는 식 (IVA) 또는 (IVB)의 화합물:



[0159]

[0160] 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 염 (예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 염), 프로드럭 (예를 들면, 에스테르), 또는 N-옥사이드이고, 여기서

[0161] R^a는 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된 (C₁₋₆) 알킬 (예를 들면, 메틸)이고;

[0162] 및 모든 다른 변수는 본 명세서에서 상기한 바와 동일하다.

[0163] 하나의 구체예에서, 상기 식 (IVA)의 화합물 내 링 원자 Z 및 Z¹을 함유하는 상기 바이시클릭 링은 퀴놀린 또는 그의 N-옥사이드이고, 이는 임의로 하나의 또는 두 개의 할로겐 (예를 들면, F)으로 치환된다.

[0164] 하나의 구체예에서, 상기 식 (IVB)의 화합물 내 링 원자 Z 및 Z¹을 함유하는 상기 바이시클릭 링은 퀴놀린 또는 그의 N-옥사이드이고, 이는 임의로 하나의 또는 두 개의 할로겐 (예를 들면, F)으로 치환된다.

[0165] 하나의 구체예에서, 상기 식 (IVA)의 화합물 내 링 원자 Z 및 Z¹을 함유하는 상기 바이시클릭 링은 벤조[d]티아졸-6-일 또는 그의 N-옥사이드이고, 이는 임의로 하나의 또는 두 개의 할로겐 (예를 들면, F)으로 치환된다.

[0166] 하나의 구체예에서, 상기 식 (IVB)의 화합물 내 링 원자 Z 및 Z¹을 함유하는 상기 바이시클릭 링은 벤조[d]티아졸-6-일 또는 그의 N-옥사이드이고, 이는 임의로 하나의 또는 두 개의 할로겐 (예를 들면, F)으로 치환된다.

[0167] 바람직한 구체예에서, 화합물 (IVA) 또는 (IVB) 내 B는 치환된 페닐, 치환된 티오펜일, -CR³=N-O-R⁵ 또는 -CR³=N-NR⁴R⁵ (여기서 R³, R⁴, 및 R⁵는 상기 식 (IIIA) 및 (IIIB)의 화합물에 대해 상기한 바와 같다)이다. 예를 들면, B는 4-아미도페닐 (즉, 4-NH₂C(O)-페닐) 또는 4-(R'-NHC(O))-페닐 (여기서 R'는 (C₁₋₄) 알킬)일 수 있고, 여기서 상기 페닐 기는 임의로 할로겐 (예를 들면, F 또는 Cl) 및 불소화 메틸 (예를 들면, -CF₃)로부터 선택된 한 개, 두 개, 또는 세 개의 치환기로 더욱 치환될 수 있다. 또다른 구체예에서, B는 히드록시메틸로 치환된 티오펜일이거나 또는 B는 (C₁₋₆) 알킬 또는 히드록시 (C₁₋₆) 알킬로 임의로 치환된 피라졸릴 기이다.

[0168] 바람직한 구체예에서, 각각의 R²는 수소이다.

[0169] 본 발명의 대표적인 화합물은 아래에 특정된 것 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명은 이에 제한되는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0170] 1. 6-((5-(4-메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[0171] 2. 6-((5-(3-메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[0172] 3. 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈알데히드

[0173] 4. (3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올

[0174] 5. 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈알데히드

- [0175] 6. (4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올
- [0176] 7. 메틸 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트
- [0177] 8. 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산
- [0178] 9. N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0179] 10. 4-(3-(4-플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈알데히드
- [0180] 11. (4-(3-(4-플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올
- [0181] 12. 메틸 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트
- [0182] 13. 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산
- [0183] 14. 2-플루오로-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0184] 15. 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0185] 16. (2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐) 메탄올
- [0186] 17. 메틸 4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-플루오로 벤조에이트
- [0187] 18. 4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-플루오로 벤조산
- [0188] 19. 4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-플루오로-N-메틸 벤즈아미드
- [0189] 20. N-(2-히드록시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0190] 21. 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0191] 22. 리튬 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트
- [0192] 23. 6-((5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0193] 24. 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페놀
- [0194] 25. 6-((5-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린
- [0195] 26. (4-메틸피페라진-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메타논
- [0196] 27. N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0197] 28. 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일) 벤즈아미드
- [0198] 29. tert-부틸 4-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미도)피페리딘-1-카복실레이트
- [0199] 30. N-(피페리딘-4-일)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0200] 31. N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0201] 32. (S)-(2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로 [4,5-b] 피리딘-5-일)페닐)메타논 하이드로클로라이드
- [0202] 33. (4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)페닐)메타논
- [0203] 34. (R)-(3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)페닐)메타논 하이드로클로라이드

[0204]	35.	N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
[0205]	36.	N-(2-모르폴리노에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
[0206]	37.	N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
[0207]	38.	(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)페닐)메타논
[0208]	39.	N-(3-(디메틸아미노)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
[0209]	40.	N,N-비스(2-메톡시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
[0210]	41.	(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐)메탄올 하이드로클로라이드
[0211]	42.	6-((5-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린
[0212]	43.	N-에틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
[0213]	44.	2-플루오로-N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
[0214]	45.	N-시클로헥실-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
[0215]	46.	N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
[0216]	47.	2-플루오로-N-(피리딘-4-일)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
[0217]	48.	N-벤질-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
[0218]	49.	2-플루오로-N,N-디메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
[0219]	50.	메틸 2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미도)아세테이트.
[0220]	51.	2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미도)아세트산
[0221]	52.	2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈아미드
[0222]	53.	메틸 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트
[0223]	54.	3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산
[0224]	55.	N-메틸-3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
[0225]	56.	6-((5-(3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
[0226]	57.	메틸 3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐 아미노)프로파노에이트
[0227]	58.	3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐아미노)프로판산
[0228]	59.	2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
[0229]	60.	N-tert-부틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미

드

- [0230] 61. N-알릴-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0231] 62. 2-플루오로-N-메톡시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0232] 63. N-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐) 아세트아미드
- [0233] 64. 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아닐린
- [0234] 65. 6-((5-(3,4-디메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0235] 66. 6-((5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린
- [0236] 67. 6-((5-(4-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0237] 68. 6-((5-(2-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0238] 69. N-(3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐) 아세트아미드
- [0239] 70. 6-((5-(3-(2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린
- [0240] 71. 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아닐린
- [0241] 72. N-(3-(디메틸아미노)프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0242] 73. N-에틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0243] 74. 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0244] 75. 6-((5-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린
- [0245] 76. N-(3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로 [4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0246] 77. N-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로 [4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0247] 78. 2-플루오로-N-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0248] 79. 6-((5-(4-(시클로프로필메톡시)-3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸) 퀴놀린
- [0249] 80. 6-((5-(3-플루오로-4-이소부톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린
- [0250] 81. 3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페녹시)-N,N-디메틸프로판-1-아민
- [0251] 82. 메틸 2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트
- [0252] 83. 2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조산
- [0253] 84. 2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0254] 85. 6-((5-(3-플루오로-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0255] 86. 6-((5-(3-플루오로-4-(2-메톡시에톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린
- [0256] 87. 2-플루오로-N-프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0257] 88. 6-((5-(4-(시클로프로필카바모일)-3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴

놀린 1-옥사이드

- [0258] 89. N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0259] 90. N-(시클로프로필메틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0260] 91. N-부틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0261] 92. 2-플루오로-N-(푸란-2-일메틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0262] 93. 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드
- [0263] 94. 2-플루오로-N-(2-메톡시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0264] 95. N-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤젠설폰아미드
- [0265] 96. N,N-디메틸-3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 아닐린
- [0266] 97. 2-플루오로-N-이소부틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0267] 98. N-시클로헥실-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0268] 99. 2-플루오로-N-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0269] 100. 메틸 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트
- [0270] 101. 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산
- [0271] 102. 2-클로로-N-프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0272] 103. 2-플루오로-N-메틸-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0273] 104. N-시클로부틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0274] 105. 2-플루오로-N-프로필-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0275] 106. N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0276] 107. N-에틸-2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0277] 108. 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드:
- [0278] 109. 2-클로로-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0279] 110. 2-플루오로-N-메톡시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0280] 111. 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N- (티아졸-2-일)벤즈아미드
- [0281] 112. N-(3-아미노프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0282] 113. 2-클로로-N-시클로프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드

트

- [0283] 114. 2-플루오로-N-(3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0284] 115. 2-플루오로-N-히드록시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0285] 116. N-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0286] 117. 2-플루오로-N-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0287] 118. 1-에틸-3-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐) 우레아
- [0288] 119. 2-클로로-N-에틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0289] 120. 2-플루오로-N-(3-모르폴리노-3-옥소프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0290] 121. N-(3-(디메틸아미노)프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 디하이드로클로라이드
- [0291] 122. 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈아미드
- [0292] 123. 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0293] 124. 2-플루오로-N-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0294] 125. N-(3-아미노프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드 디하이드로클로라이드
- [0295] 126. 2-클로로-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 디하이드로클로라이드
- [0296] 127. 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0297] 128. 메틸 2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트
- [0298] 129. 2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조산
- [0299] 130. 2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0300] 131. 메틸 2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤조에이트
- [0301] 132. 2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조산
- [0302] 133. 2-클로로-N-에틸-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0303] 134. 2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0304] 135. 메틸 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤조에이트
- [0305] 136. 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조산
- [0306] 137. 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0307] 138. 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0308] 139. 2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로

클로라이드

- [0309] 140. 2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0310] 141. 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0311] 142. 2-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
- [0312] 143. 6-((5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0313] 144. 6-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린
- [0314] 145. 6-((5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0315] 146. 2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일) 에탄올
- [0316] 147. 6-((5-(1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0317] 148. 6-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0318] 149. 6-((5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조 [4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0319] 150. 2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일) 에탄올
- [0320] 151. 2-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일아미노)에탄올
- [0321] 152. 6-((5-(1H-이미다졸-1-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0322] 153. 6-((5-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린
- [0323] 154. 에틸 2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아세테이트
- [0324] 155. 2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일) 아세트산
- [0325] 156. tert-부틸 4-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트
- [0326] 157. 6-((5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸) 퀴놀린
- [0327] 158. (R)-1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올
- [0328] 159. 3-(4-플루오로벤질)-5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘
- [0329] 160. 3-(4-플루오로벤질)-5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘
- [0330] 161. 2-(4-(3-(4-플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일) 에탄올
- [0331] 162. 6-(1-(5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)에틸)퀴놀린
- [0332] 163. 6-(1-(5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)에틸)퀴놀린
- [0333] 164. 2-(4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올
- [0334] 165. 2-(4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올
- [0335] 166. tert-부틸 4-(4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트
- [0336] 167. 3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3] 트리아졸로[4,5-

b] 피리딘 하이드로클로라이드

- [0337] 168. 6-((5-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0338] 169. 6-((5-(1H-인돌-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0339] 170. 6-((5-(1H-인돌-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0340] 171. 6-((5-(2-클로로피리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0341] 172. 6-((5-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0342] 173. 6-((5-(피리딘-3-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0343] 174. (S)-6-((5-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0344] 175. (S)-6-((5-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드
- [0345] 176. 4-(2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)모르폴린 하이드로클로라이드
- [0346] 177. 6-((5-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0347] 178. 6-((5-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드
- [0348] 179. 6-((5-(1,3-디메틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0349] 180. 5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피리미딘-2-아민
- [0350] 181. tert-부틸 3-에틸-6-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-1-카복실레이트
- [0351] 182. 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)티오펜-2-카보알데히드
- [0352] 183. 6-((5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0353] 184. 6-((5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0354] 185. 6-((5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0355] 186. 5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피리딘-2-아민
- [0356] 187. 6-((5-(1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0357] 188. (4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)티오펜-2-일)메탄올
- [0358] 189. 6-(2-(5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)프로판-2-일)퀴놀린
- [0359] 190. 2-(4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올
- [0360] 191. 6-((5-(3-에틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0361] 192. 6-(2-(5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)프로판-2-일)퀴놀린
- [0362] 193. 6-((5-(4-메틸티오펜-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0363] 194. 6-((5-(5-메틸티오펜-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [0364] 195. 4-(5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피리딘-2-일)모르폴린
- [0365] 196. 6-((5-(6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[0366]	197.	6-((5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린
[0367]	198.	6-((5-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸) 퀴놀린
[0368]	199.	6-((5-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린
[0369]	200.	1-(피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에타논
[0370]	201.	6-((5-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린
[0371]	202.	N-페닐-3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-아민
[0372]	203.	6-((5-페녹시-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
[0373]	204.	메틸 2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트
[0374]	205.	2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산
[0375]	206.	2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
[0376]	207.	2-클로로-4-(3-((5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘-5-일)벤즈아미드
[0377]	208.	1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에타논
[0378]	209.	2-(1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에틸리덴) 히드라진카르복사미드
[0379]	210.	4-(3-(벤조[d]티아졸-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-클로로 벤즈아미드
[0380]	211.	2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 페닐)프로판-2-올
[0381]	212.	2-클로로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드
[0382]	213.	3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘
[0383]	214.	(±)2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
[0384]	215.	2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
[0385]	216.	1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에타논 옥심
[0386]	217.	1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에타논O-메틸 옥심
[0387]	218.	N'-(1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에틸리덴) 아세트히드라지드
[0388]	219.	6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린
[0389]	220.	N'-(1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에틸리덴) 이소니코티노히드라지드
[0390]	221.	(-) 2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
[0391]	222.	(+) 2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
[0392]	223.	4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드
[0393]	224.	6-((5-(4-카바모일-3-클로로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸) 퀴놀린 1-옥사이드
[0394]	225.	2-클로로-N-에틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드 하이드로클로라이드
[0395]	226.	6-((5-(3-클로로-4-(에틸카바모일)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드

[0396] 227. 6-((5-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

표 1

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
실시예 1		실시예 11		실시예 21	
실시예 2		실시예 12		실시예 22	
실시예 3		실시예 13		실시예 23	
실시예 4		실시예 14		실시예 24	
실시예 5		실시예 15		실시예 25	
실시예 6		실시예 16		실시예 26	
실시예 7		실시예 17		실시예 27	
실시예 8		실시예 18		실시예 28	
실시예 9		실시예 19		실시예 29	
실시예 10		실시예 20		실시예 30	

[0397]

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
실시예 31		실시예 41		실시예 51	
실시예 32		실시예 42		실시예 52	
실시예 33		실시예 43		실시예 53	
실시예 34		실시예 44		실시예 54	
실시예 35		실시예 45		실시예 55	
실시예 36		실시예 46		실시예 56	
실시예 37		실시예 47		실시예 57	
실시예 38		실시예 48		실시예 58	
실시예 39		실시예 49		실시예 59	
실시예 40		실시예 50		실시예 60	
실시예 61		실시예 71		실시예 81	

[0398]

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
실시예 62		실시예 72		실시예 82	
실시예 63		실시예 73		실시예 83	
실시예 64		실시예 74		실시예 84	
실시예 65		실시예 75		실시예 85	
실시예 66		실시예 76		실시예 86	
실시예 67		실시예 77		실시예 87	
실시예 68		실시예 78		실시예 88	
실시예 69		실시예 79		실시예 89	
실시예 70		실시예 80		실시예 90	
실시예 91		실시예 101		실시예 111	

[0399]

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
실시예 92		실시예 102		실시예 112	
실시예 93		실시예 103		실시예 113	
실시예 94		실시예 104		실시예 114	
실시예 95		실시예 105		실시예 115	
실시예 96		실시예 106		실시예 116	
실시예 97		실시예 107		실시예 117	
실시예 98		실시예 108		실시예 118	
실시예 99		실시예 109		실시예 119	
실시예 100		실시예 110		실시예 120	
실시예 121		실시예 131		실시예 141	

[0400]

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
실시예 122		실시예 132		실시예 142	
실시예 123		실시예 133		실시예 143	
실시예 124		실시예 134		실시예 144	
실시예 125		실시예 135		실시예 145	
실시예 126		실시예 136		실시예 146	
실시예 127		실시예 137		실시예 147	
실시예 128		실시예 138		실시예 148	
실시예 129		실시예 139		실시예 149	
실시예 130		실시예 140		실시예 150	
실시예 151		실시예 161		실시예 171	

[0401]

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
실시예 152		실시예 162		실시예 172	
실시예 153		실시예 163		실시예 173	
실시예 154		실시예 164		실시예 174	
실시예 155		실시예 165		실시예 175	
실시예 156		실시예 166		실시예 176	
실시예 157		실시예 167		실시예 177	
실시예 158		실시예 168		실시예 178	
실시예 159		실시예 169		실시예 179	
실시예 160		실시예 170		실시예 180	
실시예 181		실시예 191		실시예 201	

[0402]

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
실시예 182		실시예 192		실시예 202	
실시예 183		실시예 193		실시예 203	
실시예 184		실시예 194		실시예 204	
실시예 185		실시예 195		실시예 205	
실시예 186		실시예 196		실시예 206	
실시예 187		실시예 197		실시예 207	
실시예 188		실시예 198		실시예 208	
실시예 189		실시예 199		실시예 209	
실시예 190		실시예 200		실시예 210	
실시예 211		실시예 212		실시예 213	

화합물	구조	화합물	구조	화합물	구조
실시예 214		실시예 215		실시예 216	
실시예 217		실시예 218		실시예 219	
실시예 220		실시예 221		실시예 222	
실시예 223		실시예 224		실시예 225	
실시예 226		실시예 227			

- [0405] 본 발명의 여전히 또다른 구체예는 치료를 필요로 하는 환자에게 효과적인 양의 적어도 하나의 상기에서 정의된 바와 같은 식 (I), (I-A), (IA-1), (II), (II-A), (III), (IIIA), (IIIB), (IV), (IVA) 또는 (IVB)의 화합물을 투여함에 의해 단백질 키나제 (가령 c-Met)의 조절을 통해 증식성 질환을 치료하기 위한 방법이다.
- [0406] 본 발명의 여전히 또다른 구체예는 치료를 필요로 하는 환자에게 적어도 하나의 다른 항암제와 조합하여 (동시에 또는 순차적으로) 효과적인 양의 적어도 하나의 상기에서 정의된 바와 같은 식 (I), (I-A), (IA-1), (II), (II-A), (III), (IIIA), (IIIB), (IV), (IVA) 또는 (IVB)의 화합물을 투여함에 의해 단백질 키나제 (가령 c-Met)의 조절을 통해, 증식성 질환을 치료하기 위한 방법이다. 바람직한 구체예에서, 상기 증식성 질환은 암이다.
- [0407] 더욱 특히, 상기 식 (I), (I-A), (IA-1), (II), (II-A), (III), (IIIA), (IIIB), (IV), (IVA) 또는 (IVB)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 에스테르 또는 염은 암 및 다른 증식성 질환 또는 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 c-Met, RON, EGFR 또는 KDR 키나제 연관된 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선을 위해 투여될 수 있다.
- [0408] 식 (I), (I-A), (IA-1), (II), (II-A), (III), (IIIA), (IIIB), (IV), (IVA) 또는 (IVB)의 화합물은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 암의 치료에서 유용하다:
- [0409] · 편평상피세포 암종을 포함하는, 방광, 유방, 대장, 신장, 간, 폐, 소세포 폐암 을 포함, 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위장, 자궁경부, 갑상선, 전립선, 및 피부의 암종을 포함하는 암종;
- [0410] · 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨성 림프종, 비-호지킨성 림프종, 모발 세포 림프종 및 버키트 림프종을 포함하는 림프양 계통의 조혈 종양;
- [0411] · 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 및 전골수구성 백혈병을 포함하는 골수 계통의 조혈 종양;
- [0412] · 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 간엽 기원의 종양;
- [0413] · 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종 및 신경초종을 포함하는 중추 및 말초 신경계의 종양; 및
- [0414] · 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 피부건조증, 각화극세포종, 갑상선난포암 및 카포시 육종을 포함하는 기타 종양.
- [0415] 일반적으로 세포 증식의 조절에서의 단백질 키나제의 핵심적 역할로 인해, 저해제는 비정상 세포 증식을 특징으로 하는 어느 질환 과정, 예를 들면, 양성 전립선 비대증, 가족성 용종증, 신경섬유종증, 아테롬성 동맥 경화증, 폐 섬유증, 관절염, 건선, 사구체신염, 혈관형성 또는 혈관 수술 이후 재협착, 비대성 흉터 형성, 염증성 장 질환, 이식 거부, 내독소 쇼크, 및 진균 감염의 치료에서 유용할 수 있는 가역적 세포정지제로서 작용할 수 있다.
- [0416] 아포토시스의 조절제로서의 본 발명의 화합물은 암 (본 명세서에서 상기에서 언급된 유형을 포함하지만 이에 제한되지 않는), 바이러스성 감염 (헤르페스바이러스, 수두바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노바이러스를 포함하지만 이에 제한되지 않는)의 치료, HIV-감염 개체에서의 AIDS 발병, 자가면역 질환 (전신성홍반성낭창, 자가면역 매개된 사구체신염, 류마티스성 관절염, 건선, 염증성 장 질환, 및 자가면역 당뇨병을 포함하지만 이에 제한되지 않는), 신경퇴행성 장애 (알츠하이머병, AIDS-관련 치매, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증, 색소성 망막염, 척수성근위축 및 소뇌변성증을 포함하지만 이에 제한되지 않는), 골수이형성 증후군, 재생 불량성 빈혈, 심근경색과 연관된 허혈성 손상, 뇌졸중 및 재관류 손상, 부정맥, 아테롬성 동맥 경화증, 독신-유도된 또는 알콜 관련 간 질환, 혈액학적 질환 (만성 빈혈 및 재생 불량성 빈혈)을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 근골격계의 퇴행성 질환 (골다공증 및 관절염을 포함하지만 이에 제한되지 않는) 아스피린-민감성 부비동염, 낭포성 섬유증, 다발성 경화증, 신장 질환 및 암 통증의 예방에서 유용하다.
- [0417] 본발명의 화합물은 세포 RNA 및 DNA 합성의 수준을 조절할 수 있다. 이들 약제는 따라서 바이러스성 감염 (HIV, 사람 유두종 바이러스, 헤르페스바이러스, 수두바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 신드비스 바이러스 및 아데노 바이러스를 포함하지만 이에 제한되지 않는)의 치료에서 유용하다.
- [0418] 본 발명의 화합물은 상기 암의 화학예방에서 유용하다. 화학예방은 돌연변이 발생의 개시를 봉쇄함 또는 이미 상해를 겪은 예비-악성 세포의 진행을 봉쇄함 또는 종양 재발을 저해함에 의해 침윤성 암의 발병을 저해하는 것으로 정의된다. 상기 화합물은 또한 종양 혈관형성 및 전이를 저해함에 있어서 유용하다. 본 발명의 하나의 구

체에는 효과적인 양의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여함에 의해 필요로 하는 환자에 있어서 종양 혈관형성 또는 전이를 저해하는 방법이다.

- [0419] 본 발명의 또다른 구체예는 면역계-관련 질환 (예를 들면, 자가면역 질환), 염증 수반 질환 또는 장애 (예를 들면, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염, 신경염증성 질환, 다발성 경화증, 포도막염 및 면역계의 장애), 암 또는 다른 증식성 질환, 간 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애를 치료하는 방법이다. 상기 방법은 효과적인 양의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함한다.
- [0420] 면역 장애의 예시는 건선, 류마티스성 관절염, 맥관염, 염증성 장 질환, 피부염, 골관절염, 천식, 염증성 근육 질환, 알레르기성 비염, 질염, 간질성 방광염, 경피증, 골다공증, 습진, 동종 또는 이종 이식 (장기, 골수, 줄기 세포 및 다른 세포 및 조직) 편 거부, 이식편-대-호스트 질환, 홍반성 낭창, 염증성 질환, 유형 I 당뇨병, 폐 섬유증, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 갑상선염 (예를 들면, 하시모토씨병 및 자가면역 갑상선염), 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 낭포성 섬유증, 만성 재발 간염, 원발담즙간경변증, 알레르기성 결막염 및 아토피성 피부염을 포함한다.
- [0421] 하나의 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 상기 화합물은 이식편 거부, 동종 또는 이종 이식 거부 (장기, 골수, 줄기 세포, 다른 세포 및 조직), 및 이식편 - 대 - 호스트 질환을 예방하기 위한 면역억제제로서 사용된다. 다른 구체예에서, 이식편 거부는 결과 조직 또는 장기 이식으로부터 발생한다. 추가의 구체예에서, 이식편-대-호스트 질환은 골수 또는 줄기 세포 이식으로부터 발생한다. 하나의 구체예는 효과적인 양의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 투여함에 의해 이식편 거부, 동종 또는 이종 이식 거부 (장기, 골수, 줄기 세포, 다른 세포 및 조직), 또는 이식편-대-호스트 질환의 위험을 예방 또는 감소하는 방법이다.
- [0422] 본 발명의 화합물은 공지된 항-암 치료 가령 방사선 요법과 함께 또는 세포정지제 또는 세포독성 또는 항암제, 가령 예를 들면, 이에 제한되지 않는, DNA 상호작용 약제, 가령 시스플라틴 또는 독소루비신; 토포아이스오머라제 II 저해제, 가령 에토포시드; 토포아이스오머라제 I 저해제 가령 CPT-11 또는 토포테칸; 튜불린 상호작용 약제, 가령 파클리탁셀, 도데탁셀 또는 에포틸론 (예를 들면 익사베필론), 자연적으로 발생 또는 합성임; 호르몬제, 가령 타목시펜; 티미딜레이트 신타제 저해제, 가령 5-플루오로우라실; 및 항-대사제, 가령 메토타렉세이트, 다른 타이로신 키나제 저해제 가령 Iressa 및 OSI-774; 혈관형성 저해제; EGF 저해제; VEGF 저해제; CDK 저해제; SRC 저해제; c-Kit 저해제; 성장 인자 수용체에 대해 지향된 Her1/2 저해제 및 단클론성 항체 가령 에르비투스 (EGF) 및 헤르셉틴 (Her2) 및 또한 다른 단백질 키나제 조절제와 함께 조합으로 (함께 또는 순차적으로 투여되는) 또한 유용하다.
- [0423] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 스테로이드성 항-염증성 약물, 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAIDs) 또는 면역 선택성 항-염증성 유도체 (ImSAIDs)와 함께 조합으로 (함께 또는 순차적으로 투여되는) 또한 유용하다.
- [0424] 본 발명은 더욱 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 하나 이상의 본 발명의 화합물 (가령 식 (I), (I-A), (IA-1), (II), (II-A), (III), (IIIA), (IIIB), (IV), (IVA) 또는 (IVB)을 가지는 화합물)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 약제학적 조성물은 상기에서 확인된 하나 이상의 활성 성분, 가령 다른 항암제를 더욱 포함할 수 있다. 하나의 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 치료적으로 효과적인 양의 하나 이상의 식 (I), (I-A), (IA-1), (II), (II-A), (III), (IIIA), (IIIB), (IV), (IVA) 또는 (IVB)의 화합물을 포함한다.
- [0425] 여전히 또다른 구체예는 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여함에 의해 필요로 환자에 있어서의 백혈병을 치료하는 방법이다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 방광의 암종, 유방의 암종, 대장의 암종, 신장의 암종, 간의 암종, 폐의 암종, 소세포 폐암, 식도암, 담낭암, 난소암, 췌장암, 위암, 자궁경부암, 갑상선암, 전립선암, 피부암, 편평상피세포 암종; 담관암종 암, 간엽 기원의 종양, 섬유육종, 횡문근육종; 중추 및 말초 신경계의 종양, 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종, 신경초종; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 골육종, 색소성 피부건조증, 각화극세포종, 갑상선단포암 및 카포시 육종, 활막육종, 횡문근육종, MFH/섬유육종, 평활근육종, 다발성 골수종, 림프종, 교아종, 성상세포종, 흑색종, 중피종, 윌름즈종양, 림프양 계통의 조혈 종양, 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨성 림프종, 비-호지킨성 림프종, 모발 세포 림프종 및 버키트 림프종; 골수 계통의 조혈 종양, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군, 전골수구성 백혈병을 치료하기 위해 효과적이다.
- [0426] 여전히 또다른 구체예는 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 식 (I), (I-A), (IA-1), (II), (II-A), (III), (IIIA), (IIIB), (IV), (IVA) 또는 (IVB)을 가지는 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0427] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 다르게 나타내지 않는 한 다음 정의가 적용될 것이다. 또한, 본 명세서에서 정의된 많은 기는 임의로 치환될 수 있다. 상기 정의에서의 치환기의 나열은 예시적이고 본 명세서에서 다른 곳에서 정의된 치환기를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.
- [0428] 용어 '알킬'은 오로지 탄소 및 수소 원자로 구성되고, 불포화를 함유하지 않고, 1 내지 8개 탄소 원자를 가지고, 단일 결합에 의해 상기 분자의 나머지에 부착되는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소프로필), n-부틸, n-펜틸, 및 1,1-디메틸에틸 (t-부틸)을 지칭한다.
- [0429] 용어 치환된 또는 비치환된 (C_{1-4})알킬은 최대 4 탄소 원자를 가지는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하고, 용어 치환된 또는 비치환된 (C_{1-6})알킬은 최대 6 탄소 원자를 가지는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.
- [0430] 용어 "알케닐"은 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고 약 2 내지 약 10 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 또는 분지쇄 사슬일 수 있는 지방족 탄화수소 기, 예를 들면, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 및 2-부테닐을 지칭한다.
- [0431] 용어 치환된 또는 비치환된 (C_{1-6})알케닐은 최대 4 탄소 원자를 가지는 상기에서 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다.
- [0432] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지고, 및 약 2 내지 최대 12의 범위 내에서 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 사슬 하이드로카르빌 라디칼 (약 2 내지 최대 10의 범위 내에서 탄소 원자를 가지는 라디칼이 현재 바람직함) 예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 및 부티닐을 지칭한다.
- [0433] 용어 치환된 또는 비치환된 (C_{1-6})알키닐은 상기에서 정의된 바와 같은 최대 4 탄소 원자를 가지는 알키닐 기를 지칭한다.
- [0434] 용어 "알콕시"는 산소 연결을 통해 상기 분자의 나머지에 부착된 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 이들 기의 대표적인 예시는 $-OCH_3$ 및 $-OC_2H_5$ 이다. 용어 "치환된 알콕시"는 상기 알킬 구성원이 치환된 (즉, $-O$ -(치환된 알킬) 알콕시 기를 지칭하고 여기서 용어 "치환된 알킬"은 "알킬"에 대해 상기에서 정의된 바와 같다. 예를 들면 "알콕시"는 산소를 통해 상기 부모 구조에 부착되는, 직쇄, 분지쇄, 시클릭 배열 및 그의 조합의 1 내지 8 탄소 원자를 포함하는 기 $-O$ -알킬을 지칭한다. 예시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 시클로프로필옥시, 및 시클로헥실옥시를 포함한다.
- [0435] 용어 "시클로알킬"은 약 3 내지 12 탄소 원자의 비-방향족 모노 또는 다중시클릭 링 시스템 가령 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 지칭한다. 다중시클릭 시클로알킬 기의 예시는 페하이드로나프틸, 아다만틸 및 노르보르닐 기, 가교된 시클릭 기, 및 스피로비시클릭 기, 예를 들면, 스피로(4,4)논-2-일을 포함한다.
- [0436] 용어 " C_{3-8} 시클로알킬"은 최대 6 원자를 가지는 상기에서 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0437] 용어 "시클로알킬알킬"은 알킬 기에 직접 부착되고 이후 알킬 기로부터의 어느 탄소에서 상기 주요 구조에 부착되어 안정한 구조의 생성을 유도하는 약 3 내지 최대 8의 범위 내에서 탄소 원자를 함유하는 시클릭 링-함유하는 라디칼 가령 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 및 시클로펜틸메틸을 지칭한다.
- [0438] 용어 " C_{3-6} 시클로알킬알킬"은 최대 6 원자를 가지는 상기에서 정의된 바와 같은 시클로알킬알킬 기를 지칭한다.
- [0439] 용어 "시클로알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합과 함께 약 3 내지 최대 8의 범위 내에서 탄소 원자를 함유하는 시클릭 링-함유 라디칼 가령 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 및 시클로펜테닐을 지칭한다. 용어 "시클로알케닐알킬"은 알킬 기에 직접 부착되고 이후 알킬 기로부터의 어느 탄소에서 상기 주요 구조에 부착되어 안정한 구조의 생성을 유도하는 시클로알케닐 기를 지칭한다.
- [0440] 용어 " C_{3-6} 시클로알케닐"은 최대 6 원자를 가지는 상기에서 정의된 바와 같은 시클로알케닐 기를 지칭한다.
- [0441] 용어 "아릴"은 6 내지 최대 20의 범위 내에서 탄소 원자를 가지는 방향족 라디칼 가령 페닐, 나프틸, 테트라

하이드로나프틸, 인다닐, 및 바이페닐을 지칭한다.

- [0442] 용어 “아릴알킬”은 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기에 직접 결합된 상기에서 정의된 바와 같은 아릴 기를 지칭한다. 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 및 $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.
- [0443] 용어 “헤테로시클릭 링”은 탄소 원자 및 질소, 인, 산소 및 황으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 구성된 비-방향족 3 내지 15 원 링 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해, 상기 헤테로시클릭 링 라디칼은 모노-, 바이-, 트리- 또는 테트라시클릭 링 시스템일 수 있고, 이는 융합된, 가교된 또는 스피로 링 시스템을 포함할 수 있고, 상기 헤테로시클릭 링 라디칼 내 상기 질소, 인, 탄소, 산소 또는 황 원자는 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 또한, 상기 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있다. 상기 헤테로시클릭 링 라디칼은 안정한 구조의 생성을 유도하는 어느 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 상기 주요 구조에 부착될 수 있다.
- [0444] 용어 “헤테로시클릭”은 상기에서 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 링 라디칼을 지칭한다. 상기 헤테로시클릭 링 라디칼은 안정한 구조의 생성을 유도하는 어느 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 상기 주요 구조에 부착될 수 있다.
- [0445] 용어 “헤테로시클릴알킬”은 알킬 기에 직접 결합된 상기에서 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 링 라디칼을 지칭한다. 상기 헤테로시클릴알킬 라디칼은 안정한 구조의 생성을 유도하는 상기 알킬 기 내 탄소 원자에서 상기 주요 구조에 부착될 수 있다. 그러한 헤테로시클로알킬 라디칼의 예시는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 테카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0446] 용어 “헤테로아릴”은 링 원자로서 N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 5 내지 14 원 방향족 링을 지칭한다. 상기 헤테로아릴은 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 링 시스템일 수 있다. 그러한 “헤테로시클릭 링” 또는 “헤테로아릴” 라디칼의 예시는 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피롤릴, 푸라닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 카바졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 아제티디닐, 아크리디닐, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조푸라닐, 카바졸릴, 시놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 퍼하이드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라조일, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피리다지닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 트리아졸릴, 인다닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴누클리디닐, 이소티아졸리디닐, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로피라닐, 티에닐, 벤조티에닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폰사이드, 티아모르폴리닐 설폰, 디옥사포스포라닐, 옥사디아졸릴, 크로마닐, 및 이소크로마닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 상기 헤테로아릴 링 라디칼은 안정한 구조의 생성을 유도하는 어느 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 상기 주요 구조에 부착될 수 있다. 용어 “치환된 헤테로아릴”은 또한 하나 이상의 옥사이드 (-O-) 치환기로 치환된 링 시스템, 가령 피리디닐 N-옥사이드를 포함한다.
- [0447] 용어 “헤테로아릴알킬”은 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기에 직접 결합된 헤테로아릴 링 라디칼을 지칭한다. 상기 헤테로아릴알킬 라디칼은 안정한 구조의 생성을 유도하는 알킬 기로부터의 어느 탄소 원자에서 상기 주요 구조에 부착될 수 있다.
- [0448] 용어 “헤테로시클릴알킬”은 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기에 직접 결합된 헤테로시클릭 링 라디칼을 지칭한다. 상기 헤테로시클릴알킬 라디칼은 안정한 구조의 생성을 유도하는 상기 알킬 기 내 탄소 원자에서 상기 주요 구조에 부착될 수 있다.
- [0449] 용어 “시클릭 링”은 3-10 탄소 원자를 함유하는 시클릭 링을 지칭한다.
- [0450] 용어 “치환된”은 다르게 특정되지 않는 한, 다음 치환기의 어느 하나 또는 어느 조합으로의 치환을 지칭하고, 동일하거나 또는 상이할 수 있고 하나 이상이 상기 기 가령 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 (=O), 티오 (=S), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환

된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알킬닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, $-COOR'$, $-C(O)R'$, $-C(S)R'$, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)ONR'R''$, $-NR'R''$, $-NR'CONR'R''$, $-N(R')SOR''$, $-N(R')SO_2R''$, $-(=N-N(R')R'')$, $-NR'C(O)OR'''$, $-NR'R''$, $-NR'C(O)R'''$, $-NR'C(S)R'''$, $-NR'C(S)NR''R'''$, $-SONR'R'''$, $-SO_2NR'R'''$, $-OR'$, $-OR'C(O)NR''R'''$, $-OR'C(O)OR'''$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-R'NR''C(O)R'''$, $-R'OR''$, $-R'C(O)OR''$, $-R'C(O)NR''R'''$, $-R'C(O)R''$, $-R'OC(O)R''$, $-SR'$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-ONO_2$ 로부터 선택되고 여기서 각각의 상기 내 R' , R'' 및 R''' 는 수소, 수소, 히드록시, 할로젠, 카르복실, 시아노, 니트로, 옥소 ($=O$), 티오 ($=S$), 이미노 ($=NR'$), 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 알콕시, 치환된 또는 비치환된 알케닐, 치환된 또는 비치환된 알킬닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릭, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴알킬일 수 있고, 또는 R' , R'' 및 R''' 의 어느 두 개는 결합하여 치환된 또는 비치환된 포화 또는 불포화 3-10 원 링을 형성할 수 있고, 이는 임의로 동일하거나 또는 상이할 수 있는 헤테로원자를 포함할 수 있고 0, NR^X 또는 S로부터 선택되고 또는 옥소 ($=O$), 티오 ($=S$) 또는 이미노 ($=NR'$)을 형성한다. 본 발명에 의해 고려되는 치환기 또는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실행가능한 화합물의 형성을 유도하는 것들이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 안정한은 그의 분리, 제조, 검출 및 바람직하게는 그의 회수, 정제 및 약제학적 조성물 내로의 함입을 허용하는 조건에 처해질 때 실질적으로 변경되지 않는 상기 화합물 또는 상기 구조를 지칭한다.

[0451] 용어 "할로", "할라이드", 또는, 택일적으로, "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로알킬닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로 기 또는 그의 조합으로 치환된 알킬, 알케닐, 알킬닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 예를 들면, 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 할로가 불소인 할로알킬 및 할로알콕시 기를 포함한다.

[0452] 용어 "보호 기" 또는 "PG"는 특정의 관능성을 봉쇄 또는 보호하기 위해 사용되는 치환기를 지칭한다. 상기 화합물에 대한 다른 관능 기는 반응성으로 남아 있을 수 있다. 예를 들면, "아미노-보호 기"는 상기 화합물 내 아미노 관능성을 봉쇄하는 또는 보호하는 아미노 기에 부착되는 치환기이다. 적절한 아미노-보호 기는 아세틸, 트리플루오로아세틸, tert-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 유사하게, "히드록시-보호 기"는 히드록시 관능성을 봉쇄하는 또는 보호하는 히드록시 기의 치환기를 지칭한다. 적절한 히드록시-보호 기는 아세틸 및 실릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "카복시-보호 기"는 상기 카복시 관능성을 봉쇄하는 또는 보호하는 카복시 기의 치환기를 지칭한다. 적절한 카복시-보호 기는 $-CH_2CH_2SO_2Ph$, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔설포닐)에틸, 2-(p-니트로페닐설포닐)에틸, 2-(디페닐포스포노)-에틸, 및 니트로에틸을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 보호 기 및 그의 사용의 일반적 기술에 대해서는, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991 참조.

[0453] 용어 "입체이성질체"는 동일한 화학적 조성을 가지지만, 공간 내 원자 및 상기 기의 배치에서 다른 화합물을 지칭한다. 이들은 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 기하 이성질체, 아트로프이성질체 또는 형태 이성질체를 포함한다.

[0454] 본 명세서에서 기술된 화합물의 모든 상기 입체이성질체는 본 발명의 범위 이내이다. 라세미 혼합물은 또한 본 발명의 범위 이내에 포함된다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학적 이성질체 또한 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하학적 (또는 형태) 혼합물은 본 발명의 범위 내에 든다.

[0455] 본 명세서에서 기술된 특정의 상기 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하고 따라서 절대 입체화학의 면에서, (R)- 또는 (S)-와 같이 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체상이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 발생시킬 수 있다. 본 화학 물질, 약제학적 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 모든 그러한 가능한 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면 중간체 혼합물의 비-제한적 예시는 10:90, 13:87, 17:83, 20:80, 또는 22:78의 비인 혼합물 이성질체를 포함한다. 광학적으로 활성

인 (R)- 및 (S)- 이성질체는 카이랄 신티온 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조될 수 있고, 또는 종래의 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 본 명세서에서 기술된 상기 화합물이 올레핀성 이중 결합 또는 기하학적 비대칭성의 다른 중심을 함유할 때, 및 다르게 특정되지 않는 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하학적 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.

[0456] 용어 "호변이성질체"는 평형에서 이성질체 형태의 상대적으로 용이한 상호전환을 특징으로 하는 화합물을 지칭한다. 이들 이성질체는 본 발명에 포함되도록 의도된다. "호변이성질체"는 호변이성질체화에 의해 상호전환하는 구조적으로 구별되는 이성질체이다. "호변이성질체화"는 이성질체화의 형태이고 프로토티로픽 또는 프로톤-시프트 호변이성질체화를 포함하고, 이는 산-염기 화학의 부분집합으로 고려된다. "프로토티로픽 호변이성질체화" 또는 "프로톤-시프트 호변이성질체화"는 결합 순서의 변화, 종종 단일 결합과 인접한 이중 결합의 상호 교환에 동반되는 프로톤 이동을 수반한다. 호변이성질체화가 가능한 경우 (예를 들면 용액 내), 호변이성질체의 화학적 평형에 도달할 수 있다. 호변이성질체화의 예시는 케토-에놀 호변이성질체화이다. 케토-에놀 호변이성질체화의 특징의 예시는 펜탄-2,4-디온 및 4-히드록시펜트-3-엔-2-온 호변이성질체의 상호전환이다. 호변이성질체화의 또 다른 예시는 페놀-케토 호변이성질체화이다. 페놀-케토 호변이성질체화의 특징의 예시는 피리딘-4-올 및 피리딘-4(1H)-온 호변이성질체의 상호전환이다.

[0457] "이탈 기 또는 원자"는 반응 조건 하에서 출발 물질로부터 분해하고, 따라서 특정 부위에서 반응을 촉진하는 어느 기 또는 원자이다. 다르게 특정되지 않는 한 적절한 그러한 기의 예시는 할로겐 원자 및 메실옥시, p-니트로 벤젠설포닐옥시 및 토실옥시 기이다.

[0458] 용어 "프로드럭"은 정상적 대사 공정에 의해 체내에서 활성 형태로 전환되는 화합물의 불활성 전구체 화합물을 지칭한다. 프로드럭 설계는 Hardma, et al. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11-16 (1996)에서 일반적으로 논의되어 있다. 철저한 논의는 Higuchi, et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ASCD Symposium Series, 및 Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)에서 제공된다. 예시하자면, 프로드럭은 예를 들면, 에스테르 또는 아마이드 연결의 가수분해를 통해 약물학적으로 활성인 형태로 전환되어 결과적인 생성물 상에 관능기를 도입 또는 노출할 수 있다. 상기 프로드럭은 내인성 화합물과 반응하여 상기 화합물의 약물학적 특성, 예를 들면, 증가된 순환 반감기를 더욱 향상시키는 물-가용성 컨쥬게이트를 형성할 수 있다. 택일적으로, 프로드럭은 예를 들면, 글루쿠론 산, 설페이트, 글루타치온, 아마노 산, 또는 아세테이트로 관능 기 상에 공유적 수식을 거치도록 설계될 수 있다. 결과로서 얻어진 컨쥬게이트는 불활성화되고 뇨 내에 배설될 수 있고, 또는 부모 화합물보다 더욱 강력하게 만들어질 수 있다. 고 분자량 컨쥬게이트가 또한 담즙 내로 배설되어, 효소적 분해를 거치고, 순환계로 다시 방출되고 이에 의해 원래 투여된 화합물의 생물학적 반감기를 효과적으로 증가시킬 수 있다.

[0459] 용어 "에스테르"는 물의 제거와 함께, 산 및 알콜 사이의 반응에 의해 형성된 화합물을 지칭한다. 에스테르는 일반식 RCOOR'에 의해 나타낼 수 있다.

[0460] 이들 프로드럭 및 에스테르는 본 발명의 범위 이내에 포함되도록 의도된다.

[0461] 부가적으로 본발명은 또한 예를 들면 수소를 듀테륨 또는 트리튬로 대체, 또는 탄소를 ¹³C- 또는 ¹⁴C-농축된 탄소로 대체하는 것과 같이, 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재만이 다른 화합물을 포함한다.

[0462] 본 발명의 화합물은 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적 비율의 원자 동위원소를 또한 함유할 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 방사활성 동위원소, 가령 예를 들면 트리튬 (³H), 요오드-125 (¹²⁵I) 또는 탄소-14 (¹⁴C)로 방사표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소적 변형은 방사성이거나 또는 아니거나, 본 발명의 범위 이내에 포함된다.

[0463] 본 발명의 일부를 형성하는 약제학적으로 허용가능한 염은 무기 염기 가령 Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, 및 Mn로부터 유래한 염; 유기 염기 가령 N,N'-디아세틸에틸렌디아민, 글루카민, 트리에틸아민, 콜린, 히드록사이드, 디시클로헥실아민, 메트포민, 벤질아민, 트리알킬아민, 및 티아민의 염; 카이랄 염기 가령 알킬 페닐아민, 글리시놀, 및 페닐 글리시놀; 자연적 아마노 산 가령 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 노르류신, 타이로신, 시스틴, 시스테인, 메티오닌, 프롤린, 히드록시 프롤린, 히스티딘, 오미틴, 라이신, 아르기닌, 및 세린의 염; 본 발명의 화합물의 알킬 할라이드, 알킬 설페이트 가령 MeI 및 (Me)₂SO₄과의 4차 암모늄 염; 비-자연적 아마노 산 가령 D-이성질체 또는 치환된 아마노 산; 구아니딘; 및 치환된 구아니딘 여기서 상기 치환기

는 니트로, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 암모늄 또는 치환된 암모늄 염 및 알루미늄 염로부터 선택됨,을 포함한다. 염은 산 부가 염을 포함할 수 있고 여기서 적절한 염은 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트, 보레이트, 하이드로할라이드, 아세테이트, 타르트레이트, 말리에이트, 시트레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 팔모에이트, 메탄설포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 벤젠설포네이트, 아르코르베이트, 글리세로포스페이트, 및 케토글루타레이트이다.

[0464] 물리적 특성, 가령 분자량, 또는 화학적 특성, 가령 화학적 식에 대해 본 명세서에서 범위가 사용된 때는, 범위의 모든 조합 및 하위조합 및 그 안의 특성의 구체예가 포함되는 것으로 의도된다. 수 또는 수치적 범위를 지칭할 때 용어 "약"은 언급된 상기 수 또는 수치적 범위가 실험적 편차 (또는 통계적 실험 오차) 내의 근사치이고, 따라서 상기 수 또는 수치적 범위는 예를 들면, 언급된 수 또는 수치적 범위의 1% 및 15% 사이에서 변할 수 있다. 용어 "을 포함하는(comprising)" (및 관련 용어 가령 "포함한다(comprise) 또는 포함한다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)" 또는 "가지는(having)" 또는 "포함하는(including)")은 그러한 구체예, 예를 들면, 상기 기술된 특징으로 '구성된' 또는 '필수로하여 구성된' 어느 물질의 조성물, 조성물, 방법, 또는 공정, 등의 구체예를 포함한다.

[0465] 다음 약어 및 용어는 명세서 전체에서 다음 표시된 의미를 가진다: HGFR는 간세포 성장 인자 수용체(hepatocyte growth factor receptor); AIDS = 후천성 면역결핍증(Acquired Immuno Deficiency Syndrome); HIV = 사람 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus); MeI = 메틸 아이오다이드; POCl_3 = 인산 옥시클로라이드; KCNS = 포타슘 이소티오시아네이트; TLC = 박층 크로마토그래피; MeOH = 메탄올; 및 CHCl_3 = 클로로포름.

[0466] 본 명세서에서 사용된 약어는 화학적 및 생물학적 기술 내에서의 종래의 의미를 가진다.

[0467] 용어 "세포 증식"은 분할의 결과로서 세포 수가 변하는 현상을 지칭한다. 이 용어는 또한 증식성 신호와 일치하여 상기 세포 형태학이 변하는 (예를 들면, 크기 증가) 세포 성장을 포함한다.

[0468] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "공동투여," "와 조합으로 투여되는" 및 그의 문법적 동등물은 동물에 두 개 이상 약제를 투여하여 약제 둘 다 및/또는 그의 대사체가 동시에 동물 내에 존재하는 투여를 포함한다. 공동투여는 별도의 조성물 내 동시 투여, 별도의 조성물 내 상이한 시간에서의 투여, 또는 두 약제가 모두 존재하는 조성물 내 투여를 포함한다.

[0469] 용어 "효과적인 양" 또는 "치료적으로 효과적인 양"은 아래에 정의된 바와 같은 질환 치료를 포함하지만 이에 제한되지 않는 의도된 적용을 실행하기에 충분한 본 명세서에서 기술된 화합물의 양을 지칭한다. 상기 치료적으로 효과적인 양은 상기 의도된 적용 (인 비트로 또는 인 비보), 또는 치료될 대상 및 질환 상태, 예를 들면, 상기 대상의 체중 및 연령, 상기 질환 상태의 심각도, 투여 방법 등에 따라 달라질 수 있고, 이는 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 이 용어는 또한 표적 세포에서 특성의 반응, 예를 들면 혈소판 부착 감소 및/또는 세포 이동을 유도하는 투여량에도 또한 적용된다. 상기 특성의 투여량은 선택된 특성의 화합물, 뒤따르는 투여 계획, 다른 화합물과 조합으로 투여되는지 여부, 투여 타이밍, 투여될 조직, 및 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라서 달라질 것이다.

[0470] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, "치료," "치료하는," 또는 "개선"은 상호교환가능하게 사용된다. 이들 용어는 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유익한 또는 소정의 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이익은 치료될 근본적 장애의 박멸 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료적 이익은 근본적 장애와 연관된 하나 이상의 생리학적 증상의 박멸 또는 개선으로 달성되어 환자가 여전히 근본적 장애에 시달릴 수 있음에도 불구하고 상기 환자에서 개선이 관찰되는 것이다. 예방적 이익을 위해서는, 상기 조성물은 특성의 질환 발병 위험이 있는 환자, 또는 질환의 하나 이상의 생리학적 증상을 보고하는 환자에게, 비록 이러한 질환의 진단이 행해지지 않았음에도 불구하고, 투여될 수 있다.

[0471] 본 명세서에서 사용된 용어로서 "치료적 효과"는 상기한 바와 같이 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함한다. 예방적 효과는 질환 또는 병태 출현의 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 증상의 온셋의 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 진행 지연, 중단, 또는 역전, 또는 어느 그의 조합을 포함한다.

[0472] 용어 "대상" 또는 "환자"는 동물, 가령 포유동물, 예를 들면 사람을 지칭한다. 본 명세서에서 기술된 상기 방법은 둘 다 사람 치료제 및 수의과적 적용 모두에서 유용할 수 있다. 어떤 구체예에서, 상기 환자는 포유동물이고, 및 어떤 구체예에서, 상기 환자는 사람이다.

[0473] "방사선 요법"은 의사에게 공지된 일상적인 방법 및 조성물을 사용하여, 방사선 에미터 가령 알파-입자 방출 방

사성 핵종 (예를 들면, 악티늄 및 토리움 방사성 핵종), 저선형에너지전달 (LET) 방사선 에미터 (즉 베타 에미터), 전환 전자 에미터 (예를 들면 스트론튬-89 및 사마리움- 153-EDTMP, 또는 x-선, 감마선, 및 중성자를 포함하는 제한없는 고-에너지 방사선에 환자를 노출시킴을 의미한다.

[0474] "신호 전달"은 그 동안에 세포내 반응을 이끌어내기 위해 세포 내로 및 내에서 자극 또는 저해 신호가 전달되는 공정이다. 신호 전달 경로의 조절제는 동일한 특징의 신호 전달 경로로 지도화된 하나 이상의 세포 단백질의 활성을 조절하는 화합물을 지칭한다. 조절제는 신호전달 분자의 활성을 증대 (작용제) 또는 억제 (길항제)할 수 있다.

[0475] 생물학적으로 활성인 물질에 적용되는 용어 "선택적 저해" 또는 "선택적으로 저해"는 표적과의 직접 또는 간접 상호작용을 통해 표적-외 신호전달 활성화와 비교하여 표적 신호전달 활성을 선택적으로 감소시키는 상기 물질의 능력을 지칭한다.

[0476] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 어느 및 모든 용매, 분산 배지, 코팅제, 향균 및 향진균제, 등장화제 및 흡수 지연제, 하나 이상의 적절한 희석제, 충전제, 염, 봉해제, 결합제, 윤활제, 활제, 습윤제, 제어 방출 매트릭스, 착색제/향료, 담체, 부형제, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 그의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 어느 종래의 배지 또는 물질이 상기 활성 성분과 적합성이 없는 경우를 제외하고, 본 발명의 치료적 조성물 내 그의 사용이 고려된다. 보충적 활성 성분도 또한 상기 조성물 내에 포함될 수 있다.

[0477] c-met 키나제의 저해는 다양한 병태, 예를 들면, 자가면역 질환, 알레르기성 질환, 및 관절 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 염증성 반응을 특징으로 하는 병태의 치료에서 치료적 이익을 얻을 수 있다.

[0478] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "염증성 반응"은 발적, 열, 부종 및 통증 (즉, 염증)을 특징으로 하고 전형적으로는 조직 손상 또는 파괴를 수반한다. 염증성 반응은 통상 조직의 손상 또는 파괴에 의해 이끌어내어지는 국소화, 보호적 반응이고, 상기 손상된 물질 및 상기 손상된 조직 둘 다를 파괴, 희석 또는 분리 (격리)시키는 역할을 한다. 염증성 반응은 백혈구 유입 및/또는 백혈구 (예를 들면, 호중구) 화학주성과 상당히 연관되어 있다. 염증성 반응은 병원성 유기체 및 바이러스에 의한 감염, 비감염성 수단 가령 심근경색 또는 뇌졸중 이후의 외상 또는 재관류, 외래 항원에 대한 면역 반응, 및 자가면역 질환으로부터 발생할 수 있다. 본 발명에 따른 방법 및 화합물을 사용한 치료를 잘 받아들이는 염증성 반응은 특징의 방어 시스템의 반응과 연관되어 있는 병태 그리고 상기 비-특정의 방어 시스템의 반응과 연관되어 있는 병태를 포함한다.

[0479] 본 발명의 치료적 방법은 염증성 세포 활성화와 연관되어 있는 병태의 개선을 위한 방법을 포함한다. "염증성 세포 활성화"는 자극 (시토킨, 항원 또는 자가-항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는)에 의한 증식성 세포 반응의 유도, 가용성 매개자 (시토킨, 산소 라디칼, 효소, 프로스타노이드, 또는 혈관작용 아민을 포함하지만 이에 제한되지 않는)의 제조, 또는 염증성 세포 (단핵구, 마크로파지, T 림프구, B 림프구, 과립구 (다형핵 백혈구 호중구, 호염기구, 및 호산구를 포함하지만 이에 제한되지 않는) 비만 세포, 수상돌기 세포, 랑게르한스 세포, 및 내피 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는)에서의 새로운 또는 증가된 수의 매개자 (주요 조직적합성 항원 또는 세포 부착 분자)의 세포 표면 발현을 지칭한다. 이들 세포에서의 이들 표현형의 하나 또는 조합의 활성화는 염증성 병태의 개시, 영구화, 또는 악화에 기여할 수 있다는 것이 본업계에서의 숙련가에 의해 이해될 것이다.

[0480] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "자가면역 질환"은 조직 손상이 신체 자체의 구성요소에 대한 체액성 또는 세포-매개된 반응과 연관되어 있는 장애의 어떤 부류를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "이식 거부"는 이식된 조직 에 대한 어느 면역 반응을 지칭한다 (장기 또는 세포 (예를 들면, 골수)를 포함하고, 이식된 및 주변의 조직의 기능 상실, 통증, 부종, 백혈구증가, 및 혈소판감소를 특징으로 한다). 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "알레르기성 질환"은 알레르기로부터 유발되는 어느 증상, 조직 손상, 또는 조직 기능 손실을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "관절염 질환"은 다양한 병인으로 인한 관절의 염증성 병변을 특징으로 하는 어느 질환을 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "피부염"은 다양한 병인으로 인한 피부 염증을 특징으로 하는 피부 질환의 어느 넓은 패밀리를 지칭한다.

[0481] 효소 활성 (또는 다른 생물학적 활성)의 저해제로서의 화합물의 상대적 효능은 각 화합물이 미리 정의된 정도까지 활성을 저해하는 농도를 결정하고 이후 그 결과를 비교함에 의해 확립될 수 있다. 전형적으로, 상기 바람직한 결정은 생화학적 어세이에서 활성의 50%를 저해하는 농도, 즉, 50% 저해 농도 또는 "IC50"이다. IC50 결정은 본 업계에서 공지된 종래의 기술을 사용하여 달성될 수 있다. 일반적으로, IC50는 연구 하의 저해제의 농도의

범위의 존재 하에서 주어진 효소의 활성을 측정함에 의해 결정할 수 있다. 상기 효소 활성의 실험적으로 얻어진 값은 이후 사용된 상기 저해제 농도에 대해 플로팅된다. 50% 효소 활성을 나타내는 상기 저해제의 농도 (어느 저해제의 부재 하에서의 활성과 비교되는)는 IC50 값으로서 취한다. 유사하게, 적절한 활성의 결정을 통해, 다른 저해 농도를 정의할 수 있다. 예를 들면, 어떤 세팅에서, 90% 저해 농도, 즉, IC90, 등을 확립하는 것이 바람직할 수 있다.

[0482] 따라서, c-met 선택적 저해제는 택일적으로는 어느 또는 모든 다른 부류 수용체 타이로신 키나제 (RTK) 패밀리 원에 대한 IC50 값보다 적어도 10-배, 또다른 양상에서 적어도 20-배, 및 또다른 양상에서 적어도 30-배 더 낮은, c-met 키나제에 대한 50% 저해 농도 (IC50)를 나타내는 화합물을 지칭하는 것으로 이해될 수 있다. 본 발명의 대안적 구체예에서, 용어 c-met 키나제 선택적 저해제는 어느 또는 모든 다른 RTK 패밀리 원에 대한 IC50보다 적어도 50-배, 또다른 양상에서 적어도 100-배, 부가적 양상에서 적어도 200-배, 및 여전히 또다른 양상에서 적어도 500-배, 더 낮은 c-met 키나제에 대한 IC50를 나타내는 화합물을 지칭하는 것으로 이해될 수 있다. c-met 키나제 선택적 저해제는 전형적으로 상기한 바와 같이 선택적으로 c-met 활성을 저해하도록 하는 양으로 투여된다.

[0483] 본 발명의 방법은 인 비보 또는 엑스 비보에서 세포 집단에 적용될 수 있다. "인 비보"는 동물 또는 사람 내와 같은 살아있는 개체 내에 또는 대상의 체 내를 의미한다. 이 맥락에서, 본 발명의 방법은 개체 내에 치료적으로 또는 예방적으로 사용될 수 있다. "엑스 비보" 또는 "인 비트로"는 살아있는 개체의 외부에서를 의미한다. 엑스 비보 세포 집단의 예시는 개체로부터 얻어진 유체 또는 조직 샘플을 포함하지만 이에 제한되지 않는 인 비트로 세포 배양물 및 생물학적 샘플을 포함한다. 그러한 샘플은 본 업계에서 공지된 방법에 의해 얻어질 수 있다. 예시적 생물학적 유체 샘플은 혈액, 뇌척수액, 뇨, 및 침을 포함한다. 예시적 조직 샘플은 종양 및 그의 생체검 사물을 포함한다. 이 맥락에서, 본 발명은 치료적 및 실험 목적을 포함하는 다양한 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명은 주어진 적응증, 세포 유형, 개체, 및 다른 파라미터에 대한 c-met 키나제 선택적 저해제의 투여의 최적 스케줄 및/또는 투여량을 결정하기 위해 엑스 비보 또는 인 비트로에서 사용될 수 있다. 그러한 사용으로부터 얻은 정보는 인 비보 치료에 대한 프로토콜을 설정하기 위해 실험 또는 진단 목적 또는 임상에서 사용될 수 있다. 본 발명이 적합할 수 있는 다른 엑스 비보 사용은 아래에 기술되거나 또는 본업계에서의 숙련자에게 명백해질 것이다.

[0484] 약제학적 조성물

[0485] 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기술된 바와 같은 하나 이상의 부가적 활성 성분을 포함할 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 본 명세서에서 기술된 어느 장애에 대해 투여될 수 있다.

[0486] 어떤 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서의 바람직하지 않은 과-활성, 유해한 또는 해로운 면역 반응과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 그러한 바람직하지 않은 면역 반응은 예를 들면, 천식, 기종, 기관지염, 건선, 알레르기, 아나필락시스, 자가-면역 질환, 류마티스성 관절염, 이식편 대 호스트 질환, 및 홍반성 낭창과 연관되어 있거나 또는 이들을 유도할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 폐염, 홍강, 기관지, 기관, 상기도, 또는 호흡을 위한 신경 및 근육을 침범하는 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 호흡기 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0487] 어떤 구체예에서, 본 발명은 장애 가령 암 가령 급성 골수 백혈병, 흉선, 뇌, 폐, 편평상피세포, 피부, 눈, 망막아종, 안내 흑색종, 구강 및 구강인두, 방광, 위장, 위장, 췌장, 방광, 유방, 자궁경부, 머리, 목, 신장, 신장, 간, 난소, 전립선, 대장결장, 식도, 고환, 부인과, 갑상선, CNS, PNS, AIDS 관련 (예를 들면 림프종 및 카포시 육종) 또는 바이러스성-유도된 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 과증식성 장애의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 어떤 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 비-암성 과증식성 장애 가령 피부의 양성 과형성 (예를 들면, 건선), 재협착, 또는 전립선(예를 들면, 양성 전립선 비대증 (BPH))의 치료를 위한 것이다.

[0488] 본 발명은 또한 포유동물에서의 종양 혈관형성, 만성 염증성 질환 가령 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 피부질환 가령 건선, 습진, 및 경피증, 당뇨병, 당뇨병성 신증, 미숙아 신증, 나이-관련 황반변성, 혈관종, 신경교종, 흑색종, 카포시 육종 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 대장 및 표피 암으로 나타날 수 있는 맥관형성 또는 혈관형성과 관련된 질환을 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다.

[0489] 본 발명은 또한 포유동물에서의 간 질환 (당뇨병 을 포함하는), 췌장염 또는 신장 질환 (증식성 사구체신염 및 당뇨병-유도된 신장 질환 을 포함하는) 또는 통증의 치료를 위한 조성물을 제공한다.

- [0490] 본 발명은 포유동물에서 미분화세포 이식의 예방을 위한 조성물을 더욱 제공한다.
- [0491] 본 발명의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 또는 프로드럭을 제공하도록 전형적으로 제제화된다. 요망되는 경우, 상기 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염 및/또는 배위 복합체 그의, 및 무균 수성 용액 및 다양한 유기 용매, 투과 촉진제, 가용화제 및 보조제를 비롯한 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 가령 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제를 함유한다.
- [0492] 본 발명의 약제학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 약제와 조합으로 투여될 수 있고, 이는 또한 전형적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 요망되는 경우, 본 화합물 및 다른 물질(들)은 제제 내로 혼합될 수 있거나 또는 두 구성성분 모두 별도로 또는 동시에 조합으로 사용하기 위해 별도의 제제 내로 제제화될 수 있다.
- [0493] 방법은 단독으로, 또는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 조합으로 저해제를 투여하는 것을 포함하고, 각각의 경우 임의로 하나 이상의 적절한 희석제, 충전제, 염, 봉해제, 결합제, 윤활제, 활제, 습윤제, 제어 방출 매트릭스, 착색제/향료, 담체, 부형제, 완충제, 안정화제, 가용화제, 및 그의 조합을 포함한다.
- [0494] 다양한 약제학적 조성물의 제제가 본 업계에서 공지되어 있다. 예를 들면, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999) 참조, 이들은 모두 참고로서 그 전체가 본 명세서에 포함된다.
- [0495] 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 카테터 또는 스텐트 또는 흡입을 통해 국소 전달을 통해, 작용 부위로의 상기 화합물의 전달을 가능하게 하는 어떤 경로, 가령 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복강내 또는 주입을 포함하는), 외용 투여 (예를 들면 경피 도포), 직장 투여로 투여될 수 있다. 상기 화합물은 지방질내 또는 척추강내로 또한 투여될 수 있다.
- [0496] 상기 조성물은 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태로 투여될 수 있고, 또는 건조 분말, 가령 동결건조된 형태일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 예를 들면, 고체 투여 형태 가령 캡셀제, 사세제, 카시에, 젤라틴, 종이, 정제, 캡셀제, 좌제, 펠릿제, 환제, 트로키제, 및 로렌지제를 포함하는 전달에 편리한 형태로 포장될 수 있다. 포장의 유형은 소정의 투여 경로에 일반적으로 의존한다. 이식가능한 서방출 제제가 또한 경피 제제로서 고려된다.
- [0497] **투여 경로**
- [0498] 본 발명에 따른 방법에서, 상기 저해제 화합물은 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 약제학적 조성물은 주사용, 또는 경구, 비강, 경피 또는 다음을 포함하는 다른 투여 형태용일 수 있다: 예를 들면, 정맥내, 피부내, 근육내, 유방내, 복강내, 척추강내, 안내, 안구뒤쪽, 폐내 (예를 들면, 에어로졸화된 약물) 또는 피하 주사 (장기 방출 예를 들면, 비막(the-splenic capsule) 하 매립, 뇌를 위한, 또는 각막 내 데포 투여를 포함하는)에 의한; 설하, 항문, 또는 질내 투여에 의한, 또는 예를 들면, 비막(the-splenic capsule), 뇌 하에, 또는 각막 내에 매립된 외과적 이식에 의한. 상기 치료는 단일 투여량 또는 기간에 걸쳐 다수의 투여량으로 구성될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 방법은 상기한 바와 같이 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제, 보존제, 가용화제, 유화제, 보조제 및/또는 담체와 함께 효과적인 양의 본 발명의 조절제를 투여함을 수반한다.
- [0499] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들면, 정제, 캡셀, 환제, 분말, 서방출 제제, 용액, 현탁액으로서 경구 투여용으로, 무균 용액, 현탁액 또는 유액으로서 비경구 주사용으로, 연고 또는 크림으로서 외용 투여용으로, 또는 좌제로서 직장 투여용으로 적절한 형태일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여용으로 적절한 단위 투여 형태일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 종래의 약제학적 담체 또는 부형제 및 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 화합물을 포함한다. 또한, 상기 약제학적 조성물은 다른 의학적 또는 약제학적 약제, 담체, 및 보조제를 포함할 수 있다.
- [0500] 하나의 양상에서, 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물의 경구 투여를 위한 방법을 제공한다. 경구 고체 투여

형태는 일반적으로 Remington's Pharmaceutical Sciences, supra의 Chapter 89에 기술되어 있다. 고체 투여 형태는 정제, 캡슐제, 환제, 트로키제 또는 로렌지제, 및 카시에 또는 펠릿제를 포함한다. 또한, 리포솜 또는 프로티노이드 캡슐화는 상기 조성물을 제제화하기 위해 사용될 수 있다 (예를 들면, 미국 특허 제 4,925,673호에 보고된 프로티노이드 마이크로스피어와 같이). 리포솜 캡슐화는 다양한 중합체로 유도체화된 리포솜을 포함할 수 있다 (예를 들면, 미국 특허 제 5,013,556호). 제제는 본 발명의 화합물 및 위 내 분해에 대해 보호하면서 장 내로 생물학적으로 활성 물질의 방출을 허용하는 불활성 성분을 포함할 수 있다.

[0501] 상기 met 키나제 화합물의 독성 및 치료적 효능은 예를 들면, LD50 (집단 50%에 대해 치사적인 투여량) 및 상기 ED50 (집단 50%에서 치료적으로 효과적인 투여량)을 결정하기 위해 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 부가적으로, 이 정보는 방사선, 화학요법제, 광역학성 요법, 방사주과수 제거, 항-혈관형성 약제, 및 그의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 요법으로 부가적으로 처리된 세포 배양물 또는 실험 동물에서 결정될 수 있다.

[0502] 투여된 상기 화합물의 양은 상기 치료될 포유동물, 장애 또는 병태의 경중도, 투여 속도, 상기 화합물의 성질 및 처방하는 의사의 판단에 의존할 것이다. 그러나, 효과적인 투여량은 단일 또는 분할 투여량으로 체중 당 하루 약 0.001 내지 약 100 mg/kg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일의 범위 내이다. 70 kg 사람에 대해, 이것은 약 0.05 내지 7 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일까지의 양에 해당한다. 어떤 경우, 상기 범위의 하한 아래의 투여량 수준이 충분히 적절할 수 있고, 반면 어떤 경우 여전히 더 큰 투여량을, 예를 들면 그러한 더 큰 투여량을 하루 전체의 투여에 대해 몇 개의 작은 투여량으로 분할함에 의해, 어느 유해한 부작용을 유발함없이 사용할 수 있다.

[0503] 어떤 구체예에서, 본 발명의 화합물은 단일 투여량으로 투여된다. 전형적으로, 그러한 투여는 상기 물질을 빨리 도입하기 위해 주사, 예를 들면, 정맥내 주사에 의해 행해진다. 그러나, 다른 경로도 적절하다면 사용될 수 있다. 단일 투여량의 본 발명의 화합물을 또한 급성 병태의 치료를 위해 사용할 수 있다.

[0504] 본 발명의 방법의 수행에서, 상기 약제학적 조성물은 일반적으로 1 pg 화합물/kg 체중 내지 1000 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 및 1 내지 20 mg/kg범위인 투여량으로 제공되고, 매일 투여량 또는 더 길거나 더 짧은 간격, 예를 들면, 매 격일, 주 2회, 주 1회, 또는 일일 2회 또는 3회에서 동등한 투여량으로 주어진다. 상기 저해제 조성물은 초기 볼루스, 이후의 약물 생성물의 치료적 순환 수준을 유지하기 위해 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 본 업계에서의 통상의 숙련가는 우수한 의학적 실무 및 치료될 개인의 임상 상태에 의해 결정되는 효과적인 투여 및 투여 계획을 용이하게 최적화할 것이다. 투여 빈도는 상기 약제의 약물동력학적 파라미터 및 상기 투여 경로에 의존할 것이다. 최적 약제학적 제제는 투여 경로 및 소정의 투여에 따라 본 업계에서의 숙련가에 의해 결정될 수 있다 [예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, pp. 1435-1712 참조, 이 개시물은 참고로서 본 명세서에 포함된다]. 그러한 제제는 물리적 상태, 안정성, 인 비보 방출 속도, 및 투여된 약제의 인 비보 클리어런스 속도에 영향을 미칠 수 있다. 투여 경로에 따라서, 적절한 투여량은 체중, 체 표면적 또는 장기 크기에 따라서 계산될 수 있다. 상기한 제제 각각을 수반하는 치료를 위한 적절한 투여량을 결정하기 위해 필요한 계산의 추가적 정밀화는 과도한 실험없이, 특히 본 명세서에서 개시된 상기 투여 정보 및 어세이, 그리고 사람 임상 시험에서 관찰되는 약물동력학 데이터의 면에서 본 업계에서 통상의 숙련가에 의해 일상적으로 행해진다. 적절한 투여량은 약물의 작용을 개질하는 다양한 인자, 예를 들면, 상기 약물의 특징의 활성, 적응증의 경중도, 및 개체의 반응성, 연령, 병태, 체중, 성별 및 개체의 식이, 투여 시간 및 다른 임상적 인자를 고려하여 적절한 의사와 함께 혈액 수준 투여량에 대한 확립된 어세이를 사용함에 의해 확정될 수 있다. 연구가 수행됨에 따라, 상기 적절한 투여량 수준 및 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 다양한 질환 및 병태에 대한 치료 기간에 관해 추가적 정보가 나올 것이다.

[0505] 어떤 구체예에서, 본 발명의 화합물은 다중 투여량으로 투여된다. 투여는 일일 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 초과일 수 있다. 투여는 일개월당 1회, 2주에 1회, 1주에 1회 또는 격일에 1회일 수 있다. 또다른 구체예에서 본 발명의 화합물 및 또다른 약제는 일일 약 1회 내지 일일 약 6회 함께 투여된다. 또다른 구체예에서 본 발명의 화합물 및 약제의 투여는 약 7 일 미만동안 계속된다. 여전히 또다른 구체예에서 상기 투여는 약 6, 10, 14, 28 일, 2개월, 6개월 또는 1년 계속된다. 어떤 경우, 필요한만큼 길게 연속 투여가 달성되고 유지된다.

[0506] 본 발명의 약제의 투여는 필요한만큼 길게 계속될 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 약제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 또는 28 일 초과 동안 투여된다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 약제는 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 일 미만 동안 투여된다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 약제는 예를 들면, 만성 효과의 치료를 위해 만성적

으로 또는 연속 기준으로 투여된다.

- [0507] 효과적인 양의 본 발명의 화합물은 직장, 설하, 비강내 및 경피 경로를 포함하는 유사한 용도를 가지는 약제의 어떠한 허용된 투여 형태에 의해, 동맥내 주사, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 외용, 또는 흡입 제로 단일 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있다.
- [0508] 본 발명의 화합물은 투여량으로 투여될 수 있다. 화합물 약물동력학에서의 대상간 편차로 인해, 투여 계획의 개별화가 최적 요법을 위해 필요하다는 것이 업계에 공지되어 있다. 본 발명의 화합물에 대한 투여는 본 개시물에 비추어 일상적 실험에 의해 발견될 수 있다.
- [0509] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 약제를 포함하는 조성물 내에 투여되고, 상기 약제가 본 발명의 화합물보다 더 짧은 반감기를 가질 때, 상기 약제 및 본 발명의 화합물의 단위 투여량 형태를 따라서 제어할 수 있다.
- [0510] 본 발명의 저해제는 선형 중합체 (예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리라이신, 텍스트란, 등.), 분지쇄 중합체 (미국 특허 제 4,289,872호 및 제5,229,490호; PCT 공개 번호 WO 93/21259 참조), 지질, 콜레스테롤 기 (가령 스테로이드), 또는 탄화수소 또는 올리고사카라이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 담체 분자와 공유적으로 또는 비공유적으로 연결될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물에서의 사용을 위한 담체의 특징의 예시는 탄화수소-기초 중합체 가령 트레할로스, 만니톨, 자일리톨, 수크로스, 락토스, 솔비톨, 텍스트란 가령 시클로덱스트란, 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 또한, 리포솜, 마이크로캡셀제 또는 마이크로스피어, 포집 복합체, 또는 다른 유형의 담체의 사용도 고려된다.
- [0511] 기타 담체는 하나 이상의 물 가용성 중합체 부착물 가령 미국 특허 제 4,640,835호, 제4,496,689호, 제 4,301,144호, 제4,670,417호, 제4,791,192호 및 제4,179,337호에 기술된 바와 같은 폴리옥시에틸렌 글리콜, 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함한다. 본 업계에서 공지된 여전히 다른 유용한 담체 중합체는 모노메톡시-폴리에틸렌 글리콜, 폴리-(N-비닐 피롤리돈)-폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 호모중합체, 폴리프로필렌 옥사이드 에틸렌 옥사이드 공-중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들면, 글리세롤) 및 폴리비닐 알콜, 또한 이들 중합체의 혼합물을 포함한다.
- [0512] 이관능성 약제를 사용한 유도체화는 본 발명의 화합물을 지지체 매트릭스 또는 담체에 가교결합시키기 위해 유용하다. 하나의 그러한 담체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 상기 PEG 기는 어느 편리한 분자량일 수 있고 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 상기 PEG의 평균 분자량은 약 2 kDa 내지 약 100 kDa, 또다른 양상에서 약 5 kDa 내지 약 50 kDa, 및 추가의 양상에서 약 5 kDa 내지 약 10 kDa 범위일 수 있다. 상기 PEG 기는 일반적으로 PEG 모이어티 상의 반응성 기 (예를 들면, 알데히드, 아미노, 에스테르, 티올, ci-할로아세틸, 말레이미도 또는 히드라지노 기)를 통해 상기 표적 저해제 화합물 상의 반응성 기 (예를 들면, 알데히드, 아미노, 에스테르, 티올, a-할로아세틸, 말레이미도 또는 히드라지노 기)에 아실화, 환원적 알킬화, 마이클 부가, 티올 알킬화 또는 다른 화학선택적 컨주게이션/결합 방법을 통해 본 발명의 화합물에 부착된다. 가교결합체는 예를 들면, 4-아지도살리실릭 산을 가지는 에스테르, 디숙시니미딜 에스테르 가령 3,3'-디티오비스 (숙시니미딜프로피오네이트를 포함하는) 호모이관능성 이미도에스테르, 및 이관능성 말레이미드 가령 비스-N-말레이미도-1,8-옥탄을 포함할 수 있다. 유도체화제 가령 메틸-3-[(p-아지도페닐)디티올프로피오이미데이트는 광의 존재 하에서 가교결합을 형성할 수 있는 광활성 중간체를 생성한다. 택일적으로, 반응성 수-불용 매트릭스 가령 시아노젠 브로마이드-활성화된 탄화수소 및 미국 특허 제3,969,287호; 제3,691,016호; 제4,195,128호; 제4,247,642호; 제4,229,537호; 및 제4,330,440호에서 기술된 반응성 기질을 저해제 고정을 위해 사용할 수 있다.
- [0513] **치료 방법**
- [0514] 본 발명은 또한 c-met 키나제 및 패밀리의 오작동과 연관되어 있는 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 질환 상태를 치료하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0515] 본 명세서에서 제공된 치료 방법은 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 대상에게 투여함을 포함한다. 하나의 구체예에서, 본 발명은 포유동물에서 자가면역 질환을 포함하는 염증 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 상기 포유동물에게 투여함을 포함한다.
- [0516] 본 명세서에서 제공된 화합물로 치료가능한 장애, 질환, 또는 병태는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:
- [0517] · 염증성 또는 알레르기성 질환, 다음을 포함함: 전신성 아나필락시스 및 과민성 장애, 아토피성 피부염, 두드러기, 약물 알레르기, 벌레 물림 알레르기, 식품 알레르기 (복강 질환 등 을 포함하는), 아나필락시스, 혈청병,

약물 반응, 벌레 독 알레르기, 과민성 폐렴, 혈관부종, 다형 홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 아토피성 각결막염, 성병 각결막염, 거대 유두 결막염, 및 비만 세포증;

[0518] ·염증성 장 질환, 다음을 포함함: 크론병, 궤양성 대장염, 회장염, 장염, 및 괴사성 전장염;

[0519] ·맥관염, 및 베체트 증후군;

[0520] ·건선 및 염증성 피부병, 다음을 포함함: 피부염, 습진, 알레르기성 접촉성 피부염, 사람 유두종바이러스, HIV 또는 RLV 감염, 세균, 진균, 및 기타 기생성 피부 병리학으로부터 유래한 것들을 포함하는 바이러스성 피부 병리학, 및 피부 홍반성 낭창;

[0521] ·천식 및 호흡기 알레르기성 질환, 다음을 포함함: 알레르기성 천식, 운동 유도된 천식, 알레르기성 비염, 중이염, 과민성 폐 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 다른 호흡기 문제;

[0522] ·자가면역 질환 및 염증성 병태, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않음: 급성 파종성 뇌척수염 (ADEM), 애디슨병, 항인지질 항체 증후군 (APS), 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강병, 크론병, 당뇨병 (유형 1), 굿파스튜어 증후군, 그레이브스병, 길리안-바레 증후군 (GBS), 레이노 증후군, 하시모토씨병, 홍반성 낭창, 전신성 홍반성 낭창 (SLE), 다발성 경화증, 중증 근무력증, 안구간대경련-근간대경련 증후군 (OMS), 시신경염, 오르드 갑상선염, 천포낭, 다발성관절염, 원발담즙간경변증, 건선, 류마티스성 관절염, 건선성관절염, 통풍성 관절염, 척추염, 반응성 관절염, 만성 또는 급성 사구체신염, 홍반성 신염, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두 동맥염 (또한 "거대 세포 동맥염"로서 공지됨), 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너육아종증, 전신 탈모증, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 자율신경이상증, 자궁내막증, 화농성한선염, 간질성 방광염, 신경근육긴장증, 유육종증, 경피증, 궤양성 대장염, 결합조직 질환, 자가면역 폐 염증, 자가면역 갑상선염, 자가면역 염증성 눈 질환, 백반, 및 외음부동통 증후군. 다른 장애는 골-재흡수 장애 및 혈전증을 포함함;

[0523] ·조직 또는 장기 이식 거부 장애, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않음: 이식편 거부 (동종이식편 거부 및 이식편-대-호스트 질환 (GVHD)을 포함하는), 예를 들면, 피부편 거부, 고체 장기 이식 거부, 골수 이식 거부;

[0524] ·열;

[0525] ·심혈관 장애, 다음을 포함함: 급성 심부전, 저혈압, 고혈압, 협심증, 심근경색, 심근증, 울혈성 심부전, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 질환, 재협착, 및 혈관 협착;

[0526] ·뇌혈관 장애, 다음을 포함함: 외상성 뇌 손상, 뇌졸중, 허혈성 재관류 손상 및 동맥류;

[0527] ·유방, 피부, 전립선, 자궁경부, 자궁, 난소, 고환, 방광, 폐, 간, 후두, 구강, 대장 및 위장관 (예를 들면, 식도, 위장, 췌장), 뇌, 갑상선, 혈액, 및 림프계의 암;

[0528] ·섬유증, 결합조직 질환, 및 유육종증;

[0529] ·생식기 및 생식 병태, 다음을 포함함: 발기 부전;

[0530] ·위장관 장애, 다음을 포함함: 위염, 궤양, 오심, 췌장염, 및 구토;

[0531] ·신경 장애, 다음을 포함함: 알츠하이머병;

[0532] ·수면 장애, 다음을 포함함: 불면증, 기면증, 수면 무호흡 증후군, 및 픽윅 증후군;

[0533] ·통증, 감염으로 인한 근육통;

[0534] ·신장 장애;

[0535] ·안과 장애, 다음을 포함함: 녹내장;

[0536] ·감염성 질환, 다음을 포함함: HIV;

[0537] ·패혈증; 패혈성 쇼크; 내독소 쇼크; 그램 음성 패혈증; 그램 양성 패혈증; 독성 쇼크 증후군; 패혈증, 외상, 또는 출혈에 대해 2차적인 다중 장기 손상 증후군;

[0538] ·폐 또는 호흡기 조건, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않음: 천식, 만성 기관지염, 알레르기성 비염, 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 만성 폐 염증성 질환 (예를 들면, 만성 폐쇄성 폐 질환), 규폐증, 폐 유육종증, 흉막염, 폐포염, 맥관염, 폐렴, 기관지 확장, 유전적 기종, 및 폐 산소 독성;

- [0539] · 허혈성-재관류 손상, 예를 들면, 상기 심근, 뇌, 또는 사지의 허혈성-재관류 손상;
- [0540] · 섬유증, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않음: 낭포성 섬유증; 켈로이드 형성 또는 흉터 조직 형성;
- [0541] · 중추 또는 말초 신경계 염증성 병태, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않음: 수막염 (예를 들면, 급성 화학성 수막염), 뇌염, 및 뇌 또는 척수 손상으로 인한 작은 외상;
- [0542] · 쇼그렌 증후군; 질환 수반 백혈구 누출; 알콜성 간염; 세균 폐렴; 지역사회성 폐렴 (CAP); 폐포자충 폐렴 (PCP); 항원-항체 복합체 매개된 질환; 저혈량성 쇼크; 급성 및 지연성 과민증; 질환 상태로 인한 백혈구 질환 및 전이; 열 손상; 과립구 수혈 연관된 증후군; 시토킨-유도된 독성; 뇌졸중; 췌장염; 심근경색, 호흡기 합포세포 바이러스 (RSV) 감염; 및 척수 손상.
- [0543] 특정의 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 방법으로 치료가능한 암 또는 암들은 다음을 포함하지만, 또는 이에 제한되지 않는다,
- [0544] · 백혈병, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 급성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 가령 골수아세포, 전골수구, 골수단핵구, 단핵구, 적백혈병 백혈병 및 골수이형성 증후군 또는 증상 그외 (가령 빈혈, 혈소판감소, 호중구감소증, 이혈구감소증 또는 범혈구감소증), 불응성 빈혈 (RA), 관상 철아구를 가지는 RA(RARS), 과량의 아구를 가지는 RA(RAEB), 전환 중인 RAEB (RAEB-T), 전백혈병, 및 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML);
- [0545] · 만성 백혈병, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 만성 골수성 (granulocytic) 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 및 모발 세포 백혈병;
- [0546] · 진성 다혈구증;
- [0547] · 림프종, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 호지킨성 질환 및 비-호지킨성 질환;
- [0548] · 다발성 골수종, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 무증상의골수종, 비분비성 골수종, 골경화성 골수종, 혈장 세포 백혈병, 단발성 형질 세포종, 및 골수외성 형질 세포종;
- [0549] · 발덴스트롬 마크로글로불린혈증;
- [0550] · 단클론성 감마글로불린장애;
- [0551] · 양성 단클론성 감마글로불린장애;
- [0552] · 중쇄 질환;
- [0553] · 골 및 결합조직 육종, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 골 육종, 골육종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 거대 세포 종양, 골의 섬유육종, 척색종, 골막 육종, 연-조직 육종, 혈관육종 (혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프혈관육종, 전이성 암, 신경초종, 횡문근육종, 및 활막육종;
- [0554] · 뇌 종양, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 신경교종, 성상세포종, 뇌 줄기 신경교종, 뇌질피복 세포, 희돌기교종, 비-교질 종양, 청신경종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체세포종, 송과체아세포종, 및 원발성 뇌 림프종;
- [0555] · 유방암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 선암, 소엽성 (소세포) 암종, 관내암종, 수질 유방암, 점액 유방암, 관상 유방암, 유두 유방암, 원발성 암, 파제트병, 및 염증성 유방암;
- [0556] · 부신 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 크롬 친화성 세포종 및 부신피질 암종;
- [0557] · 갑상선암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 유두 또는 난포갑상선암, 수질 갑상선암, 및 악성 갑상선암;
- [0558] · 췌장암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 인슐린종, 가스트리노마, 글루카곤종, 혈관활성 장펩티드종, 소마토스타틴-분비 종양, 및 암양종 또는 섬 세포 종양;
- [0559] · 뇌하수체 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 쿠싱병, 프로락틴-분비 종양, 말단 비대증, 및 요붕증;
- [0560] · 눈 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 안과 흑색종 가령 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 및 모양체 흑색종, 및 망막아종;

- [0561] · 질 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 편평상피세포 암종, 선암, 및 흑색종;
- [0562] · 외음부암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 편평상피세포 암종, 흑색종, 선암, 기저 세포 암종, 육종, 및 파제트병;
- [0563] · 자궁경부암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 편평상피세포 암종, 및 선암;
- [0564] · 자궁 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 자궁내막 암종 및 자궁 육종;
- [0565] · 난소암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 난소상피 암종, 경계형 종양, 생식 세포 종양, 및 간질성 종양;
- [0566] · 식도암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 편평상피암, 선암, 아데노이드 낭포성 암종, 점막표피양 암종, 아테노편평상피암종, 육종, 흑색종, 형질 세포종, 위상암, 및 궤리세포 (소세포) 암종;
- [0567] · 위암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 선암, 균상 (폴리포이드), 궤사성, 표재 확장성, 산재성 확장성, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종, 및 암육종;
- [0568] · 대장 암;
- [0569] · 직장 암;
- [0570] · 간 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 간세포 암종 및 간아종;
- [0571] · 담낭 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 선암;
- [0572] · 담관암종, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 유두, 결절성, 및 산재성;
- [0573] · 폐암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 비-소세포 폐암, 편평상피세포 암종 (표피 암종), 선암, 대-세포 암종, 및 작은-세포 폐암;
- [0574] · 고환 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 생식기 종양, 정상피종, 악성, 클래식 (전형적), 정모세포, 비정상피종, 태생성 암종, 기형 암종, 및 융모암종 (난황 종양);
- [0575] · 전립선암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 선암, 평활근육종, 및 횡문근육종;
- [0576] · 음경암;
- [0577] · 구강 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 편평상피세포 암종;
- [0578] · 기저 암;
- [0579] · 침샘 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 선암, 점막표피양 암종, 및 아데노이드낭포성 암종;
- [0580] · 인두 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 편평상피세포 암 및 위상암;
- [0581] · 피부암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 기저 세포 암종, 편평상피세포 암종 및 흑색종, 표재 확장성 흑색종, 결절성 흑색종, 검버섯악성 흑색종, 및 선단 흑자성 흑색종;
- [0582] · 신장 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 신장 세포 암, 선암,
- [0583] · 부신종, 섬유육종, 및 전이 세포 암 (신우 및/또는 수뇨관);
- [0584] · 윌름즈 종양;
- [0585] · 방광 암, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않음: 전이 세포 암종, 편평상피세포 암, 선암, 및 암육종; 및 다른 암,을 포함하는, 이에 제한되지 않는다, 점액육종, 골형성 육종, 내피육종, 림프혈관-내피육종, 종피종, 활막종, 혈관아종, 상피 암종, 낭종암, 기관지원성 암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 및 유두 선암
- [0586] Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America 참조.
- [0587] 본 발명의 치료 방법은 사람 의약 및 수의학 의약의 분야에서 유용하다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 치료될 개체는 포유동물, 바람직하게는 사람, 또는 다른 동물일 수 있다. 수의학 목적으로, 개체는 소, 양, 돼지, 말 및 염소를 포함하는 농장 동물; 반려 동물 가령 개 및 고양이; 야생 및/또는 동물원 동물; 마우스, 래트, 토끼,

기니아피그 미 및 햄스터를 포함하는 실험 동물; 및 가금 가령 닭, 칠면조, 오리 및 거위를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0588] 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 상기 화합물은 암 가령 급성 골수 백혈병, 흉선, 뇌, 폐, 편평상피세포, 피부, 눈, 망막아종, 안내 흑색종, 구강 및 구강인두, 방광, 위장, 위장, 췌장, 방광, 유방, 자궁경부, 머리, 목, 신장, 신장, 간, 난소, 전립선, 대장결장, 식도, 고환, 부인과, 갑상선, CNS, PNS, AIDS-관련 (예를 들면 림프종 및 카포시 육종) 또는 바이러스성-유도된 암의 치료를 위해 사용된다. 어떤 구체예에서, 상기 방법은 비-암성 과증식성 장애 가령 피부의 양성 과형성(예를 들면, 건선), 재협착, 또는 전립선(예를 들면, 양성 전립선 비대증 (BPH))의 치료에 관한 것이다.

[0589] 본 발명은 또한 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는 포유동물에서 맥관형성 또는 혈관형성과 관련된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 어떤 구체예에서, 상기 방법은 종양 혈관형성, 만성 염증성 질환 가령 류마티스성 관절염, 아테롬성 동맥 경화증, 염증성 장 질환, 피부질환 가령 건선, 습진, 및 경피증, 당뇨병, 당뇨병성 신증, 미숙아 신증, 나이-관련 황반변성, 혈관종, 신경교종, 흑색종, 카포시 육종 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 대장 및 표피 암으로 구성된 그룹으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0590] 본 발명의 방법에 따라서 본 발명의 화합물로 치료가능한 환자는 예를 들면, 다음을 가진다고 진단된 환자를 포함한다: 건선; 재협착; 아테롬성 동맥 경화증; BPH; 유방암 가령 유선 내 관 조직에서의 관 암종, 수질 암종, 콜로이드 암종, 관상 암종, 및 염증성 유방암; 상피 난소종양 가령 난소 내 선암 및 난소로부터 복강 내로 이동한 선암을 포함하는 난소암; 자궁 암; 자궁경부암 가령 상기 편평상피세포 암종 및 선암을 포함하는 자궁경부상피 내 선암; 전립선암, 가령 다음으로부터 선택된 전립선암: 선암 또는 골로 이동한 선암; 췌장암 가령 췌장관 조직 내 상피양 암종 및 췌장관 내 선암; 방광 암 가령 뇨 방광 내 전이 세포 암종, 요상피 암종 (전이 세포 암종), 방광 내의 요상피 세포 내 종양, 편평상피세포 암종, 선암, 및 소세포 암; 백혈병 가령 급성 골수 백혈병 (AML), 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 모발 세포 백혈병, 골수형성장애, 골수증식성 장애, 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 비만 세포증, 만성 림프성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 및 골수이형성 증후군 (MDS); 골 암; 폐암 가령 비-소세포 폐암 (NSCLC), 이는 편평상피세포 암종, 선암, 및 대 세포 미분화 암종, 및 소세포 폐암으로 나누어짐; 피부암 가령 기저 세포 암종, 흑색종, 편평상피세포 암종 및 자외선각화증, 이는 어떤 경우 편평상피세포 암종을 발병시키는 피부병태임; 눈 망막아종; 피부 또는 안내 (눈) 흑색종; 원발성 간 암 (간 내에서 시작하는 암); 신장 암; 갑상선암 가령 유두, 여포, 수질 및 악성; AIDS-관련 림프종 가령 산재성 대 B-세포 림프종, B-세포 면역아세포 림프종 및 작은 비-분해 세포 림프종; 카포시 육종; 간염 B 바이러스 (HBV), 간염 C 바이러스 (HCV), 및 간세포 암종을 포함하는 바이러스-유도된 암; 사람 림프추향성 바이러스-유형 1 (HTLV-I) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종; 및 사람 유두종 바이러스 (HPV) 및 자궁경부암; 중추 신경계 암 (CNS) 가령 원발성 뇌 종양, 이는 신경교종 (성상세포종, 악성 성상세포종, 또는 다형교아종), 희돌기교종, 뇌질피복 세포, 수막종, 림프종, 신경초종, 및 수모세포종을 포함함; 말초 신경계 (PNS) 암 가령 신경섬유종 및 신경초종을 포함하는 청 신경종 및 악성 말초신경초종 (MPNST), 악성 섬유성 세포종, 악성 섬유성 조직구종, 악성 수막종, 악성 중피종, 및 악성 혼합 부종신관 종양; 구강 및 구강인두 암 가령, 하인두 암, 후두 암, 비인두 암, 및 구강인두 암; 위암 가령 림프종, 위장 간질성 종양, 및 암양종 종양; 고환 암 가령 생식 세포 종양 (GCTs), 이는 정상피종 및 비정상피종을 포함함, 및 생식선 간질성 종양, 이는 레이디 세포 종양 및 세르틀리 세포 종양을 포함함; 흉선 암 가령 흉선종, 흉선암, 호지킨병, 비-호지킨 림프종 암양종 또는 암양종 종양; 직장 암; 및 대장 암.

[0591] 본 발명은 또한 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는 포유동물에서 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0592] 또한, 본 명세서에서 기술된 상기 화합물은 여드름을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0593] 또한, 본 명세서에서 기술된 상기 화합물은 아테롬성 동맥 경화증을 포함하는 동맥 경화증의 치료를 위해 사용될 수 있다. 동맥 경화증은 중간 또는 대 동맥의 어떠한 경화를 기술하는 일반적 용어이다. 아테롬성 동맥 경화증은 특이적으로 죽상판으로 인한 동맥의 경화이다.

[0594] 또한 본 명세서에서 기술된 상기 화합물은 사구체신염의 치료를 위해 사용될 수 있다. 사구체신염은 사구체 염증을 특징으로 하는 원발성 또는 2차 자가면역 신장 질환이다. 사구체신염은 무증상이거나, 또는 혈뇨 및/또는 단백뇨와 함께 나타날 수 있다. 급성, 아급성 또는 만성 사구체신염으로 나누어지는 많은 인식된 유형이 있다. 원인은 감염성 (세균, 바이러스성 또는 기생성 병원균), 자가면역 또는 방종양성이다.

- [0595] 부가적으로, 본 명세서에서 기술된 상기 화합물은 다음의 치료를 위해 사용될 수 있다: 활액낭염, 루프스, 급성 파종성 뇌척수염 (ADEM), 애디슨병, 항인지질 항체 증후군 (APS), 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강염, 크론병, 당뇨병 (유형 1), 굿파스튜어 증후군, 그레이브스병, 길리안-바레 증후군 (GBS), 하시모토씨병, 염증성 장 질환, 홍반성 낭창, 중증 근무력증, 안구간대경련-근간대경련 증후군 (OMS), 시신경염, 오르드 갑상선염 골관절염, 포도막염, 수포창, 다발성관절염, 원발담즙간경변증, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너육아종증, 전신 탈모증, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 자율신경이상증, 자궁 내막증, 화농성한선염, 간질성 방광염, 신경근육긴장증, 유육종증, 경피증, 켈양성 대장염, 백반, 외음부동통 증후군, 맹장염, 동맥염, 관절염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경관염, 담관염, 담낭염, 용모양막염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부근염, 심장내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합 조직염, 위염, 위장관염, 치은염, 간염, 한선염, 회장염, 홍채염, 후두염, 유방염, 수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신염, 제염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 능막염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비강염, 구내염, 활액막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 맥관염, 또는 외음염.
- [0596] 본 발명은 또한 치료적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여함을 포함하는 포유동물에서 심혈관 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 심혈관 병태의 예시는 아테롬성 동맥 경화증, 재협착, 혈관 폐색 및 카로티드 폐쇄성 질환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0597] 또다른 양상에서, 본 발명은 백혈구의 기능을 교란시키거나 파골세포의 기능을 교란시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 백혈구 또는 파골세포 기능 교란 양의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0598] 본 발명의 또다른 양상에서, 하나 이상의 본 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상의 눈에 투여함에 의해 안과 질환을 치료하기 위한 방법이 제공된다.
- [0599] 본 발명은 키나제의 활성을 조절하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 키나제를 접촉시킴에 의해 키나제의 활성을 조절하는 방법을 더욱 제공한다. 조절은 키나제 활성을 저해함 또는 활성화할 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 키나제를 접촉시킴에 의해 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 용액을 접촉시킴에 의해 상기 용액 내 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 세포를 상기 세포 내 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴에 의해 상기 세포 내 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 조직 내 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 상기 조직을 접촉시킴에 의해 조직 내 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 유기체를 상기 유기체 내 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴에 의해 유기체 내 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 동물을 상기 동물 내 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴에 의해 동물 내 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 포유동물을 상기 포유동물 내 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴에 의해 포유동물에서의 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 사람을 상기 사람에서의 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴에 의해 사람에서의 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 키나제를 본 발명의 화합물과 접촉시킨 후의 키나제 활성의 %는 상기 접촉시키는 단계 부재시의 키나제 활성의 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 또는 99% 미만이다.
- [0600] 어떤 구체예에서, 상기 키나제는 단백질 키나제, 더욱 특히 비-수용체 또는 수용체 타이로신 단백질 키나제이다. 어떤 구체예에서, 상기 키나제는 필요하다면 돌연변이를 포함하는 다음 C-met로 구성된 그룹으로부터 선택된다; AbI, VEGFR, Ephrin 수용체 B4 (EphB4); TEK 수용체 타이로신 키나제 (HE2); FMS-관련 타이로신 키나제 3 (FLT-3); 혈소판 유래 성장 인자 수용체 (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; 상피 성장 인자 수용체 (EGFR); 키트; 인슐린 수용체 (IR) 및 IGFR.
- [0601] 본 발명은 c-met 키나제를 상기 c-met 키나제의 활성을 조절하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴에 의해 c-met 키나제 활성을 조절하는 방법을 더욱 제공한다. 조절은 c-met 키나제 활성을 저해함 또는 활성화할 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 c-met 키나제를 상기 c-met 키나제의 활성 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴에 의해 c-met 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 c-met 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다. 그러한 저해는 용액 내, 하나 이상의 c-met 키나제를 발현시키는 세포 내, 하나 이상의 c-met 키나제를 발현시키는 세포를 포함하는 조직 내, 또는 하나 이상의 c-met 키나제

를 발현시키는 유기체 내에서 일어날 수 있다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 동물을 상기 동물 내 c-met 키나제의 활성을 저해하기에 충분한 양의 본 발명의 화합물과 접촉시킴에 의해 동물 (포유동물 가령 사람을 포함하는) 내 c-met 키나제 활성을 저해하는 방법을 제공한다.

[0602] **조합 치료**

[0603] 본 발명은 또한 다른 경로를 조절하는 공지된 물질, 또는 동일 경로의 다른 구성성분, 또는 심지어 표적 효소의 중복되는 세트가 본 발명의 화합물과 조합으로 사용되는 병용 요법에 대한 방법을 제공한다. 하나의 양상에서, 그러한 요법은 상승적 또는 상가적 치료 효과를 제공하기 위해, 본 화합물과 화학요법제, 치료적 항체, 및 방사선 치료와의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0604] 자가면역 질환의 치료를 위해, 본 화합물 또는 약제학적 조성물은 Enbrel[®], Remicade[®], Humira[®], Avonex[®], 및 Rebif[®]을 포함하지만 이에 제한되지 않는 흔히 처방되는 약물과 조합으로 사용될 수 있다. 호흡기 질환의 치료를 위해, 본 화합물 또는 약제학적 조성물은 Xolair[®], Advair[®], Singulair[®], 및 Spiriva[®]을 포함하지만 이에 제한되지 않는 흔히 처방되는 약물과 조합으로 투여될 수 있다.

[0605] 본 발명의 화합물은 염증성 병태 가령 뇌척수염, 천식, 및 본 명세서에서 기술된 다른 질환의 증상 완화하도록 작용하는 다른 약제와 함께 제제화 또는 투여될 수 있다. 이들 약제는 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAIDs), 예를 들면 아세틸살리실릭 산; 이부프로펜; 나프록센; 인도메타신; 나부메톤; 톨메틴; 등을 포함한다. 코르티코스테로이드는 염증을 감소시키고 면역계의 활성을 억제하기 위해 사용된다. 이 유형의 가장 흔히 처방되는 약물은 프레드니손이다. 클로로퀸 (Aralen) 또는 히드록시클로로퀸 (Plaquenil)이 또한 루프스를 가지는 어떤 개체에서 매우 유용할 수 있다. 이들은 루프스의 피부 및 관절 증상에 대해 가장 흔히 처방된다. 아자티오프린 (Imuran) 및 시클로포스파미드 (Cytoxan)은 염증을 억제하고 면역계를 억제하는 경향이 있다. 다른 약제, 예를 들면 메토타렉세이트 및 시클로스포린은 루프스 증상을 제어하기 위해 사용된다. 항응고제는 혈액이 급속히 응고하는 것을 예방하기 위해 사용된다. 이들은 매우 저용량에서 혈소판이 헤파린/쿠마딘에 부착하는 것을 예방하는 아스피린에까지 걸친다.

[0606] 또다른 하나의 양상에서, 본 발명은 또한 항암제 (예를 들면 화학요법제)의 양과 조합으로 본 발명의 화합물의 양을 포함하는, 포유동물에서 비정상 세포 성장을 저해하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 많은 화학요법제는 현재 본 업계에서 공지되어 있고 본 발명의 화합물과 조합으로 사용될 수 있다.

[0607] 어떤 구체예에서, 상기 화학요법제는 유사분열 저해제, 알킬화제, 항-대사체, 끼어들기 항생제, 성장 인자 저해제, 세포 주기 저해제, 효소, 토포아이소머라제 저해제, 생물학적 반응 개질제, 항-호르몬제, 혈관형성 저해제, 및 항-안드로겐제로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 비-제한적 실시예는 화학요법제, 세포독성제, 및 비-펩티드 소분자 가령 Gleevec (이마티니브 메실레이트), Velcade (보르테조미브), Iressa (게피티니브), Sprycel (다사티니브), 및 Adriamycin 그리고 화학요법제의 호스트이다. 화학요법제의 비-제한적 예시는 다음을 포함한다: 알킬화제 가령 티오테파 및 시클로스포스파미드 (CYTOXANTM); 알킬 설포네이트 가령 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 가령 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 유레도파; 알트레트아민, 트리에틸렌멜아민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜아민을 포함하는 에틸렌아민 및 메틸아민; 질소 무스타드 가령 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레트아민, 메클로레트아민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벵비킨, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포아미드, 우라실 무스타드; 니트로소우레아 가령 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제 가령 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, CasodexTM, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르-피로마이신, 퓨로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜베르시딘, 우베니벡스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사체 가령 메토타렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴릭산 유사체 가령 데노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트리메토타렉세이트; 푸린 유사체 가령 플루다라빈, 6-머캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 가령 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘, 안드로젠 가령 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-부신제 가령 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 폴릭산 보충물 가령 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부

실; 비스안트렌; 에다트렉세이트; 데포프아민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 펜탄단; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카바진; PSK.R™-; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 우레탄; 빈데신; 데카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예를 들면 파클리탁셀 (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ.) 및 도세탁셀 (TAXOTERE™, Rhon- Poulenc Rorer, Antony, France); 레티놀산; 에스페라미신; 카페스타빈; 및 상기 중 어느 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체. 적절한 화학요법제 세포 킨디서너로서 또한 포함되는 것은 종양에 작용하는 호르몬을 조절 또는 저해하도록 작용하는 항- 호르몬제, 가령 예를 들면 타목시펜 (Nolvadex™), 탈록시펜, 아로마타제 저해 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케톡시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (Fareston)을 포함하는 항-에스트로겐; 및 항-안드로겐제 가령 플루트아미드, 닐루트아미드, 비칼루트아미드 (Casodex), 루프롤리드, 및 고세렐린 (Zoladex); 클로람부실; 켈시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토타렉세이트; 백금 유사체 가령 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈플라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이밴드로네이트; 캄포테신-11 (CPT-11); 토포아이소머라제 저해제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO), 17 α -에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레디니손, 메틸-테스토스테론, 프레디니손, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 메드록시프로게스테론아세테이트, 매트릭스 메탈로프로티나제 저해제, EGFR 저해제, Pan Her 저해제, VEGF 저해제, 다음을 포함함: 항-VEGF 항체로서 가령 아바스틴, 및 소분자 가령 ZD6474 및 SU6668, 바탈라니브, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, 및 CEP-7055. 항-Her2 항체 (가령 Genentech로부터의 헤르셉틴)도 또한 이용가능할 수 있다. 적절한 EGFR 저해제는 게피티니브, 예를 로티니브, 및 세툽시마브를 포함한다. Pan Her 저해제는 카네르티니브, EKB-569, 및 GW-572016을 포함한다. 더욱 적절한 항암제는 Src 저해제, MEK-1 키나제 저해제, MAPK 키나제 저해제, PI3 키나제 저해제, 및 PDGF 저해제, 가령 이미타니브를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한 포함되는 것은 고체 종양으로의 혈류를 차단함에 의해 암세포의 영양을 고갈시켜 암세포를 정지시키도록 하는 항-혈관형성 및 항혈관계이다. 또한 안드로겐 의존성 암종이 비-증식성이 되도록 하는 거제도 이용가능할 수 있다. 또한 포함되는 것은 IGF1R 저해제, 비-수용체의 저해제 및 수용체 타이로신 키나제, 및 인테그린 신호전달의 저해제이다. 부가적 항암제는 마이크로튜불-안정화제 7-O-메틸티오메틸파클리탁셀 (미국 특허 제 5,646,176호에 개시됨), 4-데스아세틸-4-메틸카보네이트 파클리탁셀, 3'-tert-부틸-3'-N-tert-부틸옥시카르보닐-4-데스아세틸-3'-데페닐-3'-N-데벤조일-4-O-메톡시카르보닐-파클리탁셀 (2000년 11월 14일에 출원된 미국 일련 번호 09/712,352에 개시됨), C-4 메틸 카보네이트 파클리탁셀, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 데스옥시에포틸론 A, 데스옥시에포틸론 B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17 옥사비시클로 [14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (WO 99/02514에 개시됨), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(아미노메틸)-4-티아졸릴]-1-메틸 에테닐]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-4-17-디옥사비시클로[14.1.0]-헵타데칸-5,9-디온 (미국 특허 제 6,262,094호에 개시됨) 및 그의 유도체; 및 마이크로튜불-교란제를 포함한다. 또한 적절한 것은 CDK 저해제, 항증식성 세포 주기 저해제, 에피도필로톡신; 항신생물 효소; 생물학적 반응 개질제; 성장 저해제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 데카푸르; 및 조절 성장 인자이다.

[0608] 부가적 세포독성제는 헥사메틸 멜라민, 이다트렉세이트, L-아스파라기나제, 캄포테신, 토포테칸, 피리도벤조인돌 유도체, 인터페론, 및 인터루킨을 포함한다. 바람직한 경우, 상기 화합물 또는 본 발명의 약제학적 조성물은 흔히 처방되는 항-암 약물 가령 Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, 및 Velcade®와 조합으로 사용될 수 있다.

[0609] 본 발명은 추가로 비정상 세포 성장을 저해함 또는 포유동물에서의 과증식성 장애를 치료함에 있어서 방사선 요법과 조합으로 상기 화합물 또는 약제학적 조성물을 사용하기 위한 방법에 관한 것이다. 방사선 요법을 투여하기 위한 기술은 본 업계에서 공지되어 있고, 이들 기술은 본 명세서에서 기술된 요법과 조합으로 사용될 수 있다. 이 병용 요법에서의 본 발명의 화합물의 투여는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 결정될 수 있다.

[0610] 방사선 요법은 제한없이 외부-빔 요법, 내부 방사선 요법, 임플란트 방사선, 입체공간적 방사수술, 전신성 방사선 요법, 방사요법 및 영구 또는 일시적 간질 단거리요법을 포함하는 몇가지 방법 중 하나, 또는 방법의 조합을 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "단거리요법"은 종양 또는 다른 증식성 조직 질환

부위에서 또는 그 근처에서 체 내로 삽입되는 공간적으로 한정된 방사활성 물질에 의해 전달되는 방사선 요법을 지칭한다. 이 용어는 제한없이 방사활성 동위원소 (예를 들면 At-211, 1-131, 1-125, Y-90, R-186, R-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사활성 동위원소)에의 노출을 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 세포 컨디셔너로서의 사용을 위한 적절한 방사선 공급원은 고체 및 액체 둘 다를 포함한다. 비-제한적 예시로서, 상기 방사선 공급원은 방사성 핵종, 가령 고체 공급원으로서의 1-125, 1-131, Yb-169, Ir-192, 고체 공급원으로서의 1-125, 또는 광자를 방출하는 다른 방사성 핵종, 베타 입자, 감마 방사선, 또는 다른 치료적 선일 수 있다. 상기 방사활성 물질은 방사성 핵종의 어느 5 용액으로부터 만들어진 유체), 예를 들면, 1-125 또는 1-131의 용액일 수 있고, 또는 방사활성 유체는 고체 방사성 핵종, 가령 Au-198, Y-90의 작은 입자를 함유하는 적절한 유체의 슬러리를 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 상기 방사성 핵종은 겔 또는 방사활성 마이크로 스피어 내에 매립될 수 있다.

[0611] 이론에 제한됨 없이, 본 발명의 화합물은 비정상 세포를 죽이거나 및/또는 성장을 저해하는 목적으로 방사선과 함께 비정상 세포가 치료에 더욱 민감하도록 만들 수 있다. 따라서, 본 발명은 더욱 방사선을 사용한 치료에 비정상 세포를 감작하기에 효과적인 양인 본 발명의 화합물의 양을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 방사선을 사용한 치료에 대해 포유동물에서 비정상 세포를 감작시키기 위한 방법에 관한 것이다.

[0612] 상기 화합물 또는 본 발명의 약제학적 조성물은 항-혈관형성 약제, 신호 전달 저해제, 및 항증식성 약제로부터 선택된 하나 이상의 물질의 양과 조합으로 사용될 수 있다.

[0613] 항-혈관형성 약제, 가령 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로티나제 2) 저해제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로티나제 9) 저해제, 및 COX-II (사이클로옥시게나제 11) 저해제는 본 명세서에서 기술된 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있다. 유용한 COX-II 저해제의 예시는 CELEBREXTM (알레콕시브), 발데콕시브, 및 로페콕시브를 포함한다. 유용한 매트릭스 메탈로프로티나제 저해제의 예시는 다음에 기술되어 있다: WO 96/33172 (10월 24일, 1996년 공개됨), WO 96/27583 (3월 7일, 1996년 공개됨), 유럽 특허 출원 번호 97304971.1 (7월 8일, 1997 출원됨), 유럽 특허 출원 번호 99308617.2 (10월 29일, 1999년 출원됨), WO 98/07697 (2월 26일, 1998년 공개됨), WO 98/03516 (1월 29일, 1998년 공개됨), WO 98/34918 (8월 13일, 1998년 공개됨), WO 98/34915 (8월 13일, 1998년 공개됨), WO 98/33768 (8월 6일, 1998년 공개됨), WO 98/30566 (7월 16일, 1998년 공개됨), 유럽 특허 공개 606,046 (7월 13일, 1994년 공개됨), 유럽 특허 공개 931, 788 (7월 28일, 1999년 공개됨), WO 90/05719 (5월 31일, 1990년 공개됨), WO 99/52910 (10월 21일, 1999년 공개됨), WO 99/52889 (10월 21일, 1999년 공개됨), WO 99/29667 (6월 17일, 1999년 공개됨), PCT 국제 출원 번호 PCT/IB98/01113 (7월 21일, 1998년 출원됨), 유럽 특허 출원 번호 99302232.1 (3월 25일, 1999년 출원됨), 영국 특허 출원 번호 9912961.1 (6월 3일, 1999년 출원됨), 미국 가출원 번호 60/148,464 (8월 12일, 1999년 출원됨), 미국 특허 5,863, 949 (1월 26일, 1999년 발행됨), 미국 특허 5,861, 510 (1월 19일, 1999년 발행됨), 및 유럽 특허 공개 780,386 (6월 25일, 1997년 공개됨), 이들은 모두 본 명세서에서 그 전체가 참고로서 포함된다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 저해제는 MMP-I를 저해하는 활성이 거의 없거나 없는 것들이다. 더욱 바람직한 것은 다른 매트릭스-메탈로프로티나제와 상대적으로 MMP-2 및/또는 AMP-9을 선택적으로 저해하는 것들이다 (즉, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13). 본 발명에서 유용한 MMP 저해제의 어떤 특정의 예시는 AG-3340, RO 32-3555, 및 RS 13-0830이다.

[0614] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 또는 동위원소적으로-표지된 그의 유도체의 양, 및 심혈관 질환 치료를 위한 용도의 하나 이상의 치료제의 양을 포함하는, 포유동물에서 심혈관 질환을 치료하는 방법 및 약제학적 조성물에 관한 것이다.

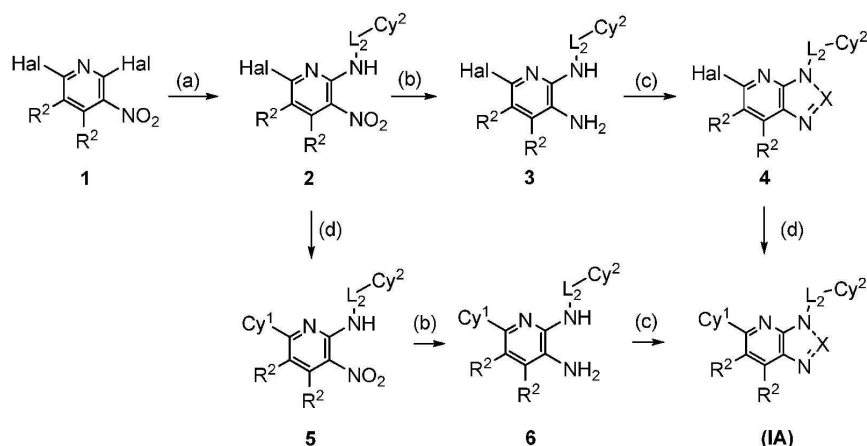
[0615] 심혈관 질환 적용에서의 사용에 대한 예시는 항혈전제, 예를 들면, 프로스타시클린 및 살리실레이트, 혈전용해제, 예를 들면, 스트렙토키나제, 유로키나제, 조직 플라스미노겐 활성화제 (TPA) 및 아니소일화 플라스미노겐-스트렙토키나제 활성화제 복합체 (APSAC), 항-혈소판제, 예를 들면, 아세틸-살리실릭 산 (ASA) 및 클로피도그렐, 혈관확장제, 예를 들면, 나이트레이트, 칼슘채널 봉쇄 약물, 항증식성 약제, 예를 들면, 콜키신 및 알킬화제, 끼어들기 약제, 성장 조절 인자 가령 인터루킨, 전환 성장 인자-베타 및 혈소판 유래 성장 인자의 동종아체, 성장 인자에 대한 단클론성 항체, 항-염증제, 스테로이드성 및 비-스테로이드성 둘 다, 및 혈관 톤, 기능, 동맥 경화증, 및 혈관에 대한 회복 반응 또는 개입 후 손상을 조절할 수 있는 다른 약제이다. 항생제는 또한 본 발명에 포함되는 조합제 또는 코팅제 내에 포함될 수 있다. 또한, 혈관벽 내에 집중적으로 치료적 전달을 실행하기 위해 코팅제가 사용될 수 있다. 팽윤가능한 중합체 내에 활성약제를 함유함으로써, 활성약제는 중합체의 팽윤에 의해 방출될 것이다.

- [0616] 병용 요법용으로 유용한 기타 예시적 치료제는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 상기한 바와 같은 약제, 방사선 요법, 호르몬 길항제, 호르몬제 및 그의 방출 인자, 갑상선 및 항갑상선약물, 에스트로겐 및 프로제스틴, 안드로겐, 아드레노코르티코트로픽 호르몬; 부신피질 스테로이드 및 그의 합성 유사체; 부신피질 호르몬제의 합성 및 작용, 인슐린, 경구 혈당강하제, 및 내분비 체계의 약물학의 저해제, 석회화 및 골 순환을 침범하는 약제: 칼슘, 포스페이트, 부갑상선호르몬, 비타민 D, 칼시토닌, 비타민 가령 수-용성 비타민, 비타민 B 복합체, 아스코르브산, 지방-가용성 비타민, 비타민 A, K, 및 E, 성장 인자, 시토킨, 케모킨, 무스카린성 수용체 작용제 및 길항제; 항콜린에스테라제 약제; 신경근육 접합 및/또는 자율신경절에 작용하는 약제; 카테콜아민, 교감신경흥분 약물, 및 아드레날린성 수용체 작용제 또는 길항제; 및 5-히드록시트립타민 (5-HT, 세로토닌) 수용체 작용제 및 길항제.
- [0617] 치료제는 또한 통증 및 염증에 대한 약제 가령 히스타민 및 히스타민 길항제, 브라디키닌 및 브라디키닌 길항제, 5-히드록시트립타민 (세로토닌), 막 인지질의 선택적 가수분해의 생성물의 생전환에 의해 생성된 지질 물질, 아이코사노이드, 프로스타글란딘, 트롬복산, 루코트리엔, 아스피린, 비스테로이드성 항-염증제, 진통제-해열제, 프로스타글란딘 및 트롬복산 합성을 저해하는 약제, 상기 유도 시클로옥시게나제의 선택적 저해제, 상기 유도 시클로옥시게나제-2의 선택적 저해제, 오타코이드, 파라크린 호르몬제, 소마토스타틴, 가스트린, 체액성 및 세포 면역 반응에 관련된 상호작용을 매개하는 시토킨, 지질-유래 오타코이드, 아이코사노이드, β -아드레날린성 작용제, 이프라트로피움, 글루코코르티코이드, 메틸잔틴, 소듐 채널 봉쇄제, 오피오이드 수용체 작용제, 칼슘채널 봉쇄제, 막 안정화제 및 루코트리엔 저해제를 포함할 수 있다.
- [0618] 본 명세서에서 고려되는 부가적 치료제는 이노제, 바소프레신, 물의 신장 보존을 침범하는 약제, 레닌, 안지오텐신, 심근허혈의 치료에서 유용한 약제, 항-고혈압제, 안지오텐신 전환 효소 저해제, β -아드레날린성 수용체 길항제, 과콜레스테롤혈증의 치료를 위한 약제, 및 이상지질혈증의 치료를 위한 약제를 포함한다.
- [0619] 고려되는 기타 치료제는 위장 산도 조절용으로 사용되는 약물, 위궤양의 치료를 위한 약제, 약제의 치료를 위한 위식도역류 질환, 위장운동촉진제, 제토제, 과민성 장 증후군에서 사용되는 약제, 설사용으로 사용되는 약제, 변비용으로 사용되는 약제, 염증성 장 질환용으로 사용되는 약제, 담즙 질환용으로 사용되는 약제, 췌장질환용으로 사용되는 약제를 포함한다. 원생동물 감염을 치료하기 위해 사용된 치료제, 말라리아, 아메바성 감염, 편모충증, 질 트리코모나스증, 트라파노소마증, 및/또는 레슈마니아증을 치료하기 위해 사용된 약물, 및/또는 기생충병의 화학요법에서 사용된 약물. 다른 치료제는 항미생물제, 설존아미드, 트리메토프림-설파메톡사졸 퀴놀론, 및 노관 감염용 약제, 페니실린, 세팔로스포린, 및 다른 β -락탐 항생제, 아미노글리코시드를 포함하는 물질, 단백질 합성 저해제, 결핵, 조형결핵균 복합 질환, 및 나병 화학요법에서 사용되는 약물, 항진균제, 비레트로바이러스성 약제 및 항레트로바이러스성 약제를 포함하는 항바이러스성 약제를 포함한다.
- [0620] 대상 화합물과 조합될 수 있는 치료적 항체의 예시는 항-수용체 타이로신 키나제 항체 (세톡시마브, 파니투무마브, 트라스투주마브), 항 CD20 항체 (리툰시마브, 토시투모마브), 및 다른 항체 가령 알레마투주마브, 베바시주마브, 및 챔투주마브를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0621] 또한, 면역조절용으로 사용되는 치료제, 가령 면역조절제, 면역억제제, 관용원, 및 면역자극제가 상기 본 명세서에서의 방법에 의해 고려된다. 또한, 혈액 및 혈액-형성하는 장기에 작용하는 치료제, 조혈 약제, 성장 인자, 미네랄, 및 비타민, 항응고제, 혈전용해, 및 항혈소판 약물.
- [0622] 대상 화합물과 조합될 수 있는 추가의 치료제는 Goodman 및 Gilman의 "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Hardman, Limbird 및 Gilman에 의해 편집된 10판, 또는 Physician's Desk Reference에서 발견할 수 있고, 이들 둘 다는 본 명세서에서 참고로서 그 전체가 포함된다.
- [0623] 본 명세서에서 기술된 상기 화합물은 치료될 병태에 따라서 본 명세서에서 개시된 상기 약제 또는 다른 적절한 약제와 조합으로 사용될 수 있다. 따라서, 어떤 구체예에서 상기 본 발명의 화합물은 상기한 바와 같이 다른 약제와 함께 공-투여될 것이다. 조합 요법으로 사용될 때, 본 명세서에서 기술된 상기 화합물은 제 2 물질과 동시에 또는 별도로 투여될 수 있다. 이 조합 투여는 동일 투여 형태인 두 개의 약제의 동시 투여, 별도의 투여 형태 내 동시 투여, 및 별도의 투여를 포함할 수 있다. 즉, 본 명세서에서 기술된 화합물 및 어느 상기 약제는 동일 투여 형태 내에 함께 제제화되어 동시에 투여될 수 있다. 택일적으로, 본 발명의 화합물 및 어느 상기 약제는 동시에 투여될 수 있고, 여기서 상기 약제 둘 다는 별도의 제제 내에 존재한다. 또다른 대안에서, 본 발명의 화합물은 어느 상기 약제 바로 직후에 투여될 수 있고 그 반대로 마찬가지로이다. 별도의 투여 프로토콜에서, 본 발명의 화합물 및 어느 상기 약제는 수분 간격, 수시간 간격 또는 수일 간격으로 투여될 수 있다.

- [0624] 본 발명에 따른 방법은 상기 저해제의 활성을 향상시키거나 또는 치료에서의 그의 활성 또는 사용을 보조하는 하나 이상의 다른 약제와 함께 c-met 키나제 선택적 저해제를 투여함을 포함할 수 있다. 그러한 부가적 인자 및/또는 약제는 c-met 키나제 선택적 저해제와 함께 투여된 때 증강된 또는 심지어 상승적 효과를 생성하거나, 또는 부작용을 최소화할 수 있다.
- [0625] 하나의 구체예에서, 본 발명의 방법은 상기 c-met 키나제 저해제의 투여 이전, 도중 또는 후에 특정의 시토킨, 림포킨, 다른 조혈 인자, 혈전용해 또는 항-혈전 인자, 또는 항-염증제와 함께 본 발명의 c-met 키나제 선택적 저해제를 포함하는 제제를 투여함을 포함할 수 있다. 통상의 지식을 가진 자는 특정의 시토킨, 림포킨, 조혈 인자, 혈전용해 또는 항-혈전 인자, 및/또는 항-염증제가 치료에서 상기 c-met 키나제 저해제의 활성 또는 용도를 증가 또는 보충하는지 여부를 쉽게 결정할 수 있다.
- [0626] 더욱 특이적으로, 및 제한없이, 본 발명의 방법은 c-met 키나제 선택적 저해제를 하나 이상의 TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, 트롬보포이에틴, 줄기 세포 인자, 및 에리트로포이에틴과 함께 투여함을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 다른 공지된 혈관포이에틴 가령 Ang-2, Ang4, 및 Ang-Y, 성장 인자 가령 골 형태형성 단백질-1, 골 형태형성 단백질-2, 골 형태형성 단백질-3, 골 형태형성 단백질-4, 골 형태형성 단백질-5, 골 형태형성 단백질-6, 골 형태형성 단백질-7, 골 형태형성 단백질-8, 골 형태형성 단백질-9, 골 형태형성 단백질-10, 골 형태형성 단백질-11, 골 형태형성 단백질-12, 골 형태형성 단백질-13, 골 형태형성 단백질-14, 골 형태형성 단백질-15, 골 형태형성 단백질 수용체 IA, 골 형태형성 단백질 수용체 IB, 뇌 유래 신경영양인자, 섬모 신경영양인자, 섬모 신경영양인자 수용체 알파, 시토킨-유도된 호중구 화학주성 인자 1, 시토킨-유도된 호중구 화학주성 인자 2 알파, 시토킨-유도된 호중구 화학주성 인자 2 베타, 베타 내피 세포 성장 인자, 엔도텔린 1, 상피 성장 인자, 상피-유래 호중구 유인제, 섬유아세포 성장 인자 4, 섬유아세포 성장 인자 5, 섬유아세포 성장 인자 6, 섬유아세포 성장 인자 7, 섬유아세포 성장 인자 8, 섬유아세포 성장 인자 8b, 섬유아세포 성장 인자 8c, 섬유아세포 성장 인자 9, 섬유아세포 성장 인자 10, 섬유아세포 성장 인자 산성, 섬유아세포 성장 인자 염기성, 교질 세포주-유래 신경영양인자 수용체 a1, 교질 세포주-유래 신경영양인자 수용체 a2, 성장 관련 단백질 a, 성장 관련 단백질 .베타., 성장 관련 단백질 .감마., 헤파린 결합 상피 성장 인자, 간세포 성장 인자, 간세포 성장 인자 수용체, 인슐린-형 성장 인자 I, 인슐린-형 성장 인자 수용체, 인슐린-형 성장 인자 II, 인슐린-형 성장 인자 결합 단백질, 케라틴세포 성장 인자, 백혈병 저해 인자, 백혈병 저해 인자 수용체 알파, 신경 성장 인자, 신경 성장 인자 수용체, 신경트로핀-3, 신경트로핀-4, 태반 성장 인자, 태반 성장 인자 2, 혈소판 유래 내피 세포 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 사슬, 혈소판 유래 성장 인자 AA, 혈소판 유래 성장 인자 AB, 혈소판 유래 성장 인자 B 사슬, 혈소판 유래 성장 인자 BB, 혈소판 유래 성장 인자 수용체 a, 혈소판 유래 성장 인자 수용체 베타, 전구-B 세포 성장 자극 인자, 줄기 세포 인자, 줄기 세포 인자 수용체, 전환 성장 인자 알파, 전환 성장 인자 베타, 전환 성장 인자 베타 1, 전환 성장 인자 베타 1.2, 전환 성장 인자 베타 2, 전환 성장 인자 베타 3, 전환 성장 인자 베타 5, 잠복 전환 성장 인자 베타 1, 전환 성장 인자 베타 결합 단백질 I, 전환 성장 인자 베타 결합 단백질 II, 전환 성장 인자 베타 결합 단백질 III, 종양 괴사 인자 수용체 유형 I, 종양 괴사 인자 수용체 유형 II, 유로키나제-유형 플라스미노겐 활성화제 수용체, 및 키메라 단백질 및 생물학적으로 또는 그의면역학적으로 활성인 단편 을 또한 포함할 수 있다.
- [0627] 본 명세서에서 기술된 다음 일반적 방법은 본 발명의 화합물을 제조하고 사용하는 방법 및 공정을 제공하고, 제한적이라기보다는 예시적이다. 본 발명의 목적을 이루고 달성하기 위해 제공된 방법의 추가적 개질과 부가적인 새로운 방법도 또한 창작될 수 있다. 따라서, 여기에서의 본 명세서에 의해 정의된 본발명의 사상 및 범위 내인 다른 구체예가 있을 수 있음을 이해해야만 한다.
- [0628] 대표적인 본 발명의 화합물은 표 1에서 특정된 것 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명은 또한 실시예에서 및 본 명세서의 어딘가에서 논의된 중간체 화합물 그리고 그의 염을 포함한다. 본 발명은 이에 제한되는 것으로 간주되어서는 안된다.
- [0629] **본 발명의 화합물의 일반적 제조 방법**
- [0630] 본 발명의 화합물은 다음 공정에 의해 제조될 수 있다. 다르게 나타내지 않는 한, 아래의 식에서 사용된 때 상기 변수 (예를 들면 Cy^1 , R^2 , L_2 , X, 및 Cy^2)는 식 (I)와 관련하여 상기한 기들을 나타낸다고 이해되어야 한다.
- [0631] **반응식 1:** 이 반응식은 식 (IA)의 화합물, 여기서 L_2 는 $-CR^aR^b-$, X는 CR^1 또는 N이고 다른 변수 가령 Cy^1 , R^2 , 및

Cy²는 식(I)과 관련하여 상기한 바와 동일함, 의 제조를 위한 방법을 제공한다.

[0632] 반응식 1



(a) Cy²-L₂-NH₂; 염기; (b) 환원; (c) HNO₂ [X = N에 대해], R¹COOH, Δ [X = CR¹에 대해]; (d) Cy¹-B(OR)₂, 염기, 전이금속촉매.

[0633]

[0634] Hal은 할로젠을 나타내고 및 R²는 식(I)과 관련하여 상기한 바와 같은 식 (1)의 화합물은 적절한 염기, 가령 소듐 또는 포타슘 카보네이트의 존재 하에서 식 Cy²-L₂-NH₂의 화합물과 커플링될 수 있고, L₂는 -CR^aR^b-인 식 (2)의 화합물을 얻는다. 상기 식 (2)의 화합물은 이후 금속 가령 철, 또는 금속 할라이드 가령 주석 클로라이드 및 산 (가령 아세트산, 염산 또는 암모늄 클로라이드)으로 환원시킴에 의해 식 (3)의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 식 (3)의 화합물은 이후 알칼리 금속 니트리트 가령 소듐 니트리트를 산 가령 아세트산 또는 염산과 반응시킴에 의해 즉석에서 생성된 아질산을 사용하여 X = N인 식 (4)의 화합물로 환화될 수 있다. 상기 식 (3)의 화합물은 또한 환화되어, R¹COOH 여기서 R¹는 H 또는 C₁-C₄ 알킬 기임, 의 존재 하에서 가열시킴 또는 마이크로 조사에 의해 X = CR¹인 식 (4)의 화합물을 형성할 수 있다. 상기 식 (4)의 화합물은 전이 금속 촉매 가령 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 적절한 염기 가령 포타슘 카보네이트의 존재 하에서 식 Cy¹-B(OR)₂ (여기서 R = H) 또는 그의 에스테르 (여기서 R = 알킬)의 보론산과 커플링되어 소정의 식 (IA)의 화합물을 얻을 수 있고, 여기서 L₂는 -CR^aR^b-, X는 CR¹ 또는 N이고 다른 변수 가령 Cy¹, R² 및 Cy²는 식(I)과 관련하여 상기한 바와 동일하다.

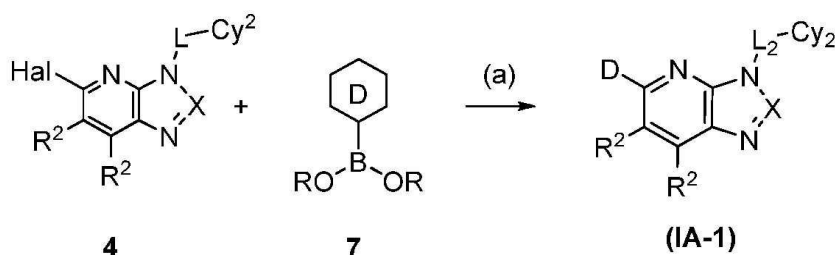
[0635]

택일적으로, 상기 식 (2)의 화합물은 촉매 가령 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 적절한 염기 가령 포타슘 카보네이트의 존재 하에서 식 Cy¹-B(OR)₂ (여기서 R = H) 또는 그의 에스테르 (여기서 R = 알킬)의 보론산과 커플링될 수 있고 식 (5)의 화합물을 얻는다. 상기 식 (5)의 화합물은 이후 금속 가령 철, 또는 금속 할라이드 가령 주석 클로라이드 및 산 가령 아세트산, 염산 또는 암모늄 클로라이드로 환원시킴에 의해 식 (6)의 화합물로 전환될 수 있다. 상기 식 (6)의 화합물은 이후 알칼리 금속 니트리트 가령 소듐 니트리트를 산 가령 아세트산 또는 염산과 반응시킴에 의해 즉석에서 생성된 아질산을 사용하여 X = N인 식 (IA)의 화합물로 환화될 수 있다. 상기 식 (6)의 화합물은 또한 R¹는 H 또는 C₁-C₄ 알킬 기인 R¹COOH의 존재 하에서 가열시킴 또는 마이크로 조사에 의해 식 (IA)의 화합물, 여기서 X = CR¹임,으로 환화된다.

[0636]

반응식 2: 이 반응식은 식 (IA-1)의 화합물, 여기서 D는 치환된 또는 비치환된 모노시클릭 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 모노시클릭 헤테로아릴이고 다른 변수 가령 L₂, R², X, 및 Cy²는 식 (IA-1)과 관련하여 상기한 것과 동일함, 의 제조를 위한 방법을 제공한다:

[0637] 반응식 2



(a) 염기, 전이금속촉매

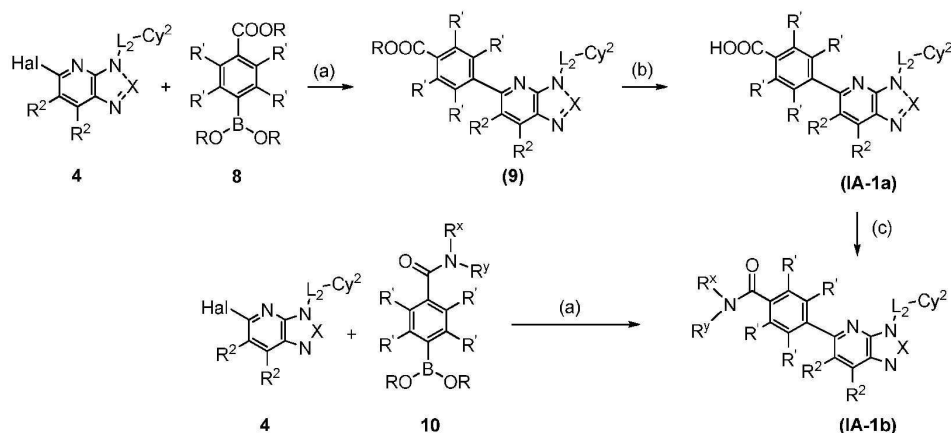
[0638]

[0639] 식 (4)의 화합물은 전이 금속 촉매 가령 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 적절한 염기 가령 포타슘 카보네이트의 존재 하에서 식 7 (여기서 R = H)의 보론산 또는 그의 에스테르 (여기서 R = 알킬)과 커플링될 수 있고 식 (IA-1)의 화합물을 얻는다.

[0640] 반응식 2A 및 2B는 식 (IA-1)의 화합물의 어떤 구체예를 포함하는 비-제한적 특정의 예시를 제공한다.

[0641] **반응식 2A:** 이 반응식은 D는 치환된 페닐인 식 (IA-1)의 화합물의 제조를 위한 방법을 제공한다. 특히 상기 페닐 링은 식 COOR^x의 기 (식 (IA-1a)의 화합물로 지칭함) 또는 CONR^xR^y (식 (IA-1b)의 화합물로 지칭함) 여기서 R^x 및 R^y는 본 명세서에서 기술된 것과 동일함, 로 치환된다. 임의로 상기 페닐 링은 더욱 하나 이상의 R'로 치환되고 여기서 각각의 R'는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다.

[0642] 반응식 2A

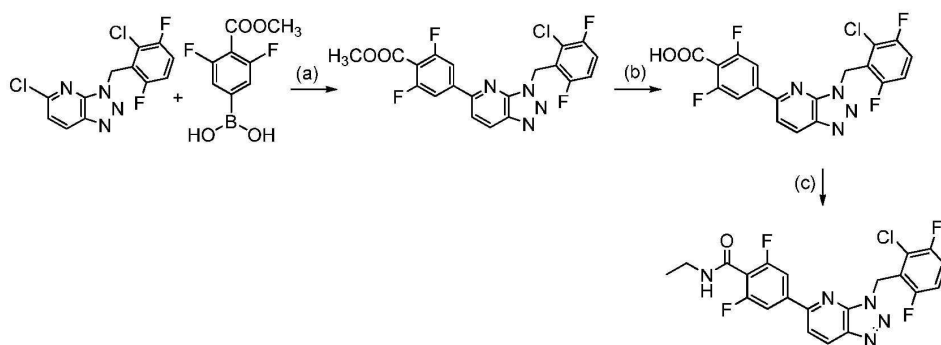


(a) 염기, 전이금속촉매; (b) 가수분해; (c) R^xR^yNH와 아마이드 커플링

[0643]

[0644] 식 (4)의 화합물은 전이 금속 촉매 가령 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 적절한 염기 가령 포타슘 카보네이트의 존재 하에서 식 8 (여기서 R = H)의 보론산 또는 그의 에스테르 (여기서 R = 알킬)과 커플링될 수 있고 식 (9)의 화합물을 얻는다. 식 (9)의 화합물은 알칼리 금속 히드록사이드 가령 리튬 히드록사이드의 존재 하에서 가수분해될 수 있고 상기 식 (IA-1a)의 화합물을 얻는다. 상기 식 (IA-1a)의 화합물은 아마이드 커플링제 가령 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC.HCl), (벤조트리아졸-1일)옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP) 또는 본 업계에서 공지된 어느 다른 아마이드 커플링제의 존재 하에서 식 R^xR^yNH의 아민과 반응시킴에 의해 식 (IA-1b)의 화합물로 전환될 수 있다. 택일적으로 상기 전환은 적절한 염기 가령 트리알킬아민의 존재 하에서 상기 식 (IA-1a)의 화합물을 할로젠화 물질 가령 티오닐 클로라이드와 반응시키고 이후 결과적인 산 할라이드를 식 R^xR^yNH의 아민과 반응시킴에 의해 실행될 수 있다. 상기 식 (IA-1b)의 화합물은 또한 상기 식 4의 화합물을 식 10 (여기서 R = H)의 보론산 또는 그의 에스테르 (여기서 R = 알킬)와 반응시킴에 의해 얻어질 수 있다.

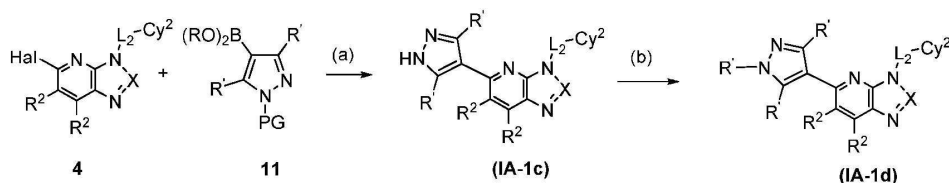
[0645] 반응식 2A에 대한 예시적 실시예



[0646] (a) 염기, 전이금속촉매; (b) 가수분해; (c) EtNH₂와 아마이드 커플링

[0647] **반응식 2B:** 이 반응식은 식 (IA-1)의 화합물의 제조를 위한 방법을 제공하고, 여기서 D는 피라졸 (식 (IA-1c)의 화합물로 지칭함) 또는 식 (IA-1d)의 화합물로 지칭되는 치환된 피라졸이다. 특히 상기 피라졸 링은 치환된 또는 비치환된 알킬로 치환된다. 임의로 상기 피라졸 링은 하나 이상의 R'로 더욱 치환되고; 여기서 R'는 수소, 할로겐 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다.

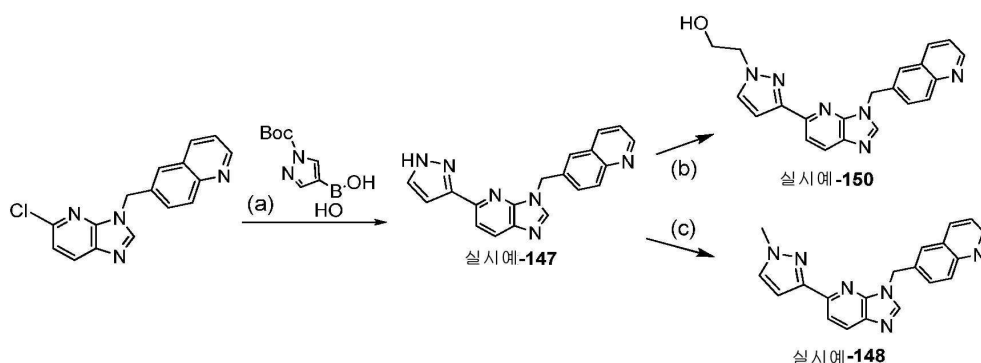
[0648] 반응식 2B



[0649] (a) 염기, 전이금속촉매; (b) 염기, R'-X

[0650] 식 (4)의 화합물은 전이 금속 촉매 가령 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 적절한 염기 가령 포타슘 카보네이트의 존재 하에서 식 11의 보론산 (여기서 R = H) 또는 그의 에스테르 (여기서 R = 알킬)와 커플링될 수 있고 식 (IA-1c)의 화합물을 얻는다. 상기 식 (IA-1c)의 화합물은 적절한 염기 가령 금속 하이드라이드의 존재 하에서 식 R'X의 알킬 할라이드로 알킬화될 수 있고 여기서 R'는 치환된 또는 비치환된 알킬이고, 식 (IA-1d)의 화합물을 얻는다.

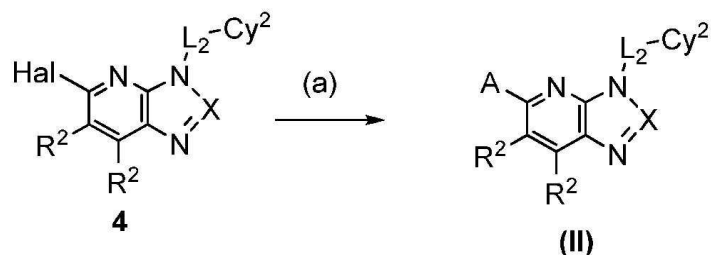
[0651] 반응식 2B에 대한 예시적 실시예



[0652] (a) 염기, 팔라듐 촉매; (b) i. PgO-CH₂CH₂-Cl, 염기 ii. 탈보호; (c) CH₃NH₂, 염기

[0653] **반응식 3:** 이 반응식은 상기 식 (II) 및 (IIA)의 화합물의 제조를 위한 방법을 제공하고 여기서 A는 -OR^c 또는 R^cR^b-N-, L₂는 -CR^aR^b-, X는 CR¹ 또는 N이고 다른 변수 가령 R²이고, 및 Cy²는 식 (II) 및 (IIA)와 관련하여 상기 한 바와 동일하다.

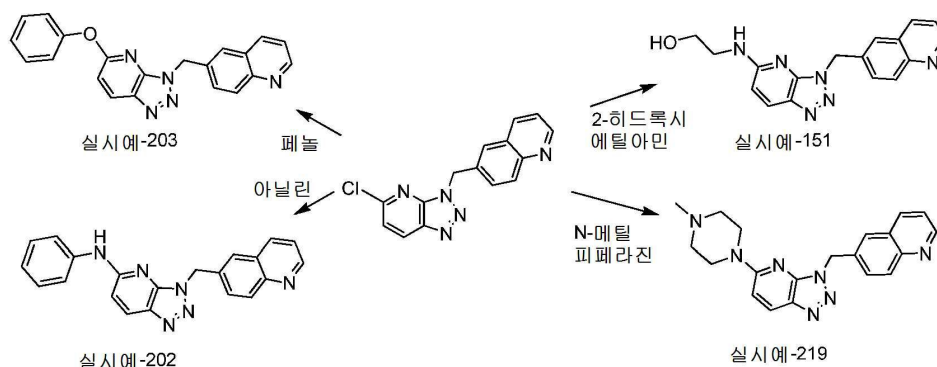
[0654] 반응식 3



[0655] (a) AH 염기 또는 염기, 전이금속촉매; 포스핀 리간드

[0656] 식 (4)의 화합물은 염기 가령 알칼리 금속 플루오라이드, 알칼리 금속 카보네이트 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재 하에서 식 AH의 친핵 화합물과 반응시킬 수 있고, 여기서 A는 $-OR^C$ 또는 $R^C R-N$ 이고, 식 (II)의 화합물을 얻는다. 임의로 이 반응은 전이 금속 촉매 가령 팔라듐 아세테이트 및 포스핀 리간드 가령 트리페닐 포스핀의 존재 하에서 수행될 수 있다.

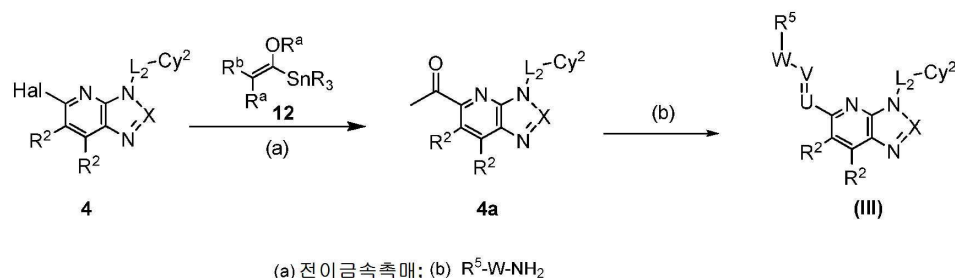
[0657] 반응식 3에 대한 예시적 실시예



[0658]

[0659] **반응식 4:** 이 반응식은 식 (III)의 화합물의 제조를 위한 방법을 제공하고, 여기서 L_2 는 $-CR^a R^b$, X는 CR^1 또는 N, U는 $C-CR^3$, V는 N, W는 O 또는 NR^4 이고 다른 변수 가령 R^5 , R^2 , 및 Cy^2 는 식 (III)와 관련하여 상기한 바와 동일하다.

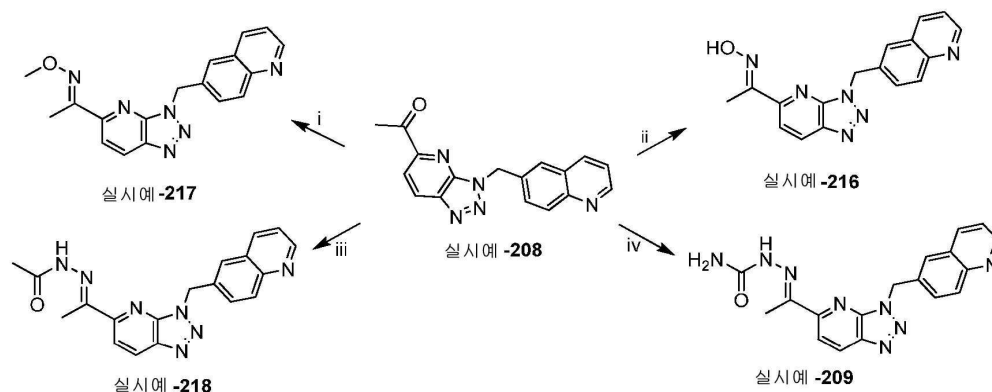
[0660] 반응식 4



[0661]

[0662] 식 (4)의 화합물은 전이 금속 촉매 가령 트리스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0)의 존재 하에서 및 임의로 리간드 가령 트리페닐포스핀의 존재 하에서 식 12의 주석 화합물과 반응시킬 수 있고 여기서 R^a 및 R^b 는 (임의로 R^a 및 R^b 은 또한 알킬 또는 아릴일 수 있다), 식 (4a)의 화합물을 얻는다. 식 (4a)의 화합물은 식 R^5-W-NH_2 또는 R^5NCO 의 화합물과 반응시킬 수 있고, 여기서 R^5 는 상기에서 본 명세서에서 정의된 바와 같고, W는 O, S 또는 NR^4 이고, 소정의 식 (III)의 화합물을 얻는다.

[0663] 반응식 4에 대한 예시적 실시예



i. 메톡시아민 하이드로클로라이드; ii. 히드록시아민 하이드로클로라이드; iii. 아세틸 히드라지드; iv. 세미카바자이드

[0664]

[0665] 식 (I), (IA), (IA-1) (II), (IIA), (III), (IIIA), (IIIB) 및 (IV)의 화합물, 여기서 모든 변수는 식(I), (IA), (IA-1) (II), (IIA), (III), (IIIA), (IIIB) 및 (IV)과 관련하여 상기한 기들 나타낸다고 이해되어야 함,을 합성하기 위해 본업계에서의 숙련자에게 공지된 바와 같은 특징의 변형을 사용한 유사한 방법이 적절한 중간체 및 시약을 사용하여 사용될 수 있다.

[0666] 실험

[0667] 다르게 언급되지 않는 한, 작업(work-up)은 상기 괄호 내에 나타난 수성 및 유기 상 사이의 반응 혼합물 분배, 분리 및 상기 유기 층의 Na_2SO_4 상에서의 건조 및 잔사를 얻기 위한 용매 증발을 나타낸다. 다르게 언급되지 않는 한, 정제는 정지 상으로서 실리카 겔 및 이동 상으로서 적절한 극성 석유 에테르 (60-80°C에서 끓음) 및 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물을 사용하는 칼럼 크로마토그래피를 나타낸다. 실온(RT)은 주변 온도 (25-28°C)를 나타낸다.

[0668] 중간체 1: 퀴놀린-6-일메탄아민

[0669] 단계 1: 퀴놀린-6-카르복실산: 4-아미노벤조산 (175 g, 1.28 mol), 4-니트로페놀 (88.75 g, 0.64 mol) 및 황산 (1.2 리터)의 혼합물에, 글리세롤 (234.8 g, 2.55 mol)을 한방울씩 135°C에서 부가하였다. 48시간 후, 상기 반응 혼합물을 0°C까지 냉각하고 pH를 10% 소듐 히드록사이드 용액을 사용하여 3-5로 조정하였다. 결과로서 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 흑색 고체로서 얻었다 (125 g, 56%).

[0670] 단계 2: 메틸 퀴놀린-6-카르복실레이트: 메탄올 (1 리터) 내 퀴놀린-6-카르복실산 (183 g, 1.06 mol)의 용액에, 티오닐 클로라이드 (150.7 g, 1.2 mol)을 0°C에서 한방울씩 부가하고 이후 65°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔사에 디클로로메탄 및 수성 소듐 카보네이트 용액을 부가하였다. 유기 층을 소듐 설페이트로 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (150 g, 75%).

[0671] 단계 3: 퀴놀린-6-카르복사미드: 메탄올 (600 ml.) 내 메틸 퀴놀린-6-카르복실레이트 (148 g, 0.79 mol)의 용액에, 수성 암모니아 (800 ml)을 부가하고 이후 45°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 상기 표제 화합물을 짙은 적색 고체로서 얻었다 (120 g, 88%).

[0672] 단계 4: 퀴놀린-6-카르보니트릴: 클로로포름 (1.5 리터) 및 트리에틸아민 (520.15 g, 5.15 mol) 내 퀴놀린-6-카르복사미드 (177 g, 1.03 mol)의 용액에, 트리플루오로아세트산무수물 (540.34 g, 2.57 mol)을 10°C 아래에서 한방울씩 부가하였다. 1.5시간 후, pH를 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 7로 조정하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트로 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (96 g, 59%).

[0673] 단계 5: 퀴놀린-6-일메탄아민: 메탄올 (1 리터) 내 포화 암모니아 내 퀴놀린-6-카르보니트릴 (96 g, 0.62 mol)의 용액에, Raney-Ni (10 g)을 부가하고 상기 혼합물을 1기압의 H_2 에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공 하에서 농축하여 상기 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (80 g, 82%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8.83 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, J

= 8.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (dd J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H).

[0674] **중간체 2: 2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-아민**

[0675] 단계 1: 2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-올: 디에틸 에테르 (15 ml) 내 마그네슘 (0.454 g, 18.69 mmol) 및 메틸아이오다이드 (1.16 ml, 18.69 mmol)로부터 제조된 메틸마그네슘 아이오다이드의 매우-차가운 용액에, 디에틸 에테르 (5 ml) 내 메틸 퀴놀린-6-카르복실레이트 (0.50 g, 2.67 mmol)을 부가하고 실온까지 데웠다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 0℃까지 냉각하고, 희석 6N HCl로 킁칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 에틸 아세테이트: 석유 에테르로 칼럼 크로마토그래피하여 상기 표제 화합물을 황색 액체로서 얻었다 (0.42 g, 84%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.83(dd J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.34(dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 8.00(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.50(q, J = 4.1 Hz, 1H), 5.23(s, 1H), 1.51(s, 6H).

[0676] 단계 2: 6-(2-아지도프로판-2-일)퀴놀린: 2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-올 (0.50 g, 2.67 mmol) 및 소듐 아지드 (1.73 g, 26.70 mmol)을 연속적으로 매우-차가운 트리플루오로아세트산 (20 ml)에 부가하고 실온까지 데웠다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 0℃까지 냉각하고, 물로 킁칭하고 소듐 히드록사이드 용액으로 염기화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 상기 표제 화합물을 갈색 액체로서 얻었다 (0.340 g, 60%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.90(dd J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.41(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.56(q, J = 4.2 Hz, 1H), 1.71(s, 6H).

[0677] 단계 3: 2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-아민: 에탄올 (3 ml) 내 6-(2-아지도프로판-2-일)퀴놀린 (0.100 g, 2.67 mmol)에, 탄소 상 팔라듐 (10mg, 10%w/w)을 부가하고 수소 충전된 풍선을 사용하여 수소 분위기 하에서 교반하였다. 6시간 후, 상기 반응 생성량을 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하고 농축하여 상기 표제 화합물을 갈색 액체로서 얻었다 (0.079 g, 90%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.82(dd J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.31(d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.02(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99(dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.93(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49(q, J = 4.2 Hz, 1H), 2.06(s, 2H), 1.46 (s, 6H).

[0678] **중간체 3: (7-플루오로퀴놀린-6-일)메탄아민**

[0679] 단계 1: 6-브로모-7-플루오로퀴놀린: 4-브로모-2-플루오로아닐린 (10 g, 52.62 mmol), 황산 제일철 (3.33 g, 11.97 mmol) 및 글리세롤 (15.78 ml)의 혼합물에, 진한 황산 (9.15 ml)을 천천히 부가하고 상기 반응 혼합물을 140℃까지 가열하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 0℃까지 냉각하고 10% 소듐 히드록사이드 용액을 사용하여 pH를 10-12로 조정하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 층을 분리하였다. 유기 층을 식염수 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 에틸 아세테이트: 석유 에테르를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (4.9 g, 44%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.96 (dd, J = 4.3, 2.7 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H).

[0680] 단계 2: 7-플루오로퀴놀린-6-카르보니트릴: 디메틸아세트아미드 (38 ml) 내 6-브로모-7-플루오로퀴놀린 (4.90 g, 22.12 mmol)의 용액에, 포타슘 페로시아니드 (2.65 g, 4.86 mmol) 및 소듐 카보네이트 (2.34 g, 22.12 mmol). 시스템을 15 분 동안 질소로 퍼징하였다. 팔라듐 아세테이트 (0.248 g, 1.10 mmol)을 질소 하에서 부가하고 120℃까지 가열하였다. 3시간 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 식염수 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 에틸 아세테이트: 석유 에테르를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (3.2g, 86%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 9.05 (dd, J = 4.1, 2.9 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H).

[0681] 단계 3: (7-플루오로퀴놀린-6-일) 메탄아민: 7-플루오로퀴놀린-6-카르보니트릴 (1.00 g, 5.813 mmol)에, 암모니아 (13.5 ml)로 포화된 메탄올 및 Raney-Ni (1.27 g)을 부가하고 50-60 psi에서 4 시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 상기 표제 화합물을 갈색 오일로서 얻었다 (0.80 g, 78%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm,

DMSO-d₆, 400 MHz): 8.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.90 (br s, 2H).

[0682]

중간체 4: 6-클로로-3-니트로-N-(퀴놀린-6-일메틸)피리딘-2-아민: 에탄올 (30 ml) 내 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (1.62 g, 8.42 mmol)의 용액에, 소듐 카보네이트 (2.34 g, 22.12 mmol)을 실온에서 부가하고 0℃까지 냉각하고 이후 에탄올 (20 ml) 내 중간체 1 (2 g, 12.64 mmol)을 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25 ml의 물 내로 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 디클로로메탄:메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (2.0 g, 50%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.35(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 4.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

[0683]

중간체 5: 6-클로로-N-(4-플루오로벤질)-3-니트로피리딘-2-아민: 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (2.05 g, 10.65 mmol), 4-플루오로벤질아민 (2.0 g, 15.98 mmol), 에탄올 (50 ml) 및 소듐 카보네이트 (2.94 g, 27.80 mmol)로부터 표제 화합물을 중간체 4에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 황색 고체로서 얻었다 (2.1 g, 70%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.21(t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H).

[0684]

중간체 6: 6-클로로-N-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3-니트로피리딘-2-아민: 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (0.724 g, 3.75 mmol), 2-클로로-3,6-디플루오로벤질아민 (1.0 g, 5.63 mmol), 에탄올 (25 ml) 및 소듐 카보네이트 (2.94 g, 27.80 mmol)로부터 표제 화합물을 중간체 4에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 황색 고체로서 얻었다 (1.14 g, 61%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.94(t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 9.3, 4.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H).

[0685]

중간체 7: 6-클로로-3-니트로-N-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)피리딘-2-아민: 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (1.55 g, 8.05 mmol), 중간체 2 (1.0 g, 5.36 mmol), 에탄올 (35 ml) 및 소듐 카보네이트 (2.34 g, 22.12 mmol)로부터 표제 화합물을 중간체 4에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 황색 고체로서 얻었다 (0.860 g, 47%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.84(dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.42(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.33(d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.49 (q, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.89 (s, 6H).

[0686]

중간체 8: 6-클로로-N-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3-니트로피리딘-2-아민: 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (1.31 g, 6.81 mmol), 중간체 3 (0.80 g, 4.54 mmol), 에탄올 (15 ml) 및 소듐 카보네이트 (0.838 g, 7.90 mmol)로부터 표제 화합물을 중간체 4에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 황색 고체로서 얻었다 (0.750 g, 50%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.27 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

[0687]

중간체 9: 6-클로로-N2-(퀴놀린-6-일메틸) 피리딘-2,3-디아민: 주석 클로라이드 (0.258 g, 1.143 mmol) 및 진한 HCl (3 ml)을 중간체 4 (0.180 g, 0.571 mmol)에 실온에서 부가하고 1 시간 동안 교반하였다. 1 시간 후 주석 클로라이드 (0.258 g, 1.143 mmol) 및 진한 HCl (2 ml)을 부가하고 1 시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 얼음 물 내로 붓고 pH를 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 대략(약) 8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.150 g, 92%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.85 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.59(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.70 (s, 2H).

[0688]

중간체 10: 6-클로로-N2-(4-플루오로벤질)피리딘-2,3-디아민: 중간체 5 (1.5 g, 5.33 mmol), 주석 클로라이드

(4.09 g, 18.13 mmol) 및 진한 HCl (11.5 ml)로부터 중간체 9에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (1.3 g, 99%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.38 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43(t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

[0689] **중간체 11: 6-클로로-N2-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)피리딘-2,3-디아민:** 철 분말 (2.0 g, 35.81 mmol)을 메탄올 (10 ml) 내 상기 **중간체 6** (1.0 g, 2.99 mmol)의 용액에 부가하고 진한 HCl (1.5 ml)을 실온에서 부가하고 5 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 얼음 물을 잔사에 부가하고 pH를 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 대략 8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.67 g, 74%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7.47(dt, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.55 (d J = 3.5 Hz, 2H).

[0690] **중간체 12: 6-클로로-N2-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)피리딘-2,3-디아민:** 아세트산 (30 ml)을 실온에서 **중간체 7** (2.0 g, 5.83 mmol) 및 철 분말 (1.6 g, 29.17 mmol)의 혼합물에 부가하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 염기화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (1.42 g, 77%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.79 (s, 6H).

[0691] **중간체 13: 6-클로로-N2-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)피리딘-2,3-디아민:** **중간체 8** (0.750 g, 2.25 mmol), 주석 클로라이드 (2.28 g, 10.14 mmol) 및 진한 HCl (13 ml)로부터 **중간체 9**에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.550 g, 74%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.72 (d, J = 5.3 Hz, 2H).

[0692] **중간체 14: 6-((5-클로로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:**

[0693] **중간체 9** (0.220 g, 0.772 mmol)을 아세트산 (1.3 ml) 내에 용해시키고 5°C까지 냉각하였다. 0.35 ml 물 내 소듐 니트리트 (0.063 g, 0.927 mmol)을 천천히 부가하고 이후 황산 (0.09 ml)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 데우고 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 물 내로 붓고 pH를 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 대략 8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.220 g, 96%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.88 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53(dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H).

[0694] **중간체 15: 5-클로로-3-(4-플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘:** **중간체 10** (1.3 g, 5.17 mmol), 아세트산 (9 ml), 소듐 니트리트 (0.428 g, 6.20 mmol), 물 (2.4 ml) 및 황산 (0.58 ml)로부터 **중간체 14**에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (1.0 g, 76%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.90 (s, 2H).

[0695] **중간체 16: 5-클로로-3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b] 피리딘:** **중간체 11** (0.65 g, 2.13 mmol), 아세트산 (4 ml), 소듐 니트리트 (0.177 g, 2.56 mmol), 물 (0.93 ml) 및 황산 (0.58 ml)로부터 **중간체 14**에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.66 g, 98%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H).

- [0696] **중간체 17: 6-(2-(5-클로로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)프로판-2-일)퀴놀린:** 중간체 12 (1.20 g, 3.83 mmol), 아세트산 (7.2 ml), 소듐 니트리트 (0.317 g, 4.604 mmol), 물 (2.8 ml) 및 황산 (0.5 ml)로부터 중간체 14에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (1.1 g, 91%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.41 (q, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 2.44 (s, 6H). Mass: 323.76 (M^+).
- [0697] **중간체 18: 6-((5-클로로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)-7-플루오로퀴놀린:** 중간체 13 (0.540 g, 1.78 mmol), 아세트산 (3.1 ml), 소듐 니트리트 (0.148 g, 2.13 mmol), 물 (0.8 ml) 및 황산 (0.2 ml)로부터 중간체 14에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.345 g, 62%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.91 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.11 (s, 2H).
- [0698] **중간체 19: 2-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 프로판-2-올**
- [0699] 단계 1: 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에탄올: 디에틸 에테르 (10 ml) 내 4-브로모-2-플루오로벤즈알데히드 (5 g, 24.62 mmol)의 용액을 디에틸 에테르 (50 ml) 내 마그네슘 (1.7 g, 73.88 mmol) 및 메틸아이오다이드 (4.58 ml, 73.88 mmol)로부터 제조된 매우-차가운 메틸마그네슘 아이오다이드의 용액에 부가하였다. 상기 혼합물을 테우고 실온에서 12시간 동안 교반하고, 0°C까지 냉각하고, 희석 6N HCl로 킨칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 상기 표제 화합물을 적색 액체로서 얻었다 (5 g, 94%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
- [0700] 단계 2: 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)에탄올: DMF (25 ml) 내 **중간체 19 (단계 1)** (5.0 g, 22.82 mmol)의 용액에, 피리디늄 디크로메이트 (12.8 g, 34.23 mmol)을 실온에서 부가하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기 층을 식염수 용액으로 세척하고 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 상기 표제 화합물을 적색 액체로서 얻었다 (4.1 g, 84%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 7.76(t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73(dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.55(dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).
- [0701] 단계 3: 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)프로판-2-올: 마그네슘 (0.33 g, 73.88 mmol), 메틸아이오다이드 (0.856 ml, 13.69 mmol), 디에틸 에테르 (10 ml) 및 디에틸 에테르 (10 ml) 내 단계 2로부터의 상기 중간체 (1 g, 4.56 mmol)로부터 단계 1에서 기술된 것과 유사한 절차를 이후 행하여 상기 크루드 생성물을 얻었다. 에틸 아세테이트: 석유 에테르를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 상기 표제 화합물을 황색 액체로서 얻었다 (0.5 g, 47%수율). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.48 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.21(dd, $J = 11.3, 1.9$ Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.60 (s, 6H).
- [0702] 단계 4: 2-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐) 프로판-2-올: 포타슘 아세테이트 (0.404 g, 4.11 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론 (0.575 g, 2.26 mmol)을 디옥산 (16 ml) 내 단계 3으로부터의 상기 중간체 (0.4800 g, 2.05 mmol)의 용액에 부가하고, 상기 용액을 30 분 동안 탈기하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로 팔라듐(II). CH_2Cl_2 (0.084 g, 0.102 mmol)을 질소 분위기 하에서 부가하고 80°C까지 가열하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하였다. 크루드 생성물을 에틸 아세테이트: 석유 에테르를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다 (0.450 g, 61%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.55 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 1.63 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H), 1.33 (s, 12H).
- [0703] **중간체 20: 2-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란**
- [0704] 단계 1: 4-브로모-2-플루오로-1-이소프로폭시벤젠: THF (100 ml) 내 4-브로모-3-플루오로페놀 (10 g, 52.35 mmol)의 용액에, 이소프로필 알콜 (4.8 ml, 62.62 mmol) 및 트리페닐포스핀 (20.6 g, 78.52 mmol)을 부가하고 45°C까지 가열하고 이후 디이소프로필아조디카복실레이트 (15.4 ml, 78.52 mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물

을 1시간 동안 환류하고, 농축하고 상기 잔사를 에틸 아세테이트: 석유 에테르를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 무색 액체로서 얻었고 (13.1 g, 99%) 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0705] 단계 2: 2-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란: 단계 1의 생성물 (12.5g, 53.60 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (15 g, 58.96 mmol), 포타슘 아세테이트 (10.52 g, 107.2 mmol), 디옥산 (125 ml) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로 팔라듐(II).CH₂Cl₂ (4.4 g, 5.36 mmol)로부터 중간체 19에 대한 단계 4에서 기술된 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었고 (13.9 g, 99%) 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0706] 중간체 21: 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드: 4-브로모-2-메틸벤즈아미드 (0.700 g, 3.27 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.913 g, 3.59 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.96 g, 9.81 mmol), 디옥산 (12 ml) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로 팔라듐(II).CH₂Cl₂ (0.080 g, 0.098 mmol)로부터 중간체 19에 대한 단계 4에서 기술된 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었고 (0.600 g, 70%) 이를 특성화 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0707] 중간체 22: 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드:

[0708] 5-브로모-2-클로로벤즈아미드 (0.800 g, 3.83 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (1.07 g, 4.21 mmol), 포타슘 아세테이트 (1.12 g, 11.49 mmol), 디옥산 (10.5 ml) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로 팔라듐(II).CH₂Cl₂ (0.083 g, 0.102 mmol)로부터 중간체 19에 대한 단계 4에서 기술된 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었고 (0.75 g, 69%) 이를 특성화 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0709] 중간체 23: 3-아미노-N,N-디메틸프로판아미드 트리플루오로아세테이트:

[0710] DMF (1.5 ml) 내 N-boc-3-아미노프로판산 (0.150 g, 0.793 mmol)의 용액에, N-에틸디소프로필아민 (0.205 g, 1.58 mmol) 및 HATU (0.301 g, 0.793 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 디메틸아민 하이드로클로라이드 (0.065 g, 0.793 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응 혼합물에 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필카바메이트를 얻었다. 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 상기 얻어진 생성물에 부가하고, 2 시간 동안 교반하고 농축하여 상기 트리플루오로아세테이트 염으로서 표제 화합물을 얻었다 (0.090 g, 40%).

[0711] 중간체 24: 2-아미노-N,N-디메틸아세트아미드 트리플루오로아세테이트:

[0712] N-boc-글리신 (0.150 g, 0.856 mmol), DMF (1.5 ml), N-에틸디소프로필아민 (0.221 g, 1.70 mmol), HATU (0.325 g, 0.856 mmol) 및 디메틸아민 하이드로클로라이드 (0.069 g, 0.856 mmol)로부터 중간체 23에 대해 기술된 절차를 사용함에 의해 Tert-부틸 2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸카바메이트 (0.120 g, 69%)을 얻었다. 생성물을 디클로로메탄 (1 ml) 내에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.5 ml)을 부가하고, 2 시간 동안 교반하고 농축하여 상기 트리플루오로아세테이트 염으로서 상기 표제 화합물을 얻었다 (0.100 g, 46%).

[0713] 중간체 25: 2-아미노-1-(피롤리딘-1-일)에타논 트리플루오로아세테이트:

[0714] N-boc-글리신 (0.150 g, 0.856 mmol), DMF (1.5 ml), N-에틸디소프로필아민 (0.110 g, 0.856 mmol), HATU (0.325 g, 0.856 mmol) 및 피롤리딘 (0.061 g, 0.856 mmol)로부터 중간체 23에 대해 기술된 절차를 사용함에 의해 Tert-부틸 2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸카바메이트 (0.120 g, 61%)을 제조하였다. 생성물을 디클로로메탄 (1 ml) 내에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.5 ml)을 부가하고, 2 시간 동안 교반하고 농축하여 상기 트리플루오로아세테이트 염으로서 상기 표제 화합물을 얻었다 (0.100 g, 41%).

[0715] 중간체 26: N-boc-3-아미노프로피온산 (0.150 g, 0.793 mmol), DMF (1.5 ml), N-에틸디소프로필아민 (0.205 g, 1.58 mmol), HATU (0.301 g, 0.793 mmol) 및 피롤리딘 (0.056 g, 0.793 mmol)로부터 중간체 23에 대해 기술된 절차를 사용함에 의해 3-아미노-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 트리플루오로아세테이트: Tert-부틸 2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)프로필카바메이트 (0.080 g, 40%)을 제조하였다. 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 상기 생성물에 부가하고, 2 시간 동안 교반하고 농축하여 상기 트리플루오로아세테이트 염으로서 상기 표제 화합물을 얻었다 (0.080 g, 40%).

[0716] 중간체 27: 3-아미노-1-(피페리딘-1-일)프로판-1-온 트리플루오로아세테이트:

[0717] N-boc-3-아미노프로피온산 (0.250 g, 1.32 mmol), DMF (2.5 ml), N-에틸디이소프로필아민 (0.171 g, 1.32 mmol), HATU (0.503 g, 1.32 mmol) 및 피페리딘 (0.225 g, 2.64 mmol)로부터 중간체 23에 대해 기술된 절차를 사용함에 의해 *Tert*-부틸 2-옥소-2-(피페리딘-1-일)프로필카바메이트를 제조하였다. 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 상기 생성물에 부가하고, 2 시간 동안 교반하고 농축하여 상기 트리플루오로아세테이트 염으로서 상기 표제 화합물을 얻었다 (0.120 g, 34%).

[0718] **중간체 28: 3-아미노-1-모르폴리노프로판-1-온 트리플루오로아세테이트:**

[0719] N-boc-3-아미노프로피온산 (0.250 g, 1.32 mmol), DMF (2.5 ml), N-에틸디이소프로필아민 (0.171 g, 1.32 mmol) 및 HATU (0.503 g, 1.32 mmol) 및 모르폴린 (0.230 g, 2.64 mmol)로부터 중간체 23에 대해 기술된 절차를 사용함에 의해 *Tert*-부틸 3-모르폴리노-3-옥소프로필카바메이트를 제조하였다. 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 상기 생성물에 부가하고, 2 시간 동안 교반하고 농축하여 상기 트리플루오로아세테이트 염으로서 상기 표제 화합물을 얻었다 (0.120 g, 33%).

[0720] **중간체 29: 6-((5-클로로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:**

[0721] 중간체 9 (0.200 g, 0.702 mmol)을 포름산 (1.0 ml) 내에 용해시키고 100℃까지 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 물 내로 붓고 pH를 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 7-8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 황색을 띠는 갈색 고체로서 얻었다 (0.200 g, 97% 수율). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.88 (dd, *J* = 4.0, 1.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H).

[0722] 중간체 30: 6-클로로-3-니트로-N-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)피리딘-2-아민: 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (0.924 g, 4.78 mmol), 1-(퀴놀린-6-일)에탄아민 (1.25 g, 7.25 mmol), 에탄올 (7 ml) 및 소듐 카보네이트 (1.32 g, 12.54 mmol)로부터 중간체 4에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.785 g, 50%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.57 (quintet, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[0723] **중간체 31: 6-(1H-피라졸-4-일)-N2-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)피리딘-2,3-디아민;**

[0724] 디옥산 (4 ml) 내 중간체 30 (0.20 g, 0.608 mmol) 및 1-*tert*-부톡시카르보닐-1H-피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르 (0.229 g, 0.778 mmol)의 용액에, 포타슘 카보네이트 (0.279 g, 2.02 mmol) 및 물 (0.8 ml)을 부가하고 30 분 동안 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.055 g, 0.047 mmol)을 질소 하에서 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 용매를 완전히 증발시키고 잔사에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 상기 크루드 피라졸 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.219 g). 진한 HCl (3 ml) 내 이 중간체의 용액에, 주석 클로라이드 (0.750 g, 18.13 mmol)을 실온에서 부가하고 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 물 내로 붓고 pH를 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 7-8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (0.194 g, 97%) 이를 그대로 다음 단계에 대해 사용하였다.

[0725] **중간체 32: 6-클로로-N-((5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3-니트로피리딘-2-아민**

[0726] 단계 1: 2-(5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)아세트산: 글리세롤 (5.2 ml) 내 4-아미노-2,6-디플루오로페닐아세트산 (3.2 g, 17.1 mmol), 황산 제일철 (1.04 g, 3.76 mmol), 니트로벤젠 (1.05 ml, 10.26 mmol) 및 진한 H₂SO₄의 혼합물을 150℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각하고, 메탄올 (28 ml)을 부가하고 이후 수성 6N NaOH (28 ml)을 부가하고 110℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각 후, 상기 혼합물을 진한 HCl로 pH 3.0까지 산성화하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공 하에서 건조하였다. 침전물을 메탄올과 함께 환류하고, 뜨거운 조건 하에서 여과하고 여액을 증발시키고 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (1 g, 25%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.72 (bs, 1H), 8.98 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H); 8.47

(d, $J = 8.4$, 1H); 7.71 (d, $J = 9.7$, 1H); 7.62 (dd, $J = 8.4$, 4.1, 2H); 3.85 (s, 2H).

[0727] 단계 2: (5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메탄아민: 디페닐 포스포릴 아지드 (0.5 ml, 2.32 mmol), 트리에틸아민 (0.34 ml, 2.43 mmol) 및 *tert*-부탄올 (1.3 ml, 13.78 mmol)을 디옥산 (6.5 ml) 내 단계 1 (0.5 g, 2.24 mmol)로부터의 생성물의 용액에 추가하고 110°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각하고 에틸 아세테이트 및 수성 10% 시트르산 사이에서 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고 농축하고 갈색 잔사가 남았고 이를 디옥산 (5 ml) 및 디클로로메탄 (1.5 ml) 내에 용해시키고 HCl로 포화된 에테르 (10 ml)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 완전히 제거 후, 수성 NaHCO₃을 잔사에 추가하고 에틸 아세테이트 내로 추출하고, 상기 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 상기 용매를 제거하였다. 상기 잔사를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 대략 35 mol%의 1,3-비스((5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메틸)우레아를 함유하는 혼합물로서 얻었고, 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.95 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H); 8.45 (dd, $J = 7.5$, 5.2, 2H); 7.65 (d, $J = 10.9$, 2H); 7.59 (dd, $J = 8.29$, 4.2, 2H); 6.50 (t, $J = 5.6$, 1H), 4.44 (d, $J = 5.6$, 2H); 3.90 (s, 2H).

[0728] 단계 3: 6-클로로-N-((5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3-니트로피리딘-2-아민: 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (1.40 g, 7.73 mmol), (5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메탄아민 (1.00 g, 5.15 mmol), 에탄올 (10 ml) 및 소듐 카보네이트 (0.97 g, 9.22 mmol)로부터 중간체 4에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.050 g, 5 %). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.09 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.61(dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H).

[0729] 중간체 33: 6-클로로-N2-((5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메틸)피리딘-2,3-디아민:

[0730] 중간체 32 (0.12 g, 0.342 mmol), 주석 클로라이드 (0.347 g, 1.54 mmol) 및 진한 HCl (2 ml)로부터 중간체 9에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었고 (0.080 g, 73%) 이를 그대로 다음 단계에 대해 사용하였다.

[0731] 중간체 34: 6-((5-클로로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)-5,7-디플루오로퀴놀린: 중간체 33 (0.080 g, 0.249 mmol), 아세트산 (0.4 ml), 소듐 니트리트 (0.020 g, 0.299 mmol), 물 (0.2 ml) 및 황산 (0.1 ml)로부터 중간체 14에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.068 g, 83%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

[0732] 중간체 35: 2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈아미드:

[0733] 4-브로모-2-클로로벤즈아미드 (0.500 g, 2.13 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.595 g, 2.34 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.627 g, 6.39 mmol), 디옥산 (3.6 ml) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로 팔라듐 (II).CH₂Cl₂ (0.052 g, 0.063 mmol)로부터 중간체 19에 대한 단계 4에서 기술된 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.75 g, 69%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.14 (s, 12H).

[0734] 중간체 36: N-(벤조[d]티아졸-6-일메틸)-6-클로로-3-니트로피리딘-2-아민:

[0735] 2,6-디클로로-3-니트로피리딘 (4.75 g, 24.66 mmol), 벤조[d]티아졸-6-일메탄아민 (2.70 g, 16.44 mmol), 에탄올 (50 ml) 및 소듐 카보네이트 (3.03 g, 28.60 mmol)로부터 중간체 4에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (0.460 g, 9 %) 이를 그대로 다음 단계에 대해 사용하였다.

[0736] 중간체 37: N2-(벤조[d]티아졸-6-일메틸)-6-클로로피리딘-2,3-디아민: 중간체 36 (0.450 g, 1.40 mmol), 주석 클로라이드 (1.42 g, 6.31 mmol) 및 진한 HCl (7.5 ml)로부터 중간체 9에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었고 (0.360 g, 88%) 이를 그대로 다음 단계에 대해 사용하였다.

[0737] 중간체 38: 6-((5-클로로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)벤조[d]티아졸: 중간체 37 (0.350 g, 0.249 mmol), 아세트산 (1.75 ml), 소듐 니트리트 (0.099 g, 1.44 mmol), 물 (0.8 ml) 및 황산 (0.4 ml)로부터

중간체 14에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.068 g, 83%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.99 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H).

[0738] **중간체 39: 6-클로로-N2-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)피리딘-2,3-디아민:** 중간체 30 (0.900 g, 2.72 mmol), 주석 클로라이드 (2.77 g, 12.28 mmol) 및 진한 HCl (1.5 ml)로부터 중간체 9에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었고 (0.600 g, 74%) 이를 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다.

[0739] **중간체 40: 6-(1-(5-클로로-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)에틸)퀴놀린:** 중간체 39 (0.575 g, 1.91 mmol), 아세트산 (3.5 ml), 소듐 니트리트 (0.159 g, 2.30 mmol), 물 (1 ml) 및 황산 (0.3 ml)로부터 중간체 14에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.500 g, 84%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.90 (dd, J = 4.0, 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[0740] **중간체 41: 4-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드:** 티오닐 클로라이드 (10 ml)을 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)벤조산 (Hattori *et. al.* in *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 2198,에 의해 기술된 바와 같이 제조됨, 1.0 g, 3.71 mmol)에 부가하고, 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 수성 25% 암모니아 (7 ml)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 진공 건조하여 갈색 고체로서 표제 화합물을 얻었고 (0.500 g, 50%) 이를 그대로 다음 단계에 대해 사용하였다.

[0741] **중간체 42: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드:** 중간체 41 (0.500 g, 1.86 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.705 g, 2.77 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.743 g, 7.57 mmol), 디옥산 (4.6 ml) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로 팔라듐(II). CH_2Cl_2 (0.061 g, 0.067 mmol)로부터 중간체 19에 대한 단계 4에서 기술된 절차를 사용함에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.30 g, 50%) 이를 정제 없이 다음 단계에 대해 사용하였다.

[0742] 실시예

[0743] 실시예 1

[0744] 6-((5-(4-메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[0745] 디옥산 (2.4 ml) 내 중간체 14 (0.120 g, 0.405 mmol) 및 4-메톡시페닐보론산 (0.078 g, 0.519 mmol)의 용액에, 포타슘 카보네이트 (0.186 g, 1.35 mmol) 및 물 (0.5 ml)을 부가하고 30 분 동안 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.037 g, 0.032 mmol)을 질소 하에서 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12 시간 동안 환류하였다. 용매를 완전히 증발시키고 물을 잔사에 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.084 g, 56%). 녹는점: 144-146°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS (m/z): 367.95 (M^+).

[0746] 실시예 2

[0747] 6-((5-(3-메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[0748] 중간체 14 (0.120 g, 0.405 mmol), 3-메톡시페닐보론산 (0.078 g, 0.519 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.186 g, 1.35 mmol), 디옥산 (2.4 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.037 g, 0.032 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.080 g, 53%). 녹는점: 133-135°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO-d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.0, 1.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.9

Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS (m/z): 368.02 (M^+).

[0749] 실시예 3

[0750] 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈알데히드:

[0751] 중간체 14 (0.140 g, 0.473 mmol), 3-포르밀페닐보론산 (0.098 g, 0.605 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.217 g, 1.57 mmol), 디옥산 (2.8 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.043 g, 0.032 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하여 상기 표제 화합물을 정량적으로 얻었다.

[0752] 실시예 4

[0753] (3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올

[0754] 메탄올 (4 ml) 내 실시예 3의 용액 (0.180 g, 0.493 mmol)에 소듐 보로하이드라이드 (0.018 g, 0.493 mmol)을 부가하였고, 0℃까지 냉각하고, 1 시간 동안 교반하였다. 매우-차가운 물을 상기 혼합물에 부가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.044 g, 24%). 녹는점 191-193℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 6.20 (s, 2H), 5.30 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H). MS (m/z): 368.37 ($M^+ + 1$).

[0755] 실시예 5

[0756] 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈알데히드

[0757] 중간체 14 (0.140 g, 0.473 mmol), 4-포르밀페닐보론산 (0.098 g, 0.605 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.217 g, 1.57 mmol), 디옥산 (2.8 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.043 g, 0.037 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.100 g, 58%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.10 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.39 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H).

[0758] 실시예 6

[0759] (4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올

[0760] 0℃까지 냉각된 메탄올 (4 ml) 내 실시예 5 (0.180 g, 0.493 mmol)의 용액에, 소듐 보로하이드라이드 (0.018 g, 0.493 mmol)을 부가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 매우-차가운 물의 부가에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.070 g, 39%). 녹는점: 187-189℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.32 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H). MS (m/z): 367.88 (M^+).

[0761] 실시예 7

[0762] 메틸 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트

[0763] 중간체 14 (0.130 g, 0.439 mmol), 4-메톡시카르보닐페닐보론산 (0.100 g, 0.562 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.202 g, 1.46 mmol), 디옥산 (2.6 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.040 g, 0.035 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.100 g, 57%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.39 (m, 3H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0764] 실시예 8

[0765] 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산

[0766] 메탄올 (1.4 ml) 내 실시예 7 (0.095 g, 0.240 mmol)의 용액에, 물 (0.36 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.028 g, 1.20 mmol)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 (약) 7.5로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.070 g, 76%). 녹는점: 245-247°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.18 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H). MS (m/z): 381.88 (M^+).

[0767] 실시예 9

[0768] N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0769] 실시예 8 (0.050 g, 0.131 mmol)을 티오닐 클로라이드 (2 ml)와 함께 3 시간 동안 환류하였다. 티오닐 클로라이드를 증발시키고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하고 에탄올성 50% 메틸아민 (1 ml)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 디클로로메탄 내에 용해시키고, 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.020 g, 39%). 녹는점: 220-222°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.57 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 8.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.03 (m, 4H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H). MS (m/z): 394.97 (M^+).

[0770] 실시예 10

[0771] 4-(3-(4-플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈알데히드

[0772] 중간체 15 (0.100 g, 0.380 mmol), 4-포르밀페닐보론산 (0.073 g, 0.487 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.175 g, 1.26 mmol), 디옥산 (2.3 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.035 g, 0.030 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.095 g, 68%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.11 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.01 (s, 2H).

[0773] 실시예 11

[0774] (4-(3-(4-플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올

[0775] 0°C까지 냉각된 메탄올 (2 ml) 내 실시예 10 (0.095 g, 0.259 mmol)의 용액에, 소듐 보로하이드라이드 (0.010 g, 0.259 mmol)을 부가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 매우-차가운 물의 부가에 의해 쿨링하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.040 g, 46%). 녹는점: 210-213°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.32 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H). MS (m/z): 335.05 (M^+).

[0776] 실시예 12**[0777] 메틸 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트**

[0778] 중간체 14 (0.300 g, 1.01 mmol), 3-플루오로-4-메톡시카르보닐페닐보론산 (0.257 g, 1.29 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.466 g, 13.37 mmol), 디옥산 (6 ml), 물 (1.2 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.093 g, 0.081 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.300 g, 71%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.07-8.00 (m, 3H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0779] 실시예 13**[0780] 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산**

[0781] 메탄올 (3.5 ml) 내 실시예 12 (0.230 g, 0.556 mmol)의 용액에, 물 (0.9 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.132 g, 5.56 mmol)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 7-7.5로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (0.130 g, 61%). 녹는점: 254-257°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.43 (s, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.04 (m, 3H), 7.83 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H). MS (m/z): 400.01 (M^+).

[0782] 실시예 14**[0783] 2-플루오로-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**

[0784] 실시예 13 (0.045 g, 0.112 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (3 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 에탄올 (50% 용액, 3 ml) 내 메틸아민을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 디클로로메탄 내에 용해시키고, 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 얻은 갈색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.015 g, 32%). 녹는점: 212-214°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.80 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H). MS (m/z): 412.96 (M^+).

[0785] 실시예 15**[0786] 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**

[0787] 실시예 13 (0.045 g, 0.112 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (3 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 수성 암모니아 (25% 용액, 3 ml)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 디클로로메탄 내에 용해시키고, 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 회-백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.025 g, 56%). 녹는점: 198-200°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.74 (br s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H). MS (m/z): 398.89 (M^+).

[0788] 실시예 16**[0789] (2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올**

[0790] 0°C까지 냉각된 THF (1.3 ml) 내 실시예 12 (0.130 g, 0.314 mmol)의 용액에, DIBAL-H (25% 톨루엔 내, 0.84 ml, 1.25 mmol)을 실온에서 부가하였다 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 매우-차가운 물 내에 붓고 에틸

아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 얻었다 (0.030 g, 25%). 녹는점: 202-204°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H). MS (m/z): 386.01 (M^+).

[0791] 실시예 17

[0792] 메틸 4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-플루오로벤조에이트:

[0793] 중간체 16 (0.300 g, 0.951 mmol), 3-플루오로-4-메톡시카르보닐 페닐보론산 (0.241 g, 1.21 mmol), 포타슘 포스페이트 (0.606 g, 2.856 mmol), 톨루엔 (10 ml), 및 테트라키스 (트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.088 g, 0.076 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.380 g, 92%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0794] 실시예 18

[0795] 4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-플루오로벤조산

[0796] 메탄올 (1 ml) 내 실시예 17 (0.300 g, 0.725 mmol)의 용액에, THF (2 ml), 물 (1 ml) 내 소듐 히드록사이드 (0.150 g, 3.75 mmol)를 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 7-7.5로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (0.120 g, 41%). 녹는점: 211-213°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.83 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H). MS (m/z): 418, 70 (M^+).

[0797] 실시예 19

[0798] 4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드

[0799] 실시예 18 (0.100 g, 0.250 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (2 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 에탄올 (50% 용액, 3 ml) 내 메틸아민을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고 석유 에테르로 세척하고 얻은 갈색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.030 g, 27%). 녹는점: 213-215°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.3 Hz, 3H). MS (m/z): 431.80 (M^+).

[0800] 실시예 20

[0801] N-(2-히드록시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

[0802] 실시예 8 (0.090 g, 0.235 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (3 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 에탄올아민 (5 ml)을 부가하고 1 시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고 석유 에테르로 세척하고 회-백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.022 g, 22%). 녹는점: >260°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (m, 4H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.0, 4.3 Hz, 2H).

[0803] 실시예 21

[0804] 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0805] 실시예 8 (0.050 g, 0.131 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (1 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0℃까지 냉각하였다. 수성 암모니아 (25% 용액, 3 ml)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 석유 에테르로 세척하고 건조하여 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.020 g, 40%). 녹는점: 229-231℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 4H), 7.84 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.22 (s, 2H). MS (m/z): 380.90 (M⁺ + 1).

[0806] 실시예 22

[0807] 리튬 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트

[0808] 메탄올 내 실시예 8 (0.010 g, 0.026 mmol)에, 리튬 히드록사이드 (1.09 m g)를 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 완전히 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.010 g, 98%). 녹는점: >280℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H).

[0809] 실시예 23

[0810] 6-((5-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린:

[0811] 디옥산 (2.4 ml) 내 중간체 14 (0.120 g, 0.405 mmol) 및 3-트리플루오로메톡시페닐 보론산 (0.107 g, 0.519 mmol)의 용액에, 포타슘 카보네이트 (0.186 g, 1.35 mmol) 및 물 (0.5 ml)을 부가하고 30 분 동안 탈기하였다. 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 (0) (0.037 g, 0.032 mmol)을 질소 하에서 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 용매를 완전히 증발시키고 잔사에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회색 고체로서 얻었다 (0.090 g, 53%). 녹는점: 140-142℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H). MS (m/z): 421.92 (M⁺).

[0812] 실시예 24

[0813] 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페놀

[0814] 디클로로메탄 (1 ml) 내 실시예 2 (0.110 g, 0.299 mmol)의 용액에, BBr₃ (1M 디클로로메탄 내, 0.82 ml)을 0℃에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 실온까지 데우고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1.5N HCl 용액으로 퀀칭하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.030 g, 28%). 녹는점: 255-257℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.70 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H). MS (m/z): 354.02 (M⁺).

[0815] 실시예 25

[0816] 6-((5-(3-(디플루오로메톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린

[0817] 디옥산 (3 ml) 내 중간체 14 (0.100 g, 0.405 mmol) 및 3-디플루오로메톡시페닐 보론산 (0.081 g, 0.438 mmol)

1)의 용액에, 포타슘 카보네이트 (0.155 g, 1.12 mmol) 및 물 (0.5 ml)을 부가하고 30 분 동안 탈기하였다. 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 (**0**) (0.031 g, 0.032 mmol)을 질소 하에서 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 용매를 완전히 증발시키고 잔사에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.046 g, 29%). 녹는점: 122-125°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H). MS (m/z): 403.79 (M⁺).

[0818] 실시예 26

[0819] (4-메틸피페라진-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄논

[0820] DMF (1 ml) 내 실시예 **8** (0.100 g, 0.262 mmol)의 용액에 HOBT (0.042 g, 0.314 mmol), EDC-HCl (0.125 g, 0.655 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 ml, 0.786 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 4-메틸피페라진 (0.023 g, 0.235 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.020 g, 17%). 녹는점: 156-158°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 2.19 (s, 3H).

[0821] 실시예 27

[0822] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0823] DMF (1 ml) 내 실시예 **8** (0.200 g, 0.524 mmol)의 용액에, HOBT (0.084 g, 0.629 mmol), EDC-HCl (0.250 g, 1.31 mmol) 및 트리에틸아민 (0.2 ml, 1.57 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 2-N,N-디메틸에틸아민 (0.046 g, 0.524 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.100 g, 42%). 녹는점: 122-125°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 4H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.41 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.20 (s, 6H).

[0824] 실시예 28

[0825] 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)벤즈아미드

[0826] DMF (1 ml) 내 실시예 **8** (0.200 g, 0.524 mmol)의 용액에 HOBT (0.084 g, 0.629 mmol), EDC-HCl (0.250 g, 1.31 mmol) 및 트리에틸아민 (0.2 ml, 1.57 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 4-아미노테트라하이드로피란 (0.106 g, 1.04 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.050 g, 20%). 녹는점: 202-205°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 4H), 7.85 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H).

- [0827] 실시예 29
- [0828] tert-부틸 4-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미도)피페리딘-1-카르복실레이트
- [0829] DMF (1 ml) 내 실시예 8 (0.200 g, 0.524 mmol)의 용액에, HOBT (0.084 g, 0.629 mmol), EDC-HCl (0.250 g, 1.31 mmol) 및 트리에틸아민 (0.2 ml, 1.57 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 1-Boc-4-아미노피페리딘 (0.210 g, 1.04 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.125 g, 42%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 4H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.99 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.45-1.37 (m, 11H).
- [0830] 실시예 30
- [0831] N-(피페리딘-4-일)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [0832] THF (1 ml) 내 실시예 29 (0.125 g, 0.222 mmol)의 용액에, HCl (1.5 ml)로 포화된 에테르를 0℃에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (0.105 g, 95%). 녹는점: 220-224℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.14(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.90 (m, 3H), 8.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.28 (m, 3H), 8.11 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).
- [0833] 실시예 31
- [0834] N-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0835] DMF (1.5 ml) 내 실시예 13 (0.150 g, 0.375 mmol)의 용액에, HOBT (0.068 g, 0.454 mmol), EDC-HCl (0.180 g, 0.941 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml, 1.09 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 2-N,N-디메틸에틸아민 (0.123 g, 1.39 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.029 g, 17%). 녹는점: 122-125℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.49 (s, 6H).
- [0836] 실시예 32
- [0837] (S)-(2-(피롤리딘-1-일메틸)피롤리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄논 하이드로클로라이드
- [0838] DMF (1 ml) 내 실시예 8 (0.100 g, 0.262 mmol)의 용액에, HOBT (0.042 g, 0.314 mmol), EDC-HCl (0.125 g, 0.655 mmol) 및 트리에틸아민 (0.3 ml, 2.35 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. (s)-1-(피롤리딘-2-일메틸)피롤리딘 (0.120 g, 0.783 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서 유리 염기를 얻었다 (0.060 g). 상기 유리 염기를 THF (5 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (2 ml)을 0℃에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제

화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (0.040 g, 27%). 녹는점: 120-122°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.22 (m, 3H), 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.28 (s, 2H), 3.75-3.30 (m, 9H), 2.18-1.90 (m, 8H).

[0839] 실시예 33

[0840] (4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올

[0841] DMF (1 ml) 내 실시예 8 (0.150 g, 0.393 mmol)의 용액에, HOBT (0.063 g, 0.471 mmol), EDC-HCl (0.187 g, 0.983 mmol) 및 트리에틸아민 (0.16 ml, 1.17 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. (2-(피페라진-1-일)에탄올 (0.046 g, 0.353 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.025 g, 13%). 녹는점: 158-160°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.44 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (m, 8H).

[0842] 실시예 34

[0843] (R)-(3-히드록시피롤리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올 하이드로클로라이드

[0844] DMF (1 ml) 내 실시예 8 (0.150 g, 0.393 mmol)의 용액에, HOBT (0.063 g, 0.471 mmol), EDC-HCl (0.187 g, 0.983 mmol) 및 트리에틸아민 (0.16 ml, 1.17 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. (R)-피롤리딘-3-올 (0.030 g, 0.353 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 아미드를 황색 고체로서 얻었다 (0.015 g). 상기 아미드를 THF (2 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (2 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.017 g, 10%). 녹는점: 120-122°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.61 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H).

[0845] 실시예 35

[0846] N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0847] DMF (0.7 ml) 내 실시예 8 (0.120 g, 0.314 mmol)의 용액에, N-에틸디이소프로필아민 (0.041 g, 0.314 mmol) 및 HATU (0.119 g, 0.314 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. (2-(피페리딘-1-일)에탄아민 (0.040 g, 0.314 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.080 g, 52%). 녹는점: 104-107°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.38 (m, 3H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 4H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.48 (bs, 2H), 2.48 (m, 6H), 1.54 (m, 6H).

[0848] 실시예 36

- [0849] **N-(2-모르폴리노에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**
- [0850] (2-(피페리딘-1-일)에탄아민 대신 2-모르폴리노에탄아민 (0.040 g, 0.314 mmol)을 사용하여 실시예 35에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.070 g, 45%). 녹는점: 146-149°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 4H), 7.84 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.46 (m, 6H).
- [0851] **실시예 37**
- [0852] **N-(2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**
- [0853] (2-(피페리딘-1-일)에탄아민 대신 2-(피롤리딘-1-일)에탄아민 (0.036 g, 0.314 mmol)을 사용하여 실시예 35에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.065 g, 43%). 녹는점: 135-137°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.49 (m, 6H), 1.68 (s, 4H).
- [0854] **실시예 38**
- [0855] **(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메타논:**
- [0856] 1:1 DMF/디클로로메탄 혼합물 (1.0 ml) 내 실시예 8 (0.100 g, 0.262 mmol)의 용액에, BOP (0.121 g, 0.275 mmol) 및 트리에틸아민 (0.1 ml, 0.786 mmol)을 부가하고 30 분 동안 교반하였다. 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘 (0.044 g, 0.288 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다 (0.017 g, 12%). 녹는점: 125-127°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.49-3.10 (m, 9H), 2.07-1.53 (m, 8H).
- [0857] **실시예 39**
- [0858] **N-(3-(디메틸아미노)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**
- [0859] (2-(피페리딘-1-일)에탄아민 대신 3-N,N-디메틸아미노프로필아민 (0.026 g, 0.262 mmol)을 사용하여 실시예 35에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.035 g, 29%). 녹는점: 132-135°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 4H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).
- [0860] **실시예 40**
- [0861] **N,N-비스(2-메톡시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드:**
- [0862] DMF (1 ml) 내 실시예 8 (0.150 g, 0.393 mmol)의 용액에, HOBt (0.063 g, 0.471 mmol), EDC-HCl (0.187 g, 0.983 mmol) 및 트리에틸아민 (0.16 ml, 1.17 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 비스(2-메톡시에틸)아민 (0.104 g, 0.786 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 아미드를 황색 고체

로서 얻었다 (0.04 g). 상기 아미드를 THF (2 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (2 ml)을 0℃에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.035 g, 17%). 녹는점: 126-129℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.07 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.19 (m, 3H), 8.02 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H), 3.64 (bs, 2H), 3.58 (br.s, 2H), 3.41 (br.s, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (s, 3H).

[0863] 실시예 41

[0864] (2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)메탄올 하이드로클로라이드:

[0865] 실시예 16 (0.050g, 0.129 mmol)을 THF (3 ml) 및 메탄올 (3 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (3 ml)을 0℃에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.040 g, 74%). 녹는점: 190-192℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.14 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.03 (dd, *J* = 11.7, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.61 (s, 2H).

[0866] 실시예 42

[0867] 6-((5-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[0868] 소듐 하이드라이드 (0.010 g, 0.259 mmol)을 DMF (1 ml) 내 실시예 16 (0.100 g, 0.259 mmol)의 용액에 0℃에서 부가하고 30 분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.073 g, 0.518 mmol)을 부가하고 상기 반응 혼합물을 실온까지 데웠다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 매우-차가운 물 내로 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.033 g, 32%). 녹는점: 200-201℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 4H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

[0869] 실시예 43

[0870] N-에틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[0871] DMF (0.7 ml) 내 실시예 13 (0.100 g, 0.250 mmol)의 용액에, N-에틸디이소프로필아민 (0.064 g, 0.50 mmol) 및 HATU (0.095 g, 0.250 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 에틸아민 하이드로클로라이드 (0.020 g, 0.250 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 물을 상기 반응 혼합물에 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.070 g, 66%). 녹는점: 207-209℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 1.4 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0872] 실시예 44

[0873] 2-플루오로-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[0874] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 (2-(피페리딘-1-일)에탄아민 (0.028 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.015 g, 12%). 녹는점: 183-186℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.89 (dd, *J* = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* =

8.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.06-2.89 (m, 4H), 1.89-1.86 (m, 4H).

[0875] 실시예 45

[0876] N-시클로헥실-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[0877] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 시클로헥실아민 (0.025 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.050 g, 41%). 녹는점: 172-175°C. MS (m/z): 481.21 ($M^+ + 1$).

[0878] 실시예 46

[0879] N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[0880] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 시클로프로필아민 (0.014 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.015 g, 14%). 녹는점: 193-195°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.87 (m, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).

[0881] 실시예 47

[0882] 2-플루오로-N-(피리딘-4-일)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0883] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 4-아미노피리딘 (0.023 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.050 g, 42%). 녹는점: 217-219°C. MS (m/z): 476.17 ($M^+ + 1$).

[0884] 실시예 48

[0885] N-벤질-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[0886] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 벤질아민 (0.023 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 녹색 고체 (0.040 g, 32%). 녹는점: 163-165°C. MS (m/z): 489.19 ($M^+ + 1$).

[0887] 실시예 49

[0888] 2-플루오로-N,N-디메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[0889] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 디메틸아민 하이드로클로라이드 (0.020 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 갈색 고체 (0.020 g, 18%). 녹는점: 163-165°C. MS (m/z): 426.96 ($M^+ + 1$).

[0890] 실시예 50

[0891] 메틸 2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미도)아세테이트:

[0892] 메탄올 (4 ml) 내 글리신 (0.100 g, 1.133 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (0.9 ml)을 부가하고 1 시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고 상기 잔사를 DMF (2 ml) 내에 용해시켰다. 이 용액에 실시예 13 (0.150 g, 0.375 mmol), N-에틸디이소프로필아민 (0.097 g, 0.751 mmol) 및 HATU (0.0142 g, 0.375 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.055 g, 31%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.92 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 7.43 (dd, $J =$

8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

[0893] 실시예 51

[0894] 2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미도)아세트산

[0895] 메탄올 (0.5 ml) 내 실시예 50 (0.055 g, 0.113 mmol)의 용액에, 물 (0.5 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.045 g, 1.05 mmol)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 대략 7로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 녹색 고체로서 얻었다 (0.050 g, 96%). 녹는점: 252-254°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 12.70 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.20 (m, 4H), 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.96 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H). MS (m/z): 456.85 (M^+).

[0896] 실시예 52

[0897] 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈아미드

[0898] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 3-아미노-1,2,4-트리아졸 (0.021 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.010 g, 9%). 녹는점: 265-267°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.70 (s, 1H), 12.10 (s, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 3H), 8.05 (m, 2H), 7.89-7.79 (m, 3H), 7.54 (q, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.25 (s, 2H). MS (m/z): 465.95 (M^+).

[0899] 실시예 53

[0900] 메틸 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트

[0901] 중간체 14 (0.250 g, 0.845 mmol), 3-메톡시카르보닐페닐보론산 (0.190 g, 1.056 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.276 g, 2.81 mmol), 디옥산 (5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.078 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.190 g, 56%).

[0902] 실시예 54

[0903] 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산:

[0904] 메탄올 (2.7 ml) 내 실시예 53 (0.190 g, 0.480 mmol)의 용액에, 물 (0.75 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.201 g, 4.80 mmol)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 7-7.5로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.070 g, 38%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.39 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.07 (m, 3H), 7.85 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H).

[0905] 실시예 55

[0906] N-메틸-3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0907] 실시예 54 (0.070 g, 0.183 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (3 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 에탄올 (50% 용액, 5 ml) 내 메틸아민을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (0.050 g, 69%). 녹는점: 215-217°C. MS (m/z): 359.04 ($M^+ + 1$).

[0908] 실시예 56

[0909] 6-((5-(3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

- [0910] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 20 분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 3-플루오로페닐보론산 (0.059 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 **1**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.040 g, 30%). 녹는점: 145-147℃. MS (m/z): 356.05 ($M^+ + 1$).
- [0911] **실시예 57**
- [0912] **메틸 3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐아미노)프로판오에이트**
- [0913] 메탄올 (4 ml) 내 2-아미노프로피온산 (0.100 g, 1.122 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (0.9 ml)을 부가하고 1 시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고 잔사를 DMF (2 ml) 내에 용해시켰다. 이 용액에 실시예 **13** (0.150 g, 0.375 mmol), N-에틸디이소프로필아민 (0.097 g, 0.751 mmol) 및 HATU (0.0142 g, 0.375 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.078 g, 44%).
- [0914] **실시예 58**
- [0915] **3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐아미노)프로판산**
- [0916] 메탄올 (0.8 ml) 내 실시예 **57** (0.080 g, 0.165 mmol)의 용액에, 물 (0.8 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.064 g, 1.54 mmol)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 대략 7.5로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 녹색 고체로서 얻었다 (0.075 g, 68%). 녹는점: 132-135℃.
- [0917] **실시예 59**
- [0918] **2-플루오로-N-메톡시-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드:**
- [0919] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 N,0-디메틸히드록실아민 하이드로클로라이드 (0.025 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 **43**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.055 g, 46%). 녹는점: 201-202℃. MS (m/z): 443.20 ($M^+ + 1 - HCl$).
- [0920] **실시예 60**
- [0921] **N-tert-부틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드**
- [0922] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 tert-부틸아민 (0.018 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 **43**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.050 g, 44%). 녹는점: 210-212℃. MS (m/z): 455.10 ($M^+ + 1$).
- [0923] **실시예 61**
- [0924] **N-알릴-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드**
- [0925] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 알릴아민 (0.018 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 **43**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.033 g, 29%). 녹는점: 162-164℃. MS (m/z): 438.93 (M^+).
- [0926] **실시예 62**
- [0927] **2-플루오로-N-메톡시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**
- [0928] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 메톡실아민 하이드로클로라이드 (0.0208 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 **43**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.055 g, 51%). 녹는점: 197-199℃. MS (m/z): 429.06 (M^+).
- [0929] **실시예 63**

[0930] N-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드:

[0931] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 20 분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 4-아세트아미도페닐보론산 (0.076 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.090 g, 67%). 녹는점: 220-223℃. MS (m/z): 394.83 (M^+).

[0932] 실시예 64

[0933] 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아닐린:

[0934] 에탄올 (1 ml) 내 실시예 **63** (0.060 g, 0.152 mmol)의 용액에 진한 HCl (0.5 ml)을 부가하고 2 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 염기화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.030 g, 42%). 녹는점: 190-193℃. MS (m/z): 353.18 (M^+).

[0935] 실시예 65

[0936] 6-((5-(3,4-디메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[0937] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 20 분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 3,4-디메톡시페닐보론산 (0.076 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.090 g, 67%). 녹는점: 149-152℃. MS (m/z): 397.77 (M^+).

[0938] 실시예 66

[0939] 6-((5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[0940] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 20 분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 3-플루오로-4-메톡시페닐보론산 (0.074 g, 0.439 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 녹색 고체 (0.060 g, 46%). 녹는점: 187-190℃. MS (m/z): 385.873 (M^+).

[0941] 실시예 67

[0942] 6-((5-(4-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[0943] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 20 분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 4-플루오로페닐보론산 (0.059 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.060 g, 50%). 녹는점: 153-156℃. MS (m/z): 355.98 (M^+).

[0944] 실시예 68

[0945] 6-((5-(2-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[0946] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 20 분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 2-플루오로페닐보론산 (0.059 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.050 g, 41%). 녹는점: 164-166℃. MS (m/z): 355.84 (M^+).

[0947] 실시예 69

[0948] N-(3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)아세트아미드:

[0949] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 20분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 4-아세트아미도페닐보론산 (0.078 g, 0.439 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해

표제 화합물을 제조하였다. 얻은 녹색 고체 (0.065 g, 49%). 녹는점: 198-201°C. MS (m/z): 395.11 (M^+).

[0950] 실시예 70

[0951] 6-((5-(3-(2,2-트리플루오로에톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[0952] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100°C) 20 분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 3-트리플루오로에톡시페닐보론산 (0.096 g, 0.439 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.040 g, 42.7 %). 녹는점: 151-154°C. MS (m/z): 435.97 (M^+).

[0953] 실시예 71

[0954] 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아닐린

[0955] 에탄올 (1 ml) 내 실시예 **69** (0.045 g, 0.152 mmol)의 용액에, 진한 HCl (0.5 ml)을 부가하고 2 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 염기화하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하고 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.028 g, 70%). 녹는점: 187-189°C. MS (m/z): 352.90 (M^+).

[0956] 실시예 72

[0957] N-(3-(디메틸아미노)프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0958] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 3-N,N-디메틸아미노프로필아민 (0.026 g, 0.262 mmol)을 사용하여 실시예 **43**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.063 g, 54%). 녹는점: 148-150°C. MS (m/z): 483.92 (M^+).

[0959] 실시예 73

[0960] N-에틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드:

[0961] 실시예 **43** (0.050 g, 0.117 mmol)을 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.052 g, 95%). 녹는점: 236-238°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.07 (m, 1H), 8.73 (m, 2H), 8.41 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 4H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 6.29 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0962] 실시예 74

[0963] 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0964] 실시예 **15** (0.040g, 0.100 mmol)을 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.043 g, 96%). 녹는점: 165-168°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.10 (m, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24-8.13 (m, 4H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 6.29 (s, 2H).

[0965] 실시예 75

[0966] 6-((5-(3-플루오로-4-이소프로폭시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[0967] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100°C) 30 분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 3-플루오로-4-이소프로폭시페닐보론산 피나콜 에스테르 (0.113 g, 0.439 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에

대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.095 g, 68%). 녹는점: 128-130℃. MS (m/z): 413.92 (M^+).

[0968] 실시예 76

[0969] N-(3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0970] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 중간체 23 (0.075 g, 0.326 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.075 g, 60%). 녹는점: 163-165℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.91 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.97-7.83 (m, 5H), 7.78 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.84 (q, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). MS (m/z): 498.41 ($M^+ + 1$).

[0971] 실시예 77

[0972] N-(2-(디메틸아미노)-2-옥소에틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[0973] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 중간체 24 (0.050 g, 0.280 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.085 g, 70%). 녹는점: 177-179℃. MS (m/z): 483.85 (M^+).

[0974] 실시예 78

[0975] 2-플루오로-N-(2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[0976] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 중간체 25 (0.096 g, 0.396 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.085 g, 66%). 녹는점: 175-177℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.91 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.87 (dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.25 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.06 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.94 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H). MS (m/z): 509.96 (M^+).

[0977] 실시예 79

[0978] 6-((5-(4-(시클로프로필메톡시)-3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[0979] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 30 분 동안 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 2-(4-(시클로프로필메톡시)-3-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.123 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.040 g, 28%). 녹는점: 160-162℃. MS (m/z): 425.89 (M^+).

[0980] 실시예 80

[0981] 6-((5-(3-플루오로-4-이소부톡시페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[0982] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 30분 동안 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 4-이소부틸옥시-3-플루오로페닐 보론산 피나콜 에스테르 (0.122 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 갈색 고체 (0.065 g, 45%). 녹는점: 115-157℃. MS (m/z): 428.13 ($M^+ + 1$).

- [0983] 실시예 81
- [0984] 3-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페녹시)-N,N-디메틸프로판-1-아민:
- [0985] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 30분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 3-(2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페녹시)-N,N-디메틸프로판-1-아민 (0.137 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 갈색 고체 (0.055 g, 45%). 녹는점: 102-105℃. MS (m/z): 457.18 (M^+).
- [0986] 실시예 82
- [0987] 메틸 2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트:
- [0988] 중간체 **17** (0.600 g, 1.841 mmol), 3-플루오로-4-메톡시카르보닐 페닐보론산 (0.459 g, 2.30 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.585 g, 5.965 mmol), 디옥산 (12 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.170 g, 0.147 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.705 g, 87%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.90 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.50 (s, 6H).
- [0989] 실시예 83
- [0990] 2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산
- [0991] 메탄올 (3.7 ml) 내 실시예 **82** (0.700 g, 1.60 mmol)의 용액에, 물 (3.7 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.626 g, 14.94 mmol) 및 THF(14 ml)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 7-7.5로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.485 g, 71%) MS (m/z): 472.99 (M^+).
- [0992] 실시예 84
- [0993] 2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [0994] 실시예 **83** (0.050 g, 0.116 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (1 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0℃까지 냉각하였다. 수성 암모니아 (25% 용액, 3 ml)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 진공 건조하여 갈색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.025 g, 50%). 녹는점: 127-130℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 4H), 7.75 (m, 2H), 2.48 (s, 6H).
- [0995] 실시예 85
- [0996] 6-((5-(3-플루오로-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:
- [0997] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 30분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 2-(3-플루오로-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.109 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 갈색 고체 (0.055 g, 35%). 녹는점: 165-167℃. MS (m/z): 455.85 (M^+).
- [0998] 실시예 86
- [0999] 6-((5-(3-플루오로-4-(2-메톡시에톡시)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

- [1000] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100℃) 30분 동안 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 2-(3-플루오로-4-(2-메톡시에톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.125 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 황색 고체 (0.060 g, 41%). 녹는점: 122-124℃. MS (m/z): 430.02 (M^+).
- [1001] 실시예 87
- [1002] 2-플루오로-N-프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:
- [1003] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 프로필아민 (0.015 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 황색 고체 (0.070 g, 63%). 녹는점: 157-159℃. MS (m/z): 440.87 (M^+).
- [1004] 실시예 88
- [1005] 6-((5-(4-(시클로프로필카바모일)-3-플루오로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드:
- [1006] 디클로로메탄 (1 ml) 내 실시예 46 (0.080 g, 0.182 mmol)의 용액에, m-클로로퍼벤조산 (0.044 g, 0.255 mmol)을 부가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 소듐 설파이트 용액으로 퀀칭하고, 포화 포타슘 카보네이트 용액으로 세척하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 크로마토그래피하였다 상기 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 얻었다 (0.025 g, 30%). 녹는점: 89-92℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 5H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 2.99 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.69 (m, 2H).
- [1007] 실시예 89
- [1008] N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [1009] 실시예 46 (0.045g, 0.102 mmol)을 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0℃에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회백색 고체로서 얻었다 (0.046 g, 95%). 녹는점: 105-107℃. MS (m/z): 439.12 ($M^+ + \text{HCl}$).
- [1010] 실시예 90
- [1011] N-(시클로프로필메틸)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:
- [1012] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 시클로프로필메틸아민 (0.018 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회백색 고체 (0.085 g, 75%). 녹는점: 120-122℃. MS (m/z): 452.91 (M^+).
- [1013] 실시예 91
- [1014] N-부틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1015] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 n-부틸아민 (0.019 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회백색 고체 (0.064 g, 56%). 녹는점: 100-102℃. MS (m/z): 455.08 (M^+).
- [1016] 실시예 92
- [1017] 2-플루오로-N-(푸란-2-일메틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:
- [1018] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 퍼퓨릴아민 (0.024 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.060 g, 50%). 녹는점: 144-147℃. MS (m/z):

479.02 (M^+).

[1019] 실시예 93

[1020] 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드:

[1021] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (0.024 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 황색 고체 (0.060 g, 50%). 녹는점: 194-196°C. MS (m/z): 481.12 (M^+).

[1022] 실시예 94

[1023] 2-플루오로-N-(2-메톡시에틸)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1024] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 2-메톡시에틸아민 (0.019 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 녹색 고체 (0.060 g, 52%). 녹는점: 162-164°C. MS (m/z): 456.83 (M^+).

[1025] 실시예 95

[1026] N-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤젠설포나미드:

[1027] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, t100°C) 30 분 동안 중간체 14 (0.102 g, 0.338 mmol), 4-(N-이소프로필설포나미드)페닐보론산 (0.102 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 녹색 고체 (0.050 g, 30%). 녹는점: 154-156°C. MS (m/z): 458.79 (M^+).

[1028] 실시예 96

[1029] N,N-디메틸-3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)아닐린:

[1030] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100°C) 30 분 동안 중간체 14 (0.102 g, 0.338 mmol), 3-(디메틸아미노) 페닐보론산 (0.072 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 녹색 고체 (0.040 g, 31%). 녹는점: 124-126°C. MS (m/z): 380.88 (M^+).

[1031] 실시예 97

[1032] 2-플루오로-N-이소부틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1033] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 이소부틸아민 (0.018 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.050 g, 44%). 녹는점: 158-160°C. MS (m/z): 455.01 ($M^+ + 1$).

[1034] 실시예 98

[1035] N-시클로펜틸-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1036] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 시클로펜틸아민 (0.021 g, 0.250 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 녹색 고체 (0.040 g, 34%). 녹는점: 166-168°C. MS (m/z): 467.12 ($M^+ + 1$).

[1037] 실시예 99

[1038] 2-플루오로-N-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1039] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 이소프로필아민 (0.029 g, 0.500 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.060 g, 54%). 녹는점: 177-179°C. MS (m/z):

440.87 (M^+).

[1040] 실시예 100

[1041] 메틸 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트:

[1042] 중간체 14 (1.00 g, 3.07 mmol), 3-클로로-4-메톡시카르보닐페닐보론산 (0.825 g, 3.84 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.976 g, 9.945 mmol), 디옥산 (20 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.284 g, 0.246 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 적색을 띤 갈색 고체 (1.00 g, 71%). 1H -NMR (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.92 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.87 (m, 2H), 7.43 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

[1043] 실시예 101

[1044] 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산:

[1045] 메탄올 (5 ml) 내 실시예 100 (1.00 g, 2.18 mmol)의 용액에, 물 (5 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.856 g, 20.40 mmol) 및 THF (19 ml)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 7-7.5로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.900 g, 93%).

[1046] 실시예 102

[1047] 2-클로로-N-프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1048] 상기 실시예 13를 실시예 101 (0.100 g, 0.240 mmol)로 대체하고 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 프로필아민 (0.028 g, 0.480 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.043 g, 39%). 녹는점: 128-130°C. MS (m/z): 456.83 (M^+).

[1049] 실시예 103

[1050] 2-플루오로-N-메틸-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1051] 실시예 83 (0.100 g, 0.234 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (3 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 메탄올 내 메틸아민 (50% 용액, 5 ml)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.028 g, 27%). 녹는점: 171-173°C. MS (m/z): 440.94 (M^+).

[1052] 실시예 104

[1053] N-시클로부틸-2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1054] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 시클로부틸아민 (0.035 g, 0.500 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.050 g, 44%). 녹는점: 171-174°C. MS (m/z): 452.91 (M^+).

[1055] 실시예 105

[1056] 2-플루오로-N-프로필-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1057] 상기 실시예 13를 실시예 83 (0.100 g, 0.234 mmol)로 대체하고 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 프로필아민 (0.027 g, 0.468 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얼은 녹색 고체 (0.050 g, 47%). 녹는점: 162-164°C. MS (m/z): 468.94 (M^+).

[1058] 실시예 106

[1059] N-시클로프로필-2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤

즈아미드

- [1060] 상기 실시예 13를 실시예 83 (0.080 g, 0.187 mmol)로 대체하고 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 시클로프로필아민 (0.021 g, 0.374 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 녹색 고체 (0.015 g, 17%). 녹는점: 156-159°C. MS (m/z): 466.98 (M^+).
- [1061] 실시예 107
- [1062] N-에틸-2-플루오로-4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1063] 상기 실시예 13를 실시예 83 (0.080 g, 0.187 mmol) 및 에틸아민 하이드로클로라이드 (0.015 g, 0.187 mmol)로 대체하고 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 녹색 고체 (0.015 g, 17%). 녹는점: 132-135°C. MS (m/z): 454.94 (M^+).
- [1064] 실시예 108
- [1065] 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1066] 실시예 101 (0.100 g, 0.240 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (3 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 수성 25% 암모니아 (4 ml)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 진공 건조하여 갈색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.060 g, 60%). 녹는점: 212-215°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.1, 2.6$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H). MS (m/z): 415.11 (M^+).
- [1067] 실시예 109
- [1068] 2-클로로-N-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1069] 실시예 101 (0.100 g, 0.240 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (3 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 감압 하에서 제거하고 상기 잔사를 0°C까지 냉각하였다. 에탄올 내 메틸아민 (50% 용액, 4 ml)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 디에틸 에테르 및 진공 건조하여 얻은 갈색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.060 g, 58%). 녹는점: 227-230°C. MS (m/z): 429.04 ($M^+ + 1$).
- [1070] 실시예 110
- [1071] 2-플루오로-N-메톡시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드:
- [1072] 실시예 62 (0.040g, 0.093 mmol)을 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회백색 고체로서 얻었다 (0.030 g, 69%). 녹는점: 145-147°C. MS (m/z): 429.46 ($M^+ + 1 - \text{HCl}$).
- [1073] 실시예 111
- [1074] 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N- (티아졸-2-일)벤즈아미드:
- [1075] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 2-아미노티아졸 (0.050 g, 0.500 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 갈색 고체 (0.016 g, 13%). 녹는점: 204-206°C. MS (m/z): 481.89 (M^+).
- [1076] 실시예 112
- [1077] N-(3-아미노프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:
- [1078] DMF (1 ml) 내 실시예 13 (0.150 g, 0.375 mmol)의 용액에 N-에틸디소프로필아민 (0.048 g, 0.375 mmol) 및 HATU (0.143 g, 0.375 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. N-boc-1,3-디아미노프로판 (0.130 g, 0.751

mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 *N*-*boc*-보호된 아미드 (0.200 g)을 얻었다. 상기 아미드를 디클로로메탄 (1 ml) 내에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (0.5 ml)을 부가하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (0.160 g, 93%). 녹는점: 292-294°C. MS (*m/z*): 456.270 (M^+).

[1079] 실시예 113

[1080] 2-클로로-*N*-시클로프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1081] 상기 실시예 13를 실시예 101 (0.100 g, 0.240 mmol)로 대체하고 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 시클로프로필아민 (0.028 g, 0.480 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.047 g, 43%). 녹는점: 197-199°C. MS (*m/z*): 455.08 (M^+).

[1082] 실시예 114

[1083] 2-플루오로-*N*-(3-옥소-3-(피롤리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드

[1084] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 중간체 26 (0.080 g, 0.312 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.075 g, 57%). 녹는점: 151-153°C. MS (*m/z*): 524.24 (M^+).

[1085] 실시예 115

[1086] 2-플루오로-*N*-히드록시-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1087] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 히드록실아민 하이드로클로라이드 (0.035 g, 0.500 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.010 g, 9%). 녹는점: 180-182°C. MS (*m/z*): 415.31 (M^+).

[1088] 실시예 116

[1089] *N*-이소프로필-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드

[1090] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 실시예 8 (0.100 g, 0.262 mmol) 및 이소프로필아민 (0.031 g, 0.524 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.080 g, 72%). 녹는점: 181-183°C. MS (*m/z*): 423.37 (M^+).

[1091] 실시예 117

[1092] 2-플루오로-*N*-(3-옥소-3-(피페리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)벤즈아미드

[1093] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 중간체 27 (0.135 g, 0.500 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.025 g, 19%). 녹는점: 109-111°C. MS (*m/z*): 538.03 (M^+).

[1094] 실시예 118

[1095] 1-에틸-3-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-5-일)페닐)우레아

[1096] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100°C) 30 분 동안 중간체 14 (0.102 g, 0.338 mmol), 4-(3-에틸우레이도)페닐 보론산 (0.123 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.060 g, 42%). 녹는점: 193-196°C. MS (*m/z*): 424.28 (M^+).

- [1097] 실시예 119
- [1098] 2-클로로-N-에틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1099] 상기 실시예 13를 실시예 101 (0.100 g, 0.240 mmol)로 대체하고 에틸아민 하이드로클로라이드로 대체하고 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.050 g, 47%). 녹는점: 187-190°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (m/z): 443.04 (M^+).
- [1100] 실시예 120
- [1101] 2-플루오로-N-(3-모르폴리노-3-옥소프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1102] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 중간체 28 (0.136 g, 0.500 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 황색 고체 (0.025 g, 19%). 녹는점: 212-215°C. MS (m/z): 540.13 ($M^+ + 1$).
- [1103] 실시예 121
- [1104] N-(3-(디메틸아미노)프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 디하이드로클로라이드
- [1105] HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 THF (1 ml) 내 실시예 72 (0.040g, 0.082 mmol)의 용액에 0°C에서 부가하고, 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.040 g, 88%). 녹는점: 137-140°C. MS (m/z): 483.54 ($M^+ - 2\text{HCl}$).
- [1106] 실시예 122
- [1107] 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤즈아미드
- [1108] 실시예 13를 실시예 101 (0.100 g, 0.240 mmol)로 대체하고 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 3-아미노-1,2,4-트리아졸 (0.040 g, 0.480 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 녹색 고체 (0.015 g, 13%). 녹는점: 286-288°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.40-8.32 (m, 3H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H). MS (m/z): 482.03 (M^+).
- [1109] 실시예 123
- [1110] 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [1111] 실시예 108 (0.150g, 0.360 mmol)을 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.060 g, 46%). 녹는점: 273-275°C.
- [1112] 실시예 124
- [1113] 2-플루오로-N-(3-(피페리딘-1-일)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1114] 에틸아민 하이드로클로라이드 대신 3-(피페리딘-1-일)프로판-1-아민 (0.086 g, 0.500 mmol)을 사용하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.040 g, 30%). 녹는점: 135-

137°C. MS (m/z): 524.52 (M^+).

[1115] 실시예 125

[1116] N-(3-아미노프로필)-2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
다이하이드로클로라이드:

[1117] 실시예 112 (0.130g, 0.287 mmol)을 THF (2 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.090 g, 64%). 녹는점: 290-293°C.

[1118] 실시예 126

[1119] 2-클로로-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈
아미드 다이하이드로클로라이드

[1120] 실시예 13를 실시예 101 (0.150 g, 0.360 mmol)로 및 에틸아민 다이하이드로클로라이드 대신 3-N,N-디메틸아미노프로필아민 (0.072 g, 0.720 mmol)로 대체하고 HCl로 포화된 에테르 (2 ml)로 다이하이드로클로라이드 염 형성에 의해 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 황색 고체 (0.045 g, 22%). 녹는점: 185-187°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 10.11 (br. s, 1H), 9.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.17 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.34 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.93 (m, 2H).

[1121] 실시예 127

[1122] 2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)벤
즈아미드 다이하이드로클로라이드

[1123] 실시예 52 (0.026g, 0.055 mmol)을 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (0.5 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.024 g, 87%). 녹는점: 274-276°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.74(br s, 1H), 9.06 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.79 (m, 2H), 8.35-8.12 (m, 6H), 8.02 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H).

[1124] 실시예 128

[1125] 메틸 2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트

[1126] 중간체 14 (1.15 g, 3.91 mmol), 3,5-디플루오로-4-메톡시카르보닐 페닐보론산 (Krzysztof Durka et. al in Eur. J. Org. Chem. 2009, 4325-4332에 따라서 제조된, 1.10 g, 5.09 mmol), 포타슘 아세테이트 (1.276 g, 13.03 mmol), 디옥산 (20) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.361 g, 0.31346 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.620 g, 37%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).

[1127] 실시예 129

[1128] 2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산:

[1129] 메탄올 (3.8 ml) 내 실시예 128 (0.70 g, 1.62 mmol)의 용액에, 물 (3.8 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.635 g, 15.13 mmol) 및 THF (14.3 ml)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 대략 7로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (0.50 g, 74%).

[1130] 실시예 130

- [1131] **2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**
- [1132] 실시예 129 (0.500 g, 1.19 mmol), 티오닐 클로라이드 (10 ml) 및 수성 25% 암모니아 (7 ml)를 사용하여 실시예 102에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.400 g, 81%). 녹는점: 272-275°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (m, 3H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H).
- [1133] **실시예 131**
- [1134] **메틸 2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트**
- [1135] 중간체 18 (0.345 g, 1.091 mmol), 3-클로로-4-메톡시카르보닐페닐보론산 (0.295 g, 1.37 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.359 g, 3.65 mmol), 디옥산 (8 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.101 g, 0.087 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.277 g, 56%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.91 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).
- [1136] **실시예 132**
- [1137] **2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산:**
- [1138] 메탄올 (2 ml) 내 실시예 131 (0.185 g, 0.412 mmol)의 용액에, 물 (2 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.161 g, 3.84 mmol), THF (4 ml)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 대략 7로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (0.150 g, 84%).
- [1139] **실시예 133**
- [1140] **2-클로로-N-에틸-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**
- [1141] 상기 실시예 13를 실시예 132 (0.100 g, 0.230 mmol) 및 에틸아민 하이드로클로라이드로 대체하여 실시예 43에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.020 g, 19%). 녹는점: 197-199°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.92 (dd, *J* = 4.2, 2.8 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.22 (m, 3H), 7.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
- [1142] **실시예 134**
- [1143] **2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드**
- [1144] 실시예 132 (0.050 g, 0.115 mmol), 티오닐 클로라이드 (2 ml) 및 수성 25% 암모니아 (2 ml)를 사용하여 실시예 102에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.015 g, 30%). 녹는점: 202-204°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.92 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H).
- [1145] **실시예 135**
- [1146] **메틸 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조에이트**
- [1147] 중간체 18 (0.350 g, 1.15 mmol), 3-플루오로-4-메톡시카르보닐페닐보론산 (0.276 g, 1.39 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.365 g, 3.71 mmol), 디옥산 (8 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.103 g, 0.089 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 갈색 고체 (0.350 g, 70%). 녹는점: 213-215°C.
- [1148] **실시예 136**

- [1149] 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산
- [1150] 메탄올 (3 ml) 내 실시예 135 (0.240 g, 0.605 mmol)의 용액에, 물 (3 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.237 g, 5.64 mmol), THF (6 ml)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 대략 7로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (0.110 g, 44%).
- [1151] 실시예 137
- [1152] 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1153] 실시예 136 (0.080 g, 0.191 mmol), 티오닐 클로라이드 (2 ml) 및 수성 25% 암모니아 (2 ml)을 사용하여 실시예 102에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 갈색 고체 (0.060 g, 75%). 녹는점: 206-208°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.19 (m, 2H), 7.83-7.73 (m, 4H), 7.54 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H).
- [1154] 실시예 138
- [1155] 3-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드
- [1156] 실시예 54 (0.100 g, 0.262 mmol), 티오닐 클로라이드 (4 ml) 및 수성 25% 암모니아 (4 ml)을 사용하여 실시예 102에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.040 g, 40%). 녹는점: 263-265°C.
- [1157] 실시예 139
- [1158] 2,6-디플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [1159] 실시예 130 (0.040g, 0.096 mmol)을 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.027 g, 43%). 녹는점: 272-275°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 8.11 (m, 3H), 7.96 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H).
- [1160] 실시예 140
- [1161] 2-클로로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [1162] 실시예 134 (0.035g, 0.080 mmol)을 THF (2 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (2 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 얻은 황색 고체로서 얻었다 (0.022 g, 59%). 녹는점: 269-272°C.
- [1163] 실시예 141
- [1164] 2-플루오로-4-(3-((7-플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [1165] 실시예 137 (0.080g, 0.192 mmol)을 THF (2 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (2 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물로서 얻었다 pale-갈색 고체 (0.070 g, 80%). 녹는점: 258-260°C.
- [1166] 실시예 142
- [1167] 2-메틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:
- [1168] 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 중간체 21 (0.109 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.155 g, 1.12 mmol), DMF (8 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스 (트리페닐- 포스핀) 팔라듐(0) (0.031 g, 0.027 mmol)을 사용

하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 열은 녹색 고체 (0.045 g, 34%).
녹는점: 235-237℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07-8.00 (m, 4H), 7.83 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

[1169] 실시예 143

[1170] 6-((5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1171] 중간체 14 (0.20 g, 0.676 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트(0.254 g, 0.856 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.310 g, 2.25 mmol), 디옥산 (4 ml), 물 (0.8 ml) 및 테트라키스 (트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.062 g, 0.054 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.065 g, 29%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.25 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.1, Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.0, Hz, 2H), 7.85 (t, J = 8.6, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H). MS (m/z): 328.12(M^+).

[1172] 실시예 144

[1173] 6-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1174] 소듐 하이드라이드 (0.014 g, 0.596 mmol)을 DMF (3 ml) 내 실시예 143 (0.130 g, 0.397 mmol)의 용액에 0℃에서 부가하고 30 분 동안 교반하였다. 이 용액에 메틸 아이오다이드 (0.113 g, 0.794 mmol)을 부가하고 상기 반응 혼합물을 실온까지 데웠다. 3시간 후, 상기 반응 혼합물을 얼음 물 내로 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.080 g, 59%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). MS (m/z): 341.98(M^+).

[1175] 실시예 145

[1176] 6-((5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1177] DMF (10 ml) 내 실시예 143 (0.250 g, 0.763 mmol)의 용액에, 세슘 카보네이트 (0.496 g, 1.52 mmol)을 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란 (0.638 g, 3.04 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.20 g, 2.16 mmol)을 부가하고 12시간 동안 80-85℃까지 가열하였다. 반응을 물의 부가에 의해 쿼칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올 : 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.195 g, 56%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.54 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.63-1.30 (m, 6H).

[1178] 실시예 146

[1179] 2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올

[1180] 메탄올 (2 ml) 및 물 (2 ml) 내 실시예 145 (0.190 g, 0.417 mmol)의 용액에, 캄페 설펜산 (0.968 g, 4.17 mmol)을 부가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 얼음 물 내로 붓고 pH를 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 대략 8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 이소프로판올로부터 재결정화에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 얻었다 (0.059 g, 38%). 녹는점: 179-178℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.2, 1.6

Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.96 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.79 (dd, $J = 10.8, 5.4$ Hz, 2H). MS (m/z): 372.08($M^+ + 1$).

[1181] 실시예 147

[1182] 6-((5-(1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1183] 중간체 29 (0.20 g, 0.678 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (0.255 g, 0.868 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.310 g, 2.24 mmol), 디옥산 (4 ml), 물 (0.8 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.062 g, 0.054 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 제조하였다 (0.110 g, 49%). 녹는점: 214-216°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.02 (s, 1H), 8.86 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.85 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H). MS (m/z): 326.86 (M^+).

[1184] 실시예 148

[1185] 6-((5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1186] 실시예 147 (0.080 g, 0.245 mmol), 소듐 하이드라이드 (0.014 g, 0.367 mmol), 메틸 아이오다이드 (0.069 g, 0.49 mmol) 및 DMF (2 ml)을 사용하여 실시예 144에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 회-백색 고체로서 제조하였다 (0.022 g, 27%). 녹는점: 150-152°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.86 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (m, 4H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). MS (m/z): 341.14 ($M^+ + 1$).

[1187] 실시예 149

[1188] 6-((5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1189] 실시예 147 (0.250 g, 0.766 mmol), 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란 (0.640 g, 3.06 mmol), 세슘 카보네이트 (0.746 g, 2.29 mmol), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.20 g, 0.54 mmol) 및 DMF (10 ml)을 사용하여 실시예 145에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 제조하였다 (0.300 g, 86%).

[1190] 실시예 150

[1191] 2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올:

[1192] 실시예 149 (0.200 g, 0.44 mmol), 캄퍼 설펜산 (1.02g, 4.40 mmol), 메탄올 (2 ml) 및 물 (2 ml)을 사용하여 실시예 146에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.09g, 55%). 녹는점: 160-163°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.86 (dd, $J = 4.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (m, 4H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.94 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H). MS (m/z): 370.89 (M^+).

[1193] 실시예 151

[1194] 2-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일아미노)에탄올

[1195] 에탄올 (2.5 ml) 내 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol) 및 2-아미노에탄올 (0.041 g, 0.67 mmol)의 용액에, 소듐 카보네이트 (0.071 g, 0.676 mmol)을 부가하고 환류까지 가열하였다. 12시간 후, 상기 반응을 얼음 물의 부가에 의해 쿨링하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설펜이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.060 g, 55%). 녹는점: 184-186°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88

(dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.73 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.58 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.45 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H). MS (m/z): 321.19 (M^+).

[1196] 실시예 152

[1197] 6-((5-(1H-이미다졸-1-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1198] DMF (3 ml) 내 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol) 및 이미다졸 (0.100 g, 1.46 mmol)의 용액에, 세슘 플루오라이드 (0.056 g, 0.368 mmol)을 부가하고 130 °C 까지 가열하였다. 12시간 후, 상기 반응을 얼음 물의 부가에 의해 쿼칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 얻었다 (0.023 g, 21%). 녹는점: 227-230 °C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.15 (s, 2H). MS (m/z): 327.91 (M^+).

[1199] 실시예 153

[1200] 6-((5-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1201] DMF (4 ml) 내 실시예 143 (0.100 g, 0.305 mmol)의 용액에, 세슘 카보네이트 (0.297 g, 0.913 mmol), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.078 g, 0.213 mmol) 및 1-브로모프로판 (0.150 g, 1.22 mmol)을 부가하고 65 °C 까지 가열하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 얼음 물 내로 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 녹색을 띤-황색 고체로서 얻었다 (0.045 g, 40%). 녹는점: 128-130 °C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.53 (q, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). MS (m/z): 370.33 ($M^+ + 1$).

[1202] 실시예 154

[1203] 에틸 2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아세테이트

[1204] 0 °C까지 냉각된 DMF (3 ml) 내 실시예 143 (0.250 g, 0.763 mmol)의 용액에, 소듐 하이드라이드 (0.0365 g, 0.916 mmol)을 부가하고 30 분 동안 교반하고, 에틸 브로모아세테이트 (0.153 g, 0.916 mmol)을 부가하고 실온까지 데웠다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 얼음 물 내로 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.225 g, 80%).

[1205] 실시예 155

[1206] 2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)아세트산:

[1207] 메탄올 (1.4 ml) 내 실시예 154 (0.085 g, 0.218 mmol)의 용액에, 물 (0.36 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.026 g, 1.09 mmol)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 7-7.5로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.034 g, 38%). 녹는점: >270 °C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.52 (q, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.48 (s, 2H). MS (m/z): 385.87 (M^+).

[1208] 실시예 156

[1209] tert-부틸 4-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-

1-카르복실레이트

- [1210] 0℃까지 냉각된 DMF (2 ml) 내 실시예 **143** (0.100 g, 0.305 mmol)의 용액에, 소듐 하이드라이드 (0.0146 g, 0.366 mmol)을 부가하고 30 분 동안 교반하고, tert-부틸 4-(메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.093 g, 0.336 mmol)을 부가하고 80℃까지 가열하였다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 얼음 물 내로 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메탄올 : 디클로로메탄 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.066 g, 42%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).
- [1211] **실시예 157**
- [1212] **6-((5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:**
- [1213] 0℃까지 냉각된 디클로로메탄 (1 ml) 내 실시예 **156** (0.063 g, 0.123 mmol)의 용액에, TFA (0.356 g, 2.47 mmol)을 부가하고 실온까지 데웠다. 12시간 후, 상기 반응 혼합물을 얼음 물 내에 붓고 pH를 10% NaOH 용액으로 10-11로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.021 g, 42%). 녹는점: 188-191℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.53 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (m, 2H). MS (m/z): 411.28 (M^+ + 1).
- [1214] **실시예 158**
- [1215] **(R)-1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피롤리딘-3-올:**
- [1216] 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), (R)-3-히드록시피롤리딘 (0.044 g, 0.507 mmol), 세슘 플루오라이드 (0.102 g, 0.676 mmoles) 및 DMF (3 ml)을 사용하여 실시예 **152**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.040 g, 34%). 녹는점: 167-169℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.04-1.92 (m, 2H). MS (m/z): 346.95 (M^+).
- [1217] **실시예 159**
- [1218] **3-(4-플루오로벤질)-5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘**
- [1219] 중간체 **15** (0.500 g, 1.90 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (0.716 g, 2.43 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.874 g, 6.33 mmol), 디옥산 (11 ml), 물 (2.2 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.175 g, 0.152 mmol)을 사용하여 실시예 **1**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.270 g, 48%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.26 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H).
- [1220] **실시예 160**
- [1221] **3-(4-플루오로벤질)-5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘:**
- [1222] 실시예 **159** (0.270 g, 0.917 mmol), 2-(2-브로모에톡시) 테트라하이드로-2H-피란 (0.766 g, 3.66 mmol), 세슘 카보네이트 (0.894 g, 2.75 mmol), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.237 g, 0.624 mmol) 및 DMF (12 ml)을 사용하여 실시예 **145**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.150 g, 38%).

¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.56 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.66-1.05 (m, 6H).

[1223] 실시예 161

[1224] 2-(4-(3-(4-플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올:

[1225] 실시예 160 (0.150 g, 0.355 mmol), 캠퍼 설펜산 (0.824g, 3.55 mmol), 메탄올 (2 ml) 및 물 (2 ml)을 사용하여 실시예 145에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.070 g, 58%). 녹는점: 204-206°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.49 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.96 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H). MS (m/z): 339.25(M⁺).

[1226] 실시예 162

[1227] 6-(1-(5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)에틸)퀴놀린:

[1228] 중간체 31 (0.290 g, 0.877 mmol), 아세트산 (1.8 ml), 소듐 니트리트 (0.072 g, 1.05 mmol) 및 물 (0.4 ml)을 사용하여 중간체 14에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.250 g, 84%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13.25 (s, 1H), 8.87 (dd, *J* = 4.0, 1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64-7.46 (m, 3H), 6.60 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1229] 실시예 163

[1230] 6-(1-(5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)에틸)퀴놀린:

[1231] 실시예 162 (0.190 g, 0.556 mmol), 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란 (0.465 g, 2.22 mmol), 세슘 카보네이트 (0.550 g, 1.69 mmol), 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.143 g, 0.387 mmol) 및 DMF (7 ml)을 사용하여 실시예 145에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.138 g, 46%). ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87 (dd, *J* = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.59 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.59-1.20 (m, 7H).

[1232] 실시예 164

[1233] 2-(4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올:

[1234] 실시예 163 (0.130 g, 0.276 mmol), 캠퍼 설펜산 (0.643g, 2.76 mmol), 메탄올 (2 ml) 및 물 (2 ml)을 사용하여 실시예 146에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.030 g, 28%). 녹는점: 188-191°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.60 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (m/z): 385.87 (M⁺).

[1235] 실시예 165

[1236] 2-(4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올:

[1237] DMF (7 ml) 내 실시예 213 (0.160 g, 0.461 mmol)의 용액에, 세슘 카보네이트 (0.449 g, 1.38 mmol)을 부가하

고 15 분 동안 교반하였다. 2-(2-브로모에톡시)테트라하이드로-2H-피란 (0.385 g, 1.84 mmol) 및 테트라부틸암모늄 아이오다이드 (0.137 g, 0.368 mmol)을 부가하고 80-85 °C까지 12시간 동안 가열하였다. 반응을 물의 부가에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하고 상기 크루드 생성물 (0.220 g)을 얻었다. 메탄올 (2 ml) 및 물 (2 ml) 내 상기 크루드 생성물 (0.210 g, 0.442 mmol)의 용액에, 캄페 실폰산 (1.027g, 4.42 mmol)을 부가하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 얼음 물 내로 붓고 pH를 소듐 바이카보네이트 용액에 의해 대략 8로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.045 g, 26%). 녹는점: 143-145°C ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (q, J = 5.2 Hz, 2H). MS (m/z):: 390.70 (M⁺).

[1238] 실시예 166

[1239] **tert-부틸 4-(4-(3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트:**

[1240] 실시예 213 (0.400 g, 1.15 mmol), 소듐 하이드라이드 (0.060 g, 1.49 mmol), tert-부틸 4-(메틸설포닐옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.400 g, 1.43 mmol) 및 DMF (2 ml)을 사용하여 실시예 156에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 제조하였다 (0.250 g, 41%).

[1241] 실시예 167

[1242] **3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘 하이드로클로라이드:**

[1243] 0°C까지 냉각된 디클로로메탄 (3 ml) 내 실시예 166 (0.240 g, 0.453 mmol)의 용액에, TFA (0.1 ml)을 부가하고 실온까지 데웠다. 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 얼음 물 내에 붓고 pH를 10% NaOH 용액으로 약 11로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 상기 잔사를 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.090 g, 43%). 녹는점: 85-87°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.07 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.85 (m, 2H). MS (m/z):: 429.69(M⁺ - HCl).

[1244] 실시예 168

[1245] **6-((5-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:**

[1246] 포타슘 카보네이트 (0.233 g, 1.68 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.046 g, 0.04052 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차, 이후 중간체 14 (0.150 g, 0.507 mmol)와 tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (0.227 g, 0.634 mmol)의 스즈키(Suzuki) 커플링, 이후 157 하에서 기술된 바와 같은 상기 카바메이트의 탈보호에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 제조하였다 (0.030 g, 15%). 녹는점: 136-137°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12.90 (s, 1H), 8.88 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

[1247] 실시예 169

[1248] **6-((5-(1H-인돌-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:**

[1249] 중간체 14 (0.150 g, 0.507 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌 (0.154 g, 0.634 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.233 g, 1.68 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스

핀)팔라듐(0) (0.046 g, 0.04052 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 밝은 녹색 고체 (0.025 g, 13%). 녹는점: 120-122°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.30 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (m, 3H), 7.84 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.20 (s, 2H).

[1250] 실시예 170

[1251] 6-((5-(1H-인돌-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1252] 중간체 14 (0.150 g, 0.507 mmol), 1H-인돌-6-일 보론산 (0.102 g, 0.634 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.233 g, 1.68 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.046 g, 0.04052 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.015 g, 8%). 녹는점: 143-145°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.38 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.20 (s, 2H).

[1253] 실시예 171

[1254] 6-((5-(2-클로로피리딘-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[1255] 중간체 14 (0.150 g, 0.507 mmol), 2-클로로피리딘-4-보론산 (0.099 g, 0.634 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.233 g, 1.68 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.046 g, 0.04052 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 회-백색 고체로서 제조하였다 (0.020 g, 11%). 녹는점: 197-199°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H).

[1256] 실시예 172

[1257] 6-((5-(3-메틸-1H-인다졸-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[1258] 중간체 14 (0.150 g, 0.507 mmol), tert-부틸 3-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-메틸-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (0.227 g, 0.634 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.233 g, 1.68 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.046 g, 0.04052 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따르고 이후 실시예 157에서 기술된 절차에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 제조하였다 (0.050 g, 25%). 녹는점: 246-249°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 12.82 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

[1259] 실시예 173

[1260] 6-((5-(피리딘-3-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[1261] 중간체 14 (0.150 g, 0.507 mmol), 피리딘-3-보론산 (0.079 g, 0.649 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.233 g, 1.68 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.046 g, 0.04052 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따르고 이후 실시예 157에서 기술된 절차에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.040 g, 24%). 녹는점: 208-210°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.77 (m, 3H), 8.38 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H).

- [1262] 실시예 174
- [1263] (S)-6-((5-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:
- [1264] 소듐 하이드라이드 (0.026 g, 1.09 mmol) 및 DMF (6 ml)을 사용하여 실시예 156에 대해 기술된 절차에 따라 (R)-tert-부틸 3-(메틸설포닐옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (0.291 g, 1.09 mmol)을 사용한 실시예 143 (0.300 g, 0.916 mmol)의 알킬화, 이후 157에 대해 기술된 절차를 사용하여 상기 카바메이트 탈보호에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.100 g, 44%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.1, 1.4 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.98 (m, 1H), 3.26-2.96 (m, 5H), 2.28-2.11 (m, 2H).
- [1265] 실시예 175
- [1266] (S)-6-((5-(1-(피롤리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드:
- [1267] 실시예 174 (0.100 g, 0.25 mmol)를 THF (1 ml) 내에 용해시키고, HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 0°C에서 부가하고 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.070 g, 65%). 녹는점: 117-121°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.58 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.12 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.27 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.69-3.34 (m, 4H), 2.43-2.30 (s, 2H).
- [1268] 실시예 176
- [1269] 4-(2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에틸)모르폴린 하이드로클로라이드
- [1270] 실시예 143 (0.150 g, 0.458 mmol), 소듐 하이드라이드 (0.022 g, 0.55 mmol), (4-(2-클로로에틸)모르폴린 (0.115 g, 1.00 mmol) 및 DMF (3 ml)을 사용하고 이후 175에 대해 기술된 절차를 사용하여 실시예 156에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.080g, 36%). 녹는점: 118-120°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 11.08 (s, 1H), 9.06 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.72 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.97 (br.s, 2H), 3.77 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.17 (m, 2H).
- [1271] 실시예 177
- [1272] 6-((5-(1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [1273] 실시예 143 (0.200 g, 0.610 mmol), 세슘 카보네이트 (0.596 g, 1.83 mmol), 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트 (0.220 g, 1.22 mmol) 및 DMF (6 ml)을 사용하여 실시예 156에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 황색 고체로서 제조하였다 (0.130 g, 52%). 녹는점: 182-184°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.51 (dt, J = 11.2, 3.0 Hz, 2H), 2.02 (m, 4H).
- [1274] 실시예 178
- [1275] 6-((5-(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드: T
- [1276] 아세트산 (1 ml) 내 실시예 146 (0.100 g, 0.269 mmol)의 용액에, 수소 퍼옥사이드 용액 (50%, 1 ml) 및 100°C

까지 가열하였다. 12시간 후, 상기 혼합물을 농축하고, 클로로포름으로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 디클로로메탄: 메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.015 g, 14%). 녹는점: 222-224℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.58-8.48 (m, 4H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.77 (q, J = 5.5 Hz, 2H).

[1277] 실시예 179

[1278] 6-((5-(1,3-디메틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[1279] 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 1,3-디메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (0.0117 g, 0.432 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.146 g, 1.05 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. (0.061g, 45%) 황색 고체 (0.061 g, 45%). 녹는점: 159-163℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05-8.01 (m, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H).

[1280] 실시예 180

[1281] 5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피리미딘-2-아민:

[1282] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 2-아미노-5-피리미딘보론산 (0.058 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.020 g, 16%). 녹는점: 244-246℃. MS (m/z): 354.72 (M+).

[1283] 실시예 181

[1284] tert-부틸 3-에틸-6-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트:

[1285] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), tert-부틸 3-에틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-1-카르복실레이트 (0.157 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.070 g, 51%). 녹는점: 185-188℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.93 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.10 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74 (s, 9H), 1.48 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1286] 실시예 182

[1287] 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)티오펜-2-카브알데히드

[1288] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 2-포르밀티오펜-4-보론산 (0.032 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.060 g, 7%). 녹는점: 195-197℃. MS (m/z): 372.08 (M+).

[1289] 실시예 183

[1290] 6-((5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1291] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 2-메톡시피리미딘-5-보론산 (0.065 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해

해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.060 g, 48%). 녹는점: 201-203℃. MS (m/z): 369.98 (M⁺).

[1292] 실시예 184

[1293] 6-((5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:

[1294] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일보론산 (0.056 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.070 g, 54%). 녹는점: 179-181℃. MS (m/z): 382.16 (M⁺ +1).

[1295] 실시예 185

[1296] 6-((5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸) 퀴놀린

[1297] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 2,3-디하이드로벤조푸란-5-일보론산 (0.055 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 갈색 고체 (0.065 g, 50%). 녹는점: 131-133℃. MS (m/z): 379.92 (M⁺).

[1298] 실시예 186

[1299] 5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피리딘-2-아민

[1300] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-아민 (0.096 g, 0.439 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.050 g, 42%). 녹는점: 194-197℃. MS (m/z): 353.95 (M⁺).

[1301] 실시예 187

[1302] 6-((5-(1-(2-플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1303] 메탄 설포닐 클로라이드 (0.069 g, 0.605 mmol)을 0℃에서 디클로로메탄 (3 ml) 내 실시예 **146** (0.150 g, 0.403 mmol) 및 트리에틸아민 (0.122 g, 1.21 mmol)의 용액에 부가하고 실온까지 데웠다. 1시간 후, 상기 혼합물을 희석하고 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사에, 세슘 플루오라이드 (0.270 g, 1.77 mmol) 및 tert-부탄올 (2 ml)을 부가하고 70℃ 까지 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 내에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 디클로로메탄: 메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.015 g, 10%). 녹는점: 168-170℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.88 (dt, J = 47.1, 4.5 Hz, 2H), 4.56 (dt, J = 27.7, 4.8 Hz, 2H) MS (m/z): 374.1 (M⁺ +1).

[1304] 실시예 188

[1305] (4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)티오펜-2-일) 메탄올

[1306] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일)메탄올 (0.066 g, 0.475 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 0.027 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.031 g, 0.067 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.080 g, 63%). 녹는점: 188-191℃. MS (m/z): 373.95 (M⁺).

- [1307] 실시예 189
- [1308] 6-(2-(5-(1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로 [4,5-b] 피리딘-3-일)프로판-2-일)퀴놀린
- [1309] 중간체 17 (0.100 g, 0.307 mmol), 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)에틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.126 g, 0.394 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.133 g, 0.963 mmol), 디옥산 (2.5 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.028 g, 0.024 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 액체 (0.065 g, 44%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 1.63-1.30 (m, 6H).
- [1310] 실시예 190
- [1311] 2-(4-(3-(2-(퀴놀린-6-일)프로판-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에탄올
- [1312] 실시예 189 (0.050 g, 0.104 mmol), 캄퍼 설펜산 (0.121g, 0.521 mmol), 메탄올 (0.5 ml) 및 물 (0.5 ml)로부터 실시예 146에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.031g, 74%). 녹는점: 95-98°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.87 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.70 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H).
- [1313] 실시예 191
- [1314] 6-((5-(3-에틸-1H-인다졸-6-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [1315] 0°C까지 냉각된 디클로로메탄 (1 ml) 내 실시예 181 (0.050 g, 0.099 mmol)의 용액에, TFA (0.5 ml)을 부가하고 실온까지 데웠다. 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 얼음 물 내에 붓고 pH를 10% NaOH 용액으로 대략 11로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 농축하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.023 g, 61%). 녹는점: 211-213°C. MS (m/z): 406.08 (M^+).
- [1316] 실시예 192
- [1317] 6-(2-(5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)프로판-2-일)퀴놀린:
- [1318] 중간체 17 (0.20 g, 0.615 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (0.231 g, 0.788 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.266 g, 1.92 mmol), 디옥산 (5 ml), 물 (1 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.057 g, 0.049 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.075 g, 34%). 녹는점: 218-220°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.02 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.85 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H). MS (m/z): 359.89 (M^+).
- [1319] 실시예 193
- [1320] 6-((5-(4-메틸티오펜-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [1321] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100°C) 하에서 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 4-메틸-2-티오펜보론산 (0.061 g, 0.432 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.146 g, 1.058 mmol), 디옥산 (2.5 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.027 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.048 g, 40%). 녹는점: 153-156°C. MS (m/z): 357.85 (M^+).
- [1322] 실시예 194

- [1323] 6-((5-(5-메틸티오펜-2-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:
- [1324] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 5-메틸-2-티오펜보론산 (0.060 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 1.12 mmol), 디옥산 (2.5 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.027 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.035 g, 29%). 녹는점: 154-156℃. MS (m/z): 357.85 (M⁺).
- [1325] 실시예 195
- [1326] 4-(5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)피리딘-2-일)모르폴린
- [1327] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 6-모르폴리노피리딘-3-보론산 (0.088 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 1.12 mmol), 디옥산 (2.5 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.027 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.045 g, 31%). 녹는점: 183-185℃. MS (m/z): 423.93 (M⁺).
- [1328] 실시예 196
- [1329] 6-((5-(6-(피페리딘-1-일)피리딘-3-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [1330] 20 분 동안 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 중간체 **14** (0.100 g, 0.338 mmol), 2-(피페리딘-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.122 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.156 g, 1.12 mmol), 디옥산 (2.5 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.027 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.090 g, 63%). 녹는점: 133-135℃. MS (m/z): 422.18 (M⁺+1).
- [1331] 실시예 197
- [1332] 6-((5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [1333] 실시예 **143** (0.130 g, 0.397 mmol), 소듐 하이드라이드 (0.014 g, 0.596 mmol), 에틸 아이오다이드 (0.123 g, 0.794 mmol) 및 DMF (3 ml)로부터 실시예 **144**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.065 g, 46%). 녹는점: 132-134℃. MS (m/z): 356.03 (M⁺+1).
- [1334] 실시예 198
- [1335] 6-((5-(1-이소프로필-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일) 메틸)퀴놀린
- [1336] 실시예 **143** (0.130 g, 0.397 mmol), 소듐 하이드라이드 (0.014 g, 0.596 mmol), 2-브로모프로판 (0.097 g, 0.794 mmol) 및 DMF (3 ml)로부터 실시예 **144**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.050 g, 34%). 녹는점: 126-128℃. MS (m/z): 370.24 (M⁺+1).
- [1337] 실시예 199
- [1338] 6-((5-(1-이소부틸-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [1339] 실시예 **143** (0.130 g, 0.397 mmol), 소듐 하이드라이드 (0.014 g, 0.596 mmol), 1-브로모-2-메틸프로판 (0.108 g, 0.794 mmol) 및 DMF (3 ml)로부터 실시예 **144**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 녹색 고체 (0.070 g, 46%). 녹는점: 160-163℃. MS (m/z): 384.10 (M⁺+1).
- [1340] 실시예 200
- [1341] 1-(피롤리딘-1-일)-2-(4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-1-일)에 타논
- [1342] DMF (0.5 ml) 내 실시예 **155** (0.056 g, 0.145 mmol)의 용액에 N-에틸디이소프로필아민 (0.018 g, 0.145 mmol) 및 HATU (0.055 g, 0.145 mmol)을 부가하고 5 분 동안 교반하였다. 피롤리딘 (0.020 g, 0.290 mmol)을 실온에서 부가하고 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.010 g, 16%).

녹는점: 136-138℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.87 (dd, J = 2.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 4H).

[1343] 실시예 201

[1344] 6-((5-(1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1345] 실시예 143 (0.130 g, 0.397 mmol), 소듐 하이드라이드 (0.014 g, 0.596 mmol), 2-브로모에틸 메틸 에테르 (0.110 g, 0.794 mmol) 및 DMF (3 ml)로부터 실시예 144에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 얻은 황색 고체 (0.050 g, 33%). 녹는점: 162-164℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8.90 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.38 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H).

[1346] 실시예 202

[1347] N-페닐-3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-아민

[1348] o-자일렌 (0.8 ml) 내 중간체 14 (0.10 g, 0.338 mmol) 및 아닐린 (0.047 g, 0.507 mmol)의 용액에, 소듐 tert-부톡사이드 (0.038 g, 0.405 mmol), 트리페닐포스핀 (0.008 g, 0.033 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (0.003 g, 0.169 mmol)을 부가하고 30 분 동안 탈기하였다. 상기 반응 혼합물을 120℃까지 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다 (0.030 g, 25%). 녹는점: 237-239℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.72 (s, 1H), 8.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H).

[1349] 실시예 203

[1350] 6-((5-페녹시-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린

[1351] N-메틸 피롤리돈 (0.7 ml) 내 중간체 14 (0.10 g, 0.338 mmol) 및 페놀 (0.031 g, 0.338 mmol)의 용액에, 포타슘 tert-부톡사이드 (0.045 g, 0.405 mmol)을 부가하고 상기 반응 혼합물을 80℃까지 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.040 g, 33%). 녹는점: 225-227℃. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.91 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H).

[1352] 실시예 204

[1353] 메틸 2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤조에이트

[1354] 중간체 14 (0.250 g, 0.845 mmol), 4-플루오로-3-메톡시카르보닐페닐보론산 피나콜 에스테르 (0.294 g, 0.422 mmol), 포타슘 아세테이트 (0.276 g, 2.81 mmol), 디옥산 (4 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.050 g, 0.042 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.080 g, 23%).

[1355] 실시예 205

[1356] 2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤조산

[1357] 메탄올 (1 ml) 내 실시예 204 (0.080 g, 0.193 mmol)의 용액에, 물 (1 ml) 내 리튬 히드록사이드 (0.075 g,

1.80 mmol) 및 THF (2 ml)을 부가하고 실온에서 교반하였다. 12시간 후, pH를 0.5N HCl을 사용하여 대략 7로 조정하고 침전된 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 및 석유 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.060 g, 78%). 상기 산을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1358] 실시예 206

[1359] 2-플루오로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[1360] 실시예 205 (0.060 g, 0.149 mmol)에, 티오닐 클로라이드 (0.8 ml)을 부가하고 3 시간 동안 환류하였다. 과량의 티오닐 클로라이드를 제거하였다; 수성 25% 암모니아 (0.8 ml)을 잔사에 부가하고 0℃에서 및 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 소듐 바이카보네이트 용액으로 세척하고 진공 건조하여 회-백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (0.020 g, 34%). 녹는점: 262-264℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H).

[1361] 실시예 207

[1362] 2-클로로-4-(3-((5,7-디플루오로퀴놀린-6-일)메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[1363] 마이크로파 조사 (100W, 100 ℃) 하에서 30 분 동안 중간체 34 (0.065 g, 0.196 mmol), 중간체 35 (0.070 g, 0.245 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.090 g, 0.654 mmol), 디옥산 (2 ml), 물 (0.3 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.018 g, 0.015 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.020 g, 23%). 녹는점: 216-219℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H).

[1364] 실시예 208

[1365] 1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에타논

[1366] 중간체 14 (0.200 g, 0.676 mmol), 1-에톡시비닐 트리(n-부틸)스타난 (0.244 g, 0.676 mmol), 트리페닐포스핀 (0.0284 g, 0.054 mmol), 톨루엔 (3.8 ml) 및 트리스 (디벤질리덴아세톤) 팔라듐(0) (0.028 g, 0.027 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따르고 이후 산 가수분해에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.080 g, 39%). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.15 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 2.82 (s, 3H).

[1367] 실시예 209

[1368] 2-(1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에틸리덴) 히드라진카르복사미드

[1369] 에탄올 (2 ml) 내 실시예 208 (0.070 g, 0.230 mmol)의 용액에, 소듐 아세테이트 (0.018 g, 0.230 mmol) 및 세미카바지드 하이드로클로라이드 (0.026 g, 0.230 mmol)을 부가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 상기 잔사를 바이카보네이트 용액, 디클로로메탄로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (0.040 g, 48%). 녹는점: 249-250℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 9.70 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.78 (br s, 2H), 6.14 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

[1370] 실시예 210

[1371] 4-(3-(벤조[d]티아졸-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-클로로벤즈아미드

[1372] 마이크로파 조사 (100W, 100℃) 하에서 30 분 동안 중간체 38 (0.150 g, 0.496 mmol), 중간체 35 (0.174 g, 0.620 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.228 g, 1.65 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (1 ml) 및 테트라키스(트리페닐포

스핀)팔라듐(0) (0.045 g, 0.039 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.090 g, 43%). 녹는점: 238-240°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.38 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 6.18 (s, 2H).

[1373] 실시예 211

[1374] 2-(2-플루오로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)페닐)프로판-2-올

[1375] 중간체 14 (0.150 g, 0.507 mmol), 중간체 19 (0.177 g, 0.634 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.233 g, 1.68 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (0.6 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.047 g, 0.040 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 옅은 녹색 고체 (0.080 g, 38%). 녹는점: 85-89°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.59 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (m, 4H), 7.83 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 1.51 (s, 6H).

[1376] 실시예 212

[1377] 2-클로로-5-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드:

[1378] 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), 중간체 22 (0.118 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.155 g, 1.12 mmol), DMF (8 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.031 g, 0.027 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.065 g, 46%). 녹는점: 241-244°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.88 (dd, J = 4.0, 2.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 11.6, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H).

[1379] 실시예 213

[1380] 3-(2-클로로-3,6-디플루오로벤질)-5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘:

[1381] 중간체 16 (0.180 g, 0.571 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (0.215 g, 0.731 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.260 g, 1.88 mmol), 디옥산 (3.5 ml), 물 (0.8 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.052 g, 0.044 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체 (0.165 g, 83%). $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 13.22 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H).

[1382] 실시예 214

[1383] 2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

[1384] 마이크로파 조사 (100W, 100°C) 하에서 45 분 동안 중간체 40 (0.450 g, 1.45 mmol), 중간체 35 (0.511 g, 1.81 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.668g, 3.33 mmol), 디옥산 (5 ml), 물 (1.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.134 g, 0.116 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.250 g, 40%). 녹는점: 140-143°C. $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.87 (dd, J = 3.8, 2.7 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.73 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[1385] 실시예 215

[1386] 2-클로로-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드

- [1387] 마이크로파 오븐 (100W, 100℃) 내에서 45 분 동안 중간체 **29** (0.150 g, 0.508 mmol), 중간체 **35** (0.179 g, 0.636 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.234 g, 1.69 mmol), 디옥산 (3 ml), 물 (1 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.047 g, 0.040 mmol)을 사용하여 실시예 **1**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.095 g, 45%). 녹는점: 212-214℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87 (dd, *J* = 4.1, 2.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H).
- [1388] **실시예 216**
- [1389] **1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에탄논 옥심**
- [1390] 에탄올 (1.3 ml) 내 실시예 **208** (0.060 g, 0.197 mmol)의 용액에, 소듐 아세테이트 (0.016 g, 0.197 mmol) 및 히드록실아민 하이드로클로라이드 (0.013 g, 0.197 mmol)을 부가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 상기 잔사를 바이카보네이트 용액, 디클로로메탄으로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 두 개의 이성질체의 대략 9:1 혼합물로서 얻었다. 회-백색 고체 (0.030 g, 48%). 녹는점: 259-261℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.95 (s, 0.9H), 11.28 (s, 0.1H), 8.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.1H), 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.1H), 8.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.9H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.9H), 8.00 (m, 3H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 0.2H), 6.15 (s, 1.8H), 2.74 (s, 0.3H), 2.30 (s, 2.7H).
- [1391] **실시예 217**
- [1392] **1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에탄논 0-메틸 옥심**
- [1393] 실시예 **208** (0.070 g, 0.230 mmol), 에탄올 (1.5 ml), 소듐 아세테이트 (0.018 g, 0.230 mmol) 및 메톡실아민 하이드로클로라이드 (0.019 g, 0.230 mmol)로부터 실시예 **216**에 대해 기술된 것과 유사한 절차를 사용함에 의해 두 개의 이성질체의 대략 9.5:0.5 혼합물로서 표제 화합물을 제조하였다. 회-백색 고체 (0.020 g, 26%). 녹는점: 155-157℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.05H), 8.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.95H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.81 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.01 (s, 2.85H), 3.79 (s, 0.15H), 2.32 (s, 2.85H), 2.24 (s, 0.15H).
- [1394] **실시예 218**
- [1395] **N'-(1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에틸리덴) 아세토히드라지드**
- [1396] 에탄올 (1.3 ml) 내 실시예 **208** (0.070 g, 0.230 mmol)의 용액에, 아세틸 히드라지드 (0.017 g, 0.230 mmol)을 부가하고 4 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 농축하고 상기 잔사를 물, 에틸 아세테이트로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 대략 1:1 두 개의 이성질체의 혼합물로서 얻었다. 옅은 황색 고체 (0.035 g, 42%). 녹는점: 249-251℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10.79 (s, 0.5 H), 10.76 (s, 0.5H), 8.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.5H), 8.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.5H), 8.37 (m, 1.5H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.5H), 8.01 (m, 2H), 7.84 (dt, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
- [1397] **실시예 219**
- [1398] **6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린:**
- [1399] 중간체 **14** (0.150 g, 0.507 mmol), N-메틸 피페라진 (0.076 g, 0.760 mmol), 세슘 플루오라이드 (0.154 g, 1.01 mmol) 및 DMF (4.5 ml)을 사용하여 실시예 **152**에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.023 g, 13%). 녹는점: 131-133℃. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.68 (br.

s, 4H), 2.42 (br. s, 4H), 2.22 (s, 3H).

[1400] 실시예 220

[1401] N'-(1-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)에틸리덴)이소-니코티노히드라지드

[1402] 에탄올 (1.5 ml) 내 실시예 208 (0.065 g, 0.214 mmol)의 용액에, 이소니코틴산 히드라지드 (0.050 g, 0.428 mmol)을 부가하고 12시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 농축하고 상기 잔사를 물, 에틸 아세테이트로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 단일 이성질체 및 옅은 황색 고체로서 얻었다 (0.070 g, 77%). 녹는점: 239-241°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11.24 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.1, 2.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.60 (br s, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).

[1403] 실시예 221

[1404] (-)-2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

[1405] 70 g/분의 유속에서 이동 상으로서 에탄올:CO₂ (35 : 65)을 사용하여 카이랄PAK IA 칼럼 (250 x 30 mm; 5 μ) 상에서 상기 라세미 화합물 즉 (±)-2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 (0.24g)의 분취용 SFC 분리를 통해 이성질체를 얻었다. 회-백색 고체 (0.095 g). e.e. 96.84%. Rt: 4.27 분 (3.0 ml/분의 유속에서 이동 상으로서 에탄올: CO₂ (40:60)을 사용하여 CHIRALPAK IA 칼럼

(250 x 4.6 mm; 5 μ)). MP: 202-203 °C. ^{[α]_D²³: -427.30 (c = 1, CHCl₃). ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃ + DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.62 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.34 (d, J = 7.1 Hz, 3H).}

[1406] 실시예 222

[1407] (+)-2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일) 벤즈아미드

[1408] 70g/분의 유속에서 이동 상으로서 에탄올:CO₂ (35 : 65)을 사용하여 CHIRALPAK IA 칼럼 (250 x 30 mm; 5 μ) 상에서 상기 라세미 화합물 즉 (±)-2-클로로-4-(3-(1-(퀴놀린-6-일)에틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 (0.24g)의 분취용 SFC 분리를 통해 이성질체를 얻었다. 회-백색 고체 (0.035 g). e.e. 96.21%. Rt: 4.82 분 (3.0 ml/분의 유속에서 이동 상으로서 에탄올:CO₂ (40 : 60)을 사용하여 CHIRALPAK IA 칼럼 (250 x 4.6 mm; 5 μ)). MP: 200-202°C. ¹H-NMR (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13-7.95 (m, 3H), 7.92 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.64 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1409] 실시예 223

[1410] 4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드:

[1411] 마이크로파 오븐 내에서 (100W, 100°C) 45 분 동안 중간체 14 (0.200 g, 0.676 mmol), 중간체 42 (0.277 g, 0.879 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.311 g, 2.25 mmol), 디옥산 (4 ml), 물 (2 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.062 g, 0.054 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.035 g, 12%). 녹는점: 230-232°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.84 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H).

[1412] 실시예 224

- [1413] 6-((5-(4-카바모일-3-클로로페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드:
- [1414] 아세톤 (0.6 ml) 내 실시예 108 (0.100 g, 0.241 mmol)의 용액에, 물 (2 ml) 내 옥손 (0.74 g, 1.20 mmol)을 부가하고 환류 하에서 20 시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 수성 10% 소듐 바이카보네이트 용액으로 희석하고 디클로로메탄으로 추출하고, 상기 유기 층을 무수 소듐 실페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 메탄올:디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (0.030 g, 29%). 녹는점: 182-183°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H).
- [1415] 실시예 225
- [1416] 2-클로로-N-에틸-4-(3-(퀴놀린-6-일메틸)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-5-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드
- [1417] HCl로 포화된 에테르 (1 ml)을 THF (1 ml) 내 실시예 119 (0.020g, 0.045 mmol)의 용액에 0°C에서 부가하고, 15 분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 에테르로 세척하고 진공 하에서 건조하여 상기 표제 화합물을 회-백색 고체로서 얻었다 (0.012 g, 56%). 녹는점: 151-153°C.
- [1418] 실시예 226
- [1419] 6-((5-(3-클로로-4-(에틸카바모일)페닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린 1-옥사이드
- [1420] 디클로로메탄 (1 ml) 내 실시예 119 (0.060 g, 0.135 mmol)의 용액에, 3-클로로페벤조산 (0.46 g, 0.270 mmol)을 부가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 상기 유기 층을 소듐 실페이트 상에서 건조하고 농축하였다. 크루드 생성물을 용리제로서 메탄올: 디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 회색 고체로서 얻었다. (0.016 g, 26%). 녹는점: 212-215°C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H).
- [1421] 실시예 227
- [1422] 6-((5-(1H-피라졸-4-일)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)메틸)퀴놀린
- [1423] 마이크로파 조사 (100W, 100 °C) 하에서 45 분 동안 중간체 14 (0.100 g, 0.338 mmol), tert-부틸 3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (0.088 g, 0.422 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.155 g, 1.12 mmol), DMF (2 ml), 물 (0.5 ml) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.031 g, 0.027 mmol)을 사용하여 실시예 1에 대해 기술된 절차에 따름에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 갈색 고체 (0.025g, 23%). 녹는점: 215-218 °C. ¹H-NMR (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12.94 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.2Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).
- [1424] 생물학적 어세이
- [1425] 본 발명의 화합물의 약물학적 특성은 다수의 약물학적 어세이에 의해 확인될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 수행될 수 있는 상기 약물학적 어세이를 아래에 예시한다.
- [1426] 1. MET 키나제 어세이 프로토콜:
- [1427] c-Met 키나제 활성의 비색 측정
- [1428] 수용체 타이로신 키나제 c-Met는 종양 진행을 돕는 몇가지 세포 공정에 관련된 헤테로이량체 막관통 당단백질이다. 상기 c-Met 키나제 도메인 내 타이로신 잔기의 인산화는 그의 활성 및 결과적인 하류 효과에 중요하다. 상기 비색 어세이는 사람 재조합 Met 키나제의 활성화에 의해 비오틴화된 펩티드의 인산화된 형태의 검출을 허용

한다.

[1429] **MET 키나제 어세이 프로토콜:**

[1430] c-Met 키나제 활성은 변형과 함께 HTScan® Met 키나제 어세이 키트 (Cell Signalling Technology, Beverly, MA)을 사용하여 결정될 것이다. 모든 인큐베이션은 실온에서 수행된다. 간단히, 12.5 μ l의 4X 반응 각테일 (적절한 양의 사람 Met 키나제를 함유하는 DTT/키나제 완충제)을 12.5 μ l의 미리 희석시킨 관심 화합물을 함유하는 96-웰 플레이트의 각각의 웰에 부가하고 5 분 동안 인큐베이션하였다. 초기 인큐베이션 후, 25 μ l/웰의 2X ATP/비오틴화된 펩티드를 부가하고 부가적 30 분 동안 인큐베이션하였다. 50 μ l/웰 중단 완충제 (50 mM EDTA, pH 8.0)의 부가에 의해 반응을 종결시켰다. 반응 혼합물 (25 μ l/웰)을 이후 75 μ l dH₂O를 함유하는 스트랩타 비딘 코팅된 플레이트 (Perkin Elmer, Cat# 4009-0010)로 옮기고 60 분 동안 인큐베이션하였다. 상기 플레이트를 200 μ l/웰 세척 완충제 (1X PBS, 0.05% Tween-20)로 세척하고, 세척 후, 100 μ l/웰 포스포-타이로신 mAb (1% BSA를 함유하는 세척 완충제 내 1:1000)를 부가하고 60 분 동안 인큐베이션하였다. 또 한번의 세척 후, 100 μ l/웰 유로피움 표지된 항-마우스 IgG (1% BSA를 함유하는 세척 완충제 내 1:500)를 부가하고 부가적 30 분 동안 인큐베이션하였다. 부가적 세척에 따라, 100 μ l/웰 Delfia^(R) 증강 용액 (Perkin Elmer, Cat#1244-105)를 부가하고 45 분 동안 인큐베이션하였다. % 저해를 계산하기 위해 340 nm (여기) 및 615 nm (방출)에서 마이크로플레이트 판독기 (BMG Labtech., Germany) 상에서 형광을 측정하였다. 생성된 데이터는 IC₅₀의 결정을 위해 Graphpad Prism (Graphpad software, San Diego CA)을 사용하여 더욱 분석될 수 있다.

[1431] **결과:** 결과는 1 μ M에서의 c-Met의 % 저해로서 표 2에서 아래에 주어진 바와 같다.

표 2

화합물	저해	IC 50	화합물	저해	IC 50
실시예 2	A	+++	실시예 52	A	++++
실시예 6	A	+++	실시예 108	A	++++
실시예 8	A	+++	실시예 119	A	++++
실시예 9	A	+++	실시예 130	A	++++
실시예 13	A	+++	실시예 134	A	++++
실시예 14	A	++	실시예 137	A	++++
실시예 15	A	+++	실시예 221	A	+++
실시예 16	A	+++	실시예 222	B	+
실시예 21	B	+			
A = ≥ 75 내지 100 및 B = ≥ 50 -<75%; +++++ = ≤ 50 nM; +++ = >50 내지 ≤ 100 nM; ++ = >100- ≤ 250 및 += >251- ≤ 1000 nM.					

[1432]

[1433] **MKN-45 증식의 저해:** 상기 고 Met 발현 사람 위장 선암 세포주, MKN-45를 사용하여, 다음 스케줄에 따라서 세포 증식 어세이를 수행한다:

[1434] **제1일:** 세포를 완전 성장 배지 내에서 96-웰 플레이트 내에 플레이트링하였다.

[1435] **제2일:** 소정의 농도에서의 화합물을 부가하였다.

[1436] 제5일: 3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸리움 브로마이드 (MTT) 염료 환원 시험을 사용하여 세포 생존력을 결정하였다.

[1437] 결과: 표 3에서는 1 μ M에서, 표 3A에서는 0.1 μ M에서의 MKN-45 증식의 저해%로서 및 표 4에서는 GI₅₀ 값으로서 결과는 아래에 주어진 바와 같다.

표 3: % 저해							
화합물	@ 1 μ M	화합물	@ 1 μ M	화합물	@ 1 μ M	화합물	@ 1 μ M
실시예 1	C	실시예 70	D	실시예 97	C	실시예 141	A
실시예 18	D	실시예 71	C	실시예 98	B	실시예 147	D
실시예 19	D	실시예 73	B	실시예 99	B	실시예 148	D
실시예 22	D	실시예 74	B	실시예 102	A	실시예 150	D
실시예 23	D	실시예 75	D	실시예 104	A	실시예 151	B
실시예 24	D	실시예 76	B	실시예 105	D	실시예 167	C
실시예 25	D	실시예 77	B	실시예 106	A	실시예 180	C
실시예 47	B	실시예 78	B	실시예 110	B	실시예 181	A
실시예 48	A	실시예 79	B	실시예 111	A	실시예 182	C
실시예 49	C	실시예 80	C	실시예 114	B	실시예 184	D
실시예 51	D	실시예 81	A	실시예 115	A	실시예 185	D
실시예 56	D	실시예 84	D	실시예 116	A	실시예 186	D
실시예 58	D	실시예 85	A	실시예 117	A	실시예 190	D
실시예	B	실시예	A	실시예 118	A	실시예 191	C

[1438]

59		86					
실시예 60	D	실시예 87	D	실시예 120	C	실시예 192	D
실시예 61	A	실시예 88	D	실시예 121	D	실시예 193	B
실시예 62	A	실시예 89	D	실시예 122	D	실시예 194	B
실시예 63	B	실시예 90	A	실시예 124	B	실시예 195	B
실시예 64	C	실시예 91	B	실시예 125	D	실시예 196	D
실시예 65	D	실시예 92	D	실시예 127	A	실시예 212	C
실시예 66	C	실시예 93	C	실시예 137	B	실시예 225	B
실시예 67	13.83	실시예 94	D	실시예 138	A	실시예 226	D
실시예 68	D	실시예 95	B	실시예 139	D	실시예 227	D
실시예 69	D	실시예 96	D	실시예 140	A		
D = < 25 %, C = ≥25- <50%, B = ≥50- <75%, A = ≥75 내지 100 %							

[1439]

표 3A					
화합물	저해	화합물	저해	화합물	저해
실시예 47	D	실시예 95	D	실시예 182	D
실시예 48	D	실시예 96	D	실시예 183	D
실시예 49	D	실시예 97	C	실시예 184	D
실시예 51	D	실시예 98	C	실시예 185	D
실시예 52	D	실시예 99	B	실시예 186	D
실시예 55	D	실시예 102	B	실시예 187	A
실시예 56	D	실시예 103	D	실시예 188	A
실시예 58	D	실시예 104	B	실시예 190	D
실시예 59	D	실시예 105	D	실시예 191	C
실시예 60	D	실시예 106	D	실시예 192	D
실시예 61	A	실시예 107	D	실시예 193	D
실시예 62	A	실시예 108	B	실시예 194	D
실시예 63	D	실시예 109	A	실시예 195	C
실시예 64	D	실시예 110	B	실시예 196	D
실시예 65	D	실시예 111	D	실시예 197	C
실시예 66	D	실시예 113	A	실시예 198	D
실시예 67	D	실시예 114	B	실시예 199	D

[1440]

실시예 68	D	실시예 115	D	실시예 200	D
실시예 69	D	실시예 116	D	실시예 201	D
실시예 70	D	실시예 117	B	실시예 202	D
실시예 71	D	실시예 118	D	실시예 203	D
실시예 72	D	실시예 119	A	실시예 212	A
실시예 73	A	실시예 120	A	실시예 206	B
실시예 74	B	실시예 121	A	실시예 207	A
실시예 75	D	실시예 122	D	실시예 209	A
실시예 76	A	실시예 123	B	실시예 210	A
실시예 77	B	실시예 124	A	실시예 214	A
실시예 78	B	실시예 125	D	실시예 215	D
실시예 79	D	실시예 126	A	실시예 216	D
실시예 80	D	실시예 127	A	실시예 217	B
실시예 81	B	실시예 130	A	실시예 218	D
실시예 84	D	실시예 133	A	실시예 219	D
실시예 85	D	실시예 134	B	실시예 220	D
실시예 86	D	실시예 135	D	실시예 221	B
실시예 87	A	실시예 137	A	실시예 222	C
실시예	D	실시예	C	실시예	A

[1441]

88		138		223	
실시예 89	A	실시예 139	B	실시예 224	C
실시예 90	B	실시예 140	A	실시예 225	A
실시예 91	C	실시예 141	A	실시예 226	D
실시예 92	D	실시예 142	A	실시예 227	C
실시예 93	C	실시예 180	D		
실시예 94	B	실시예 181	D		
D = < 25 %, C = ≥25-<50%, B = ≥50-<75%, A= ≥75 내지 100 %					

[1442]

표 4					
화합물	GI 50(nM)	IC 50 (nM)	화합물	GI 50(nM)	IC 50 (nM)
실시예 2	E	-	실시예 108	A	A'
실시예 4	C	-	실시예 119	A	A'
실시예 6	C	-	실시예 130	A	A'
실시예 8	E	-	실시예 133	A	
실시예 9	B	B'	실시예 134	A	A'
실시예 14	B	B'	실시예 137	A	A'
실시예 15	B	B'	실시예 142	B	-
실시예 16	A	A'	실시예 143	B	-
실시예 21	C	-	실시예 144	B	-
실시예 22	E	-	실시예 146	B	B'
실시예 26	D	-	실시예 152	C	-
실시예 27	B	-	실시예 157	D	-
실시예 28	C	-	실시예 164	B	B'
실시예 30	C	-	실시예 168	C	-
실시예 31	C	-	실시예 169	D	-
실시예 32	D	-	실시예 170	D	-
실시예 33	C	-	실시예 171	C	-
실시예 34	D	-	실시예 172	D	-

[1443]

실시예 35	B	-	실시예 173	D	-
실시예 36	B	-	실시예 175	C	-
실시예 37	A	-	실시예 176	D	-
실시예 38	D	-	실시예 177	D	-
실시예 39	B	-	실시예 179	C	-
실시예 40	D	-	실시예 187	A	-
실시예 41	B	-	실시예 188	B	-
실시예 43	A	B'	실시예 207	A	-
실시예 44	B	-	실시예 209	A	-
실시예 45	B	-	실시예 210	A	-
실시예 46	A	B'	실시예 211	C	-
실시예 52	A	A'	실시예 214	A	-
실시예 55	B	-	실시예 221	A	-
실시예 61	A	-	실시예 222	C	-
실시예 62	A	-			-
A = A' = ≤ 50 ; B = B' = > 50 내지 ≤150 ; C = >150-≤500; D = >500-≤1000 & E = > 1000 nM 으로					

[1444]

[1445]

MKN-45 세포에서의 c-Met 키나제 인산화의 저해: MKN45 세포는 실조된 c-Met 키나제 활성을 가지는 위장 또는 간세포 암 환자의 대상에서 관찰되는 것과 유사한 구성적으로 활성화된 c-Met 키나제를 가지는 “c-Met 중독된” 세포의 원형이다. Met 인산화의 저해를 다음 스케줄에 따라서 세포 기초 ELISA 어세이를 사용하여 결정하였다:

[1446]

제1일: MKN-45 세포를 완전 성장 배지 내에서 96-웰 플레이트 내에 플레이트하였다.

[1447]

제2일: 상기 소정의 농도에서의 저해제를 상기 플레이트에 부가하고 1시간 동안 인큐베이션하고 이후 용해하였다.

[1448]

용해물을 항-cMet 수용체 항체로 코팅된 NUNC Maxisorp 플레이트로 옮겼다. 포스포-타이로신 mAb 및 HRP-연결 항-마우스 IgG를 각각 1차 및 2차 항체로서 사용하였다. 450 nM에서 마이크로플레이트 판독기 (BMG Labtech., Germany) 상에서 광학 농도를 측정하였다. 이 세포주에서의 c-Met 인산화의 저해는 이상 c-Met 키나제 신호전달에 의해 유발된 암을 가진다고 진단된 환자에서 시험 화합물에 대한 치료적 잠재성을 나타낸다.

[1449]

결과: 결과는 표 4에서 IC50 값으로서 상기에서 제공된다.

[1450]

NCI-H441 세포 내 c-Met 키나제 인산화의 저해: Met 인산화의 저해를 다음 스케줄에 따라서 세포 기초 ELISA 어세이를 사용하여 결정하였다:

[1451]

제1일: NCI-H441 세포를 완전 성장 배지 내에서 96-웰 플레이트 내에 플레이트하였다.

[1452] 제2일: 상기 소정의 농도에서의 저해제를 상기 플레이트에 부가하고, 1시간 동안 인큐베이션하고 이후 용해하였다. 용해물을 항-cMet 수용체 항체로 코팅된 NUNC Maxisorp 플레이트로 옮겼다. 포스포-타이로신 mAb 및 HRP-연결 항-마우스 IgG를 1차 및 2차 항체로서 각각 사용하였다. 광학 농도를 450 nM에서 마이크로플레이트 판독기 (BMG Labtech., Germany) 상에서 측정하였다. 상기 화합물은 NCI-H441, 비-소세포 폐암 유래 세포주 내에서 c-Met 키나제 인산화를 강력하게 저해하여 돌연변이 *kras*을 가지는 폐암 환자에서의 치료적 잠재성을 나타내었다.

[1453] **결과:** 결과는 하기 표 5에서 IC50 값으로서 아래에 주어진다.

표 5	
화합물	IC 50
실시에 146	+++
실시에 14	++
실시에 15	++
실시에 52	+
실시에 108	+
실시에 119	+
실시에 139	+
실시에 134	+
실시에 137	+
+ = ≤ 10 ; ++ = > 10 내지 ≤ 50 +++ = > 50-≤ 100 nM 으로	

[1454]

[1455] **MKN-45 또는 NCI-H441 세포에서 Akt 인산화의 저해:** Akt는 세린-트레오닌 키나제이고 PI3K 경로를 통해 c-Met 키나제에 의해 조절되는 하류 마커이다. 일단 인산화되면, Akt는 세포 생존 및 성장을 포함하는 몇가지 말단 과정을 조절한다. 세포를 0 -1000 nM의 시험 화합물로 처리하고, 용해하고, 단백질을 10% SDS-PAGE 상에서 분리하였다. 분리 이후, 단백질을 니트로셀룰로오스 막으로 옮기고 pAkt S473 mAb (1차) 및 토끼 항-마우스 Ab (2차) 과 함께 인큐베이션 후 화학발광에 의해 검출한다. 밴드의 강도를 ImageJ 1.42q (NIH, USA)을 사용하여 결정하고 액틴(Actin) (로딩 대조)에 대해 정규화하였다.

[1456] **결과:** 결과는 표 6에서 IC50 값으로서 아래에 제공된다.

표 6 AKT 인산화		
화합물	MKN-45 (IC50-nM)	NCI-H441 (IC50-nM)
실시예 146	-	B
실시예 15	D	A
실시예 52	C	A
실시예 108	A	A
실시예 119	A	A
실시예 130	C	B
실시예 134	A	A
A = ≤ 25 ; B = > 25 내지 ≤50, C = >50- ≤100, D= >100-≤200 nM 으로,		

[1457]

[1458] **6. MKN-45 세포에서의 아포토시스의 유도:** 카스파제 3의 유도를 형광적으로 측정하였다. 세포를 24 시간 동안 소정의 농도의 상기 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 수확하고 계수하였다. 웰 당 동일한 수의 생존 세포의 (0.3×10^6 세포)를 카스파제-3 활성 결정을 위해 사용하였다. 카스파제-3 수준 상승에 의해 발현된 아포토시스 증가를 Millipore로부터의 카스파제-3 키트를 사용하여 결정하였다. 데이터는 최대 반응 (100%)의 퍼센트로서 표현된다. 본 발명의 화합물은 카스파제-3 활성 증가에 의해 발현된 MKN-45 세포에서의 아포토시스를 용량-의존적으로 유도하였다.

[1459] **결과:** 결과는 표 7에서 3 μ M에서의 유도 퍼센트로서 아래에 제공된다.

표 7	
화합물	MKN-45 세포에서의 아폽토시스
실시예 15	A
실시예 52	A
실시예 108	A
실시예 119	A
실시예 130	B
실시예 134	A
B = ≤ 50 , A = > 50 내지 100 %	

[1460]

[1461] **7. MDA-MB-231 세포 내 HGF-유도된 Met 인산화의 저해:** MDA-MB-231는 고 수준의 c-Met 발현을 가지는 유방암 세포주이다. 이들 세포에서의 Met 키나제의 활성화는 그의 자연적 리간드인, 간세포 성장 인자 (HGF)의 부가 후에만 발생한다. 상기 효소의 상기 세포외 도메인에 대한 결합에 의해, Met 키나제는 타이로신 잔기의 인산화를 개시하고 몇가지 하류 사건 가령 세포 증식을 조절한다. 다음 스케줄에 따라서 상기 고 Met 발현 세포주 (MDA-MB-231)을 사용하여 세포 증식 어세이를 수행한다:

[1462] **제1일:** 세포를 완전 성장 배지 내에서 96-웰 플레이트 내에 플레이트하였다.

[1463] **제2일:** 배지를 0.04% BSA를 함유하는 단식 배지로 대체하였다.

[1464] **제3일:** 상기 소정의 농도에서의 저해제 및 HGF (50 ng/ml)을 부가하였다.

[1465] **제5일:** 상기 3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸리움 브로마이드 (MTT) 염료 환원 시험을 사용하여 세포 생존력을 결정하였다.

[1466] 본 발명의 화합물은 시험된 MDA-MB-231 세포 내 HGF-유도된 Met 인산화를 강력하게 저해하였고 이에 의해 유방암에서 상기 HGF/Met 축의 조절에서의 그의 역할을 암시한다.

[1467] **결과:** 결과는 표 8에서 IC50 값으로서 아래에 제공된다.

표 8	
화합물	HGF 자극된 Met 인산화
실시예 15	+
실시예 108	+
실시예 119	+
실시예 130	+
실시예 134	++
+ = ≤ 10 ; ++ = > 10 내지 ≤ 50 nM	

[1468]

[1469] 비록 본 명세서에서 본 발명을 특정의 구체예에 대하여 기술하였지만, 이들 구체예는 본발명의 원칙 및 적용의 단지 예시임을 이해하여야 한다. 따라서, 상기 예시적 구체예에 대해 수많은 변형이 행해질 수 있고 상기한 바와 같은 본발명 및 청구범위의 사정 및 범위를 벗어남 없는 기타 변형이 고안될 수 있다.

[1470] 본 출원에서 언급된 모든 간행물 및 특허 및/또는 특허 출원은 마치 각각의 개별적 간행물 또는 특허 출원이 명세서에서 참고로서 포함되다고 구체적으로 및 개별적으로 표시되어 있는 것과 동일한 정도로 본 명세서에서 참고로서 포함된다.