

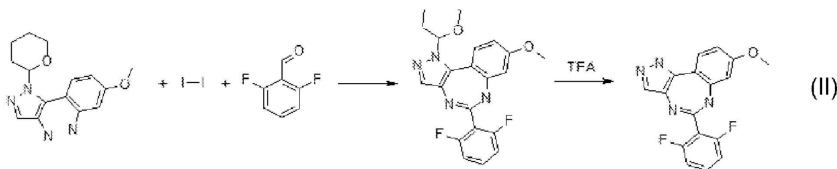
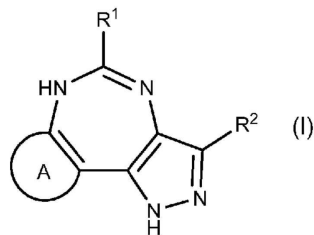
**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2022-0062038
(43) 공개일자 2022년05월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7011532
(22) 출원일자(국제) 2020년09월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월07일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/000730
(87) 국제공개번호 WO 2021/048620
국제공개일자 2021년03월18일
- (30) 우선권주장
62/899,908 2019년09월13일 미국(US)
- (71) 출원인
오리제니스 게엠베하
독일, 마르틴스리이트 82152, 암클로퍼슈피츠19아
- (72) 발명자
괴스틀러, 롤란트
독일 82152 마르틴스리이트 베네피치아트-바흐 스트라쎬 5
토르만, 미카엘
독일 82152 플라네크 게오르겐스트라쎬 1베
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 발명의 명칭 예를 들어 자가면역 질환의 치료를 위한 LRRK2, NUA1 및/또는 TYK2 키나제 조절제로서의 1,4-디히드로벤조[D]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀 유도체 및 관련 화합물**(57) 요약**

본 발명은 1종 이상의 키나제, 특히 LRRK2 및/또는 NUA1 및/또는 TYK2 또는 그의 돌연변이체를 조절, 예를 들어 억제 또는 활성화시킬 수 있는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다. 화합물은 질환, 예컨대 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경계 및 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기, 천식, 알츠하이머병, 파킨슨병, 피부 장애, 안질환, 감염성 질환 및 호르몬-관련 질환을 치료하는데 유용하다. 본원 기재는 예시적인 화합물의 합성 및 특징화 뿐만 아니라 그의 약리학적 데이터를 개시한다 (예를 들어 페이지 40 내지 146; 실시예 1 내지 63; 화합물 1 내지 248; 표 1 내지 3). 바람직한 화합물은 예를 들어 1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀 유도체 및 관련 화합물이다. 예시적인 화합물은 예를 들어 5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메톡시-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀 (실시예 49) (화학식 II)이다.



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 471/14 (2013.01)

(72) 발명자

타셀, 장

독일 86156 아우구스부르크 로제-웜미헨-베크 18

예히아, 나세르

독일 81475 뮌헨 추거 스트라쎬 2

트레플, 안드레아스

독일 94249 보덴마이스 베르크마이스터-스틸츨-스
트라쎬 11

알름스테터, 미카엘

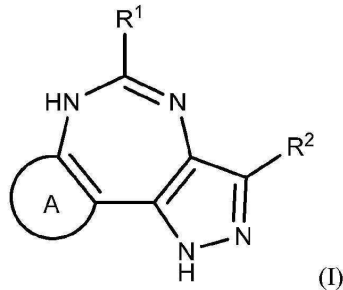
독일 85630 그라스브룬 빙클러링 29

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 그의 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환되고;

R²는 H, 할로, OH, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

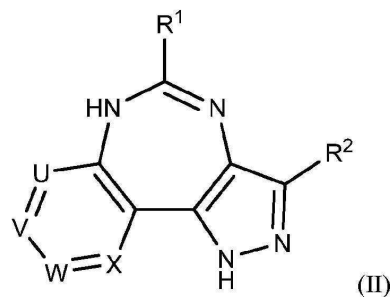
A는 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로, OH, CN, CF₃, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 디알킬아미노, C₇₋₁₂ 아르알킬, C₁₋₁₂ 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R", -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R", -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R", -S(O)₂R, 및 -S(O)₂NRR'로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 임의로 치환되고,

여기서 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)를 갖는 화합물:



여기서

R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환되고;

R²는 H, 할로, OH, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, 또는 C₃₋₈ 시클로알킬이고;

U는 N 또는 CR³이고;

V는 N 또는 CR⁴이고;

W는 N 또는 CR⁵이고;

X는 N 또는 CR⁶이고;

각각의 R³-R⁶은 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R'', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R'', -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R'', -S(O)₂R, 또는 -S(O)₂NRR'이고,

여기서

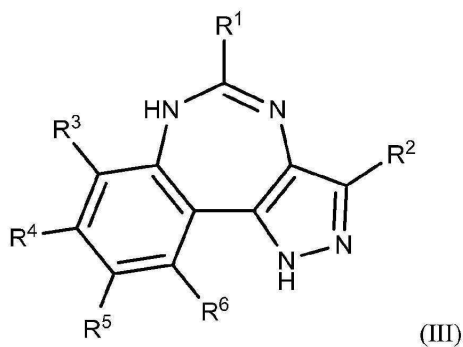
각각의 R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는

R 및 R', 또는 R' 및 R''는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하고;

최대 1개의 N이 U, V, W, 및 X에 할당된다.

청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식 (III)을 갖는 화합물:



여기서

R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환되고;

R²는 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, 또는 C₃₋₈ 시클로알킬이고;

각각의 R³-R⁶은 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R'', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R'', -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R'', -S(O)₂R, 또는 -S(O)₂NRR'이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께 5 내지 10개의 구성원을 갖는 고리를 형성하고,

여기서

각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

청구항 4

제2항에 있어서, U, V, W, 및 X 중 1개가 N인 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, R¹이 아릴인 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서, R¹이 5- 또는 6-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, R²가 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 티오알킬, 또는 C₃₋₈ 시클로알킬인 화합물.

청구항 8

제3항에 있어서, 각각의 R³-R⁶이 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'인 화합물.

청구항 9

제3항에 있어서, R³-R⁶ 중 적어도 3개가 각각 H인 화합물.

청구항 10

제3항에 있어서, 각각의 R³, R⁴, 및 R⁶이 H인 화합물.

청구항 11

제3항에 있어서, 각각의 R³-R⁶이 H인 화합물.

청구항 12

제3항에 있어서, 각각의 R³ 및 R⁶이 H인 화합물.

청구항 13

제3항에 있어서, 각각의 R³ 및 R⁶이 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'인 화합물.

청구항 14

제3항에 있어서, 각각의 R³, R⁴, 및 R⁶이 H이고, R⁵가 할로, OH, CN, CF₃, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'인 화합물.

청구항 15

제8항에 있어서, 각각의 R^3 - R^6 이 독립적으로 H, 할로, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 인 화합물.

청구항 16

제8항에 있어서, 각각의 R^3 및 R^6 이 H이고, 각각의 R^4 및 R^5 가 독립적으로 할로, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 각각의 R^4 및 R^5 가 독립적으로 F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 이고, 여기서 각각의 R 및 R'가 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 C_{2-8} 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C_{2-8} 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 18

제8항에 있어서, 각각의 R^3 , R^4 , 및 R^6 이 H이고, R^5 가 할로, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^5 가 F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 이고, 여기서 각각의 R 및 R'가 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 C_{2-8} 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C_{2-8} 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 20

제4항에 있어서, U가 N인 화합물.

청구항 21

제20항에 있어서, V가 CR^4 이고, W가 CR^5 이고, X가 CR^6 이고, 여기서 각각의 R^4 , R^5 , 및 R^6 이 H인 화합물.

청구항 22

제20항에 있어서, V가 CR^4 이고, W가 CR^5 이고, X가 CR^6 이고, R^6 이 H이고, 각각의 R^4 및 R^5 가 독립적으로 F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 이고, 여기서 각각의 R 및 R'가 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 C_{2-8} 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C_{2-8} 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 23

제20항에 있어서, V가 CR^4 이고, W가 CR^5 이고, X가 CR^6 이고, 각각의 R^4 및 R^6 이 H이고, R^5 가 F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 이고, 여기서 각각의 R 및 R'가 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 C_{2-8} 헤테로시클로알킬이거나,

또는 R 및 R'가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 24

제4항에 있어서, V가 N인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, U가 CR³이고, W가 CR⁵이고, X가 CR⁶이고, 여기서 각각의 R³, R⁵, 및 R⁶이 H인 화합물.

청구항 26

제24항에 있어서, U가 CR³이고, W가 CR⁵이고, X가 CR⁶이고, R⁶이 H이고, 각각의 R³ 및 R⁵가 독립적으로 F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'가 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 27

제24항에 있어서, U가 CR³이고, W가 CR⁵이고, X가 CR⁶이고, 각각의 R³ 및 R⁶이 H이고, R⁵가 F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'가 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 28

제4항에 있어서,

U가 N이고, V가 CR⁴이고, W가 CR⁵이고, X가 CR⁶이고, R⁶이 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이거나; 또는

U가 CR³이고, V가 N이고, W가 CR⁵이고, X가 CR⁶이고, R⁶이 H이고, 각각의 R³ 및 R⁵가 독립적으로 F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고,

여기서 각각의 R 및 R'가 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인

화합물.

청구항 29

제4항에 있어서,

U가 N이고, V가 CR⁴이고, W가 CR⁵이고, X가 CR⁶이고, 각각의 R⁴ 및 R⁶이 H이고, R⁵가 F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이거나; 또는

U가 CR³이고, V가 N이고, W가 CR⁵이고, X가 CR⁶이고, 각각의 R³ 및 R⁶이 H이고, R⁵가 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고,

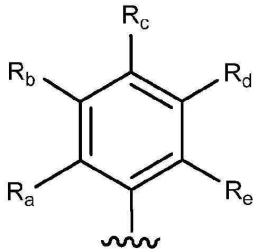
여기서 각각의 R 및 R'가 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬

이거나, 또는 R 및 R'가 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 30

제5항에 있어서,

R¹이 하기를 나타내고:



여기서 각각의 R_a-R_e는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R'', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R'', -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R'', -S(O)₂R, 또는 -S(O)₂NRR'이고,

여기서

각각의 R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는

R 및 R', 또는 R' 및 R''는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인

화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, R_b, R_c, 및 R_d 중 적어도 2개가 각각 H인 화합물.

청구항 32

제30항에 있어서, 각각의 R_b, R_c, 및 R_d가 H인 화합물.

청구항 33

제30항에 있어서, 각각의 R_a 및 R_e가 독립적으로 할로 또는 C₁₋₆ 알킬인 화합물.

청구항 34

제30항에 있어서, 각각의 R_a 및 R_e가 할로인 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, 각각의 R_a 및 R_e가 F 또는 Cl인 화합물.

청구항 36

제34항에 있어서, 각각의 R_a 및 R_e가 F이고, 각각의 R_b, R_c, 및 R_d가 H인 화합물.

청구항 37

제34항에 있어서, 각각의 R_a 및 R_c 가 Cl이고, 각각의 R_b , R_c , 및 R_d 가 H인 화합물.

청구항 38

제6항에 있어서, R^1 이 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, R^1 이 적어도 1개의 N을 함유하는 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, R^1 이 피롤릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 및 아자인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 41

제38항에 있어서, R^1 이 O 또는 S를 함유하는 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, R^1 이 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 및 벤조티에닐로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 43

제6항에 있어서, R^1 이 적어도 1개의 N을 함유하는 6-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, R^1 이 임의로 치환된 피리딘인 화합물.

청구항 45

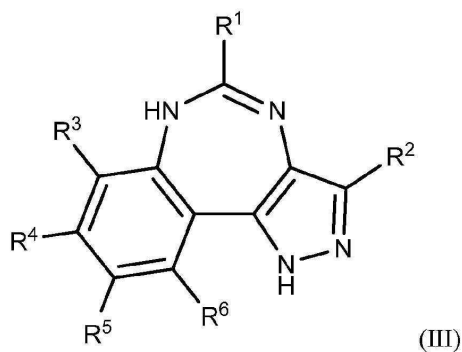
제7항에 있어서, R^2 가 H, 할로, $-CH_3$, $-SCH_3$, 또는 시클로프로필인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, R^2 가 H, Cl, $-CH_3$, 또는 $-SCH_3$ 인 화합물.

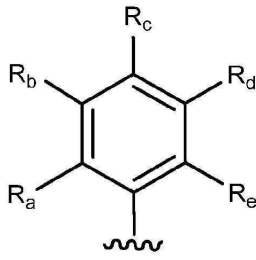
청구항 47

제1항에 있어서, 하기 화학식 (III)을 갖는 화합물:



여기서

R¹은 하기를 나타내고:



여기서

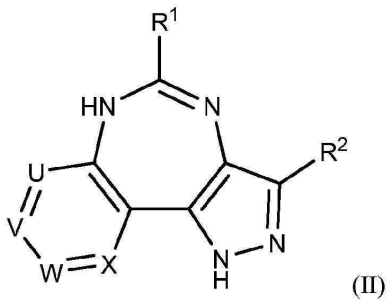
각각의 R_a, R_b, R_c, R_d, 및 R_e는 H, Br, F, 또는 Cl이고;

R²는 H, Cl, -CH₃, 또는 -SCH₃이고;

각각의 R³ 및 R⁶은 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 할로, OH, CN, CF₃, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'이고, 여기서 각각의 R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R''는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

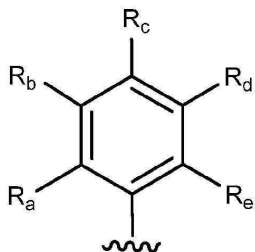
청구항 48

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)를 갖는 화합물:



여기서

R¹은 하기를 나타내고:



여기서

각각의 R_a, R_b, R_c, R_d, 및 R_e는 H, Br, F, 또는 Cl이고;

R²는 H, Cl, -CH₃, 또는 -SCH₃이고;

U는 N이고, V는 CR⁴이고, W는 CR⁵이고, X는 CR⁶이고, 각각의 R⁴ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, C1, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

청구항 49

제1항에 있어서, A가 적어도 1개의 N을 함유하는 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 50

제49항에 있어서, A가 피라졸릴, 인다졸릴, 및 아자인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴인 화합물.

청구항 51

제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 52

제1항에 있어서, 키나제의 과다발현 또는 과다활성을 특징으로 하는 의학적 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, 키나제가 LRRK2, NUA1 또는 TYK2인 화합물.

청구항 54

키나제를 함유하는 세포를 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 키나제의 활성을 조정하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 화합물이 키나제의 활성을 억제하는 것인 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 키나제가 LRRK2, NUA1 또는 TYK2인 방법.

청구항 57

키나제의 과다발현을 특징으로 하는 의학적 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 키나제의 과다발현을 특징으로 하는 의학적 상태를 치료하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 키나제가 LRRK2, NUA1 또는 TYK2인 방법.

청구항 59

제57항에 있어서, 의학적 상태가 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경계 또는 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기, 천식, 알츠하이머병, 파킨슨병, 피부 장애, 안질환, 감염성 질환 또는 호르몬-관련 질환인 방법.

청구항 60

비스-아미노 화합물을 알데히드와 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 제1항의 화합물

의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

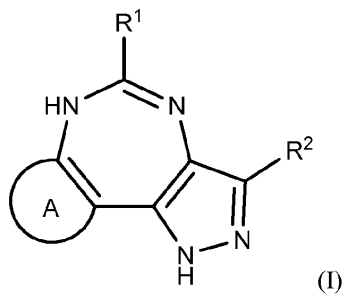
- [0001] 관련 출원에 대한 상호-참조
- [0002] 본 출원은 2019년 9월 13일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/899,908의 이익 및 우선권을 주장하며, 그의 내용은 참조로 포함된다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 발명은 일반적으로 화합물 및 상태의 치료를 위한 약리학적 조성물 뿐만 아니라 진단 용도를 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET)에서의 방사성-표지된 추적자에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 수백만명의 사람에게 영향을 미치는 다양한 의학적 상태는 단백질 키나제의 비조절된 활성화에 의해 유발되거나 악화된다. 예를 들어, 이상 키나제 활성화는 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경계 및 신경 변성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기, 천식, 알츠하이머병, 파킨슨병, 피부 장애, 안질환, 감염성 질환 및 호르몬-관련 질환과 연관된다. 그러나, 다수의 이러한 장애에 대해, 장애 또는 그의 증상을 유발하는 특정한 키나제에 대한 어떠한 효과적인 억제제 또는 활성화제도 존재하지 않는다. 결과적으로, 환자는 그의 상태에 적합한 약물의 결여로 인해 일련의 장애를 계속 앓고 있다.

발명의 내용

- [0006] 본 발명은 상태의 치료를 위한 약리학적 조성물 뿐만 아니라 진단 용도를 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET)에서의 방사성-표지된 추적자에 유용한 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 인간 질환, 장애 및 상태와 연관된 단백질 키나제 활성화, 예컨대 류신-풍부 반복 키나제 2 (LRRK2), AMPK-관련 단백질 키나제 5 ((ARK5)로서 또한 공지됨)로서 또한 공지된 SNF1-유사 키나제 1 (NUAK1), 및 비-수용체 티로신-단백질 키나제 2 (TYK2)의 활성을 조정, 예를 들어 억제 또는 활성화한다. 화합물은 개선된 약리학적 특성, 예컨대 조직 전달, 특이성, 효능 및 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 본 발명은 혈액-뇌 장벽을 투과하고 높은 친화도로 키나제 표적에 결합할 수 있는 화합물을 포함한다. 추가로, 본 발명의 화합물의 방사성표지된 형태는 이상 키나제 활성화의 해부학적 위치를 확인하기 위한 PET 추적자로서 유용하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 매우 다양한 상태, 예컨대 파킨슨병 및 자가면역 질환을 위한 치료제 및 진단제로서 유용하다.
- [0007] 따라서, 본 발명은 약리학적 조성물 및 진단 용도를 위한 조성물을 비롯한 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 대상체에서 장애를 진단 및/또는 치료하기 위해 이러한 조성물을 사용하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0008] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 그의 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다:



- [0009]
- [0010] 여기서,
- [0011] R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

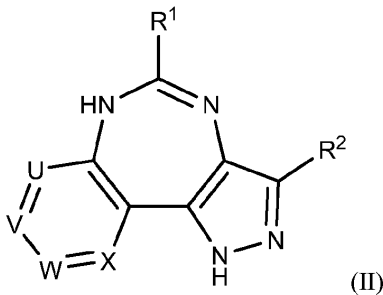
[0012] R²는 H, 할로, OH, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0013] A는 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0014] 여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로, OH, CN, CF₃, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 디알킬아미노, C₇₋₁₂ 아르알킬, C₁₋₁₂ 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R", -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R", -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R", -S(O)₂R, 및 -S(O)₂NRR'로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이머티로 임의로 치환되고,

[0015] 여기서 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0016] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)에 의해 나타내어질 수 있다:



[0017]

[0018] 여기서

[0019] R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0020] R²는 H, 할로, OH, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, 또는 C₃₋₈ 시클로알킬이고;

[0021] U는 N 또는 CR³이고;

[0022] V는 N 또는 CR⁴이고;

[0023] W는 N 또는 CR⁵이고;

[0024] X는 N 또는 CR⁶이고;

[0025] 각각의 R³-R⁶은 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R", -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R", -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R", -S(O)₂R, 또는 -S(O)₂NRR'이고,

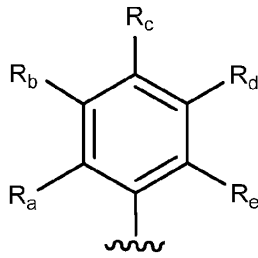
[0026] 여기서

[0027] 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는

- [0028] R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0029] 최대 1개의 N이 U, V, W, 및 X에 할당된다.
- [0030] U, V, W, 및 X 중 1개는 N일 수 있다.
- [0031] U는 N일 수 있다. V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 여기서 각각의 R⁴, R⁵, 및 R⁶은 H이다. V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, R⁶은 H이고 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다. V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 각각의 R⁴ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0032] V는 N일 수 있다. U는 CR³일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 여기서 각각의 R³, R⁵, 및 R⁶은 H이다. U는 CR³일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, R⁶은 H이고, 각각의 R³ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다. U는 CR³일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 각각의 R³ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0033] U는 N일 수 있고, V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, R⁶은 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0034] U는 CR³일 수 있고, V는 N일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, R⁶은 H이고, 각각의 R³ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0035] U는 N일 수 있고, V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 각각의 R⁴ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고; 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0036] U는 CR³일 수 있고, V는 N일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 각각의 R³ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나

나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0037] R¹은 아릴일 수 있다. R¹은 하기일 수 있고:



[0038]

[0039] 여기서 각각의 R_a-R_e는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R'', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R'', -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R'', -S(O)₂R, 또는 -S(O)₂NRR'이고,

[0040] 여기서

[0041] 각각의 R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는

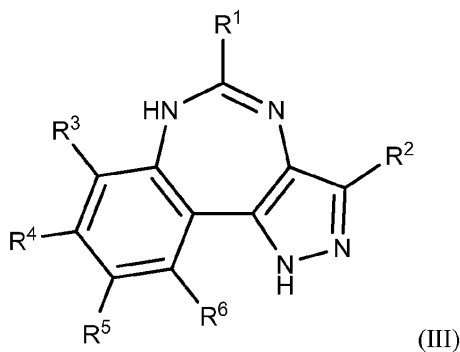
[0042] R 및 R', 또는 R' 및 R''는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0043] R_b, R_c, 및 R_d 중 적어도 2개는 각각 H일 수 있다. 각각의 R_b, R_c, 및 R_d는 H일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 독립적으로 할로 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 할로일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 F 또는 Cl일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 F일 수 있고, 각각의 R_b, R_c, 및 R_d는 H일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 Cl일 수 있고, 각각의 R_b, R_c, 및 R_d는 H일 수 있다.

[0044] R¹은 5- 또는 6-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 적어도 1개의 N을 함유하는 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 피롤릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 및 아자인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 O 또는 S를 함유하는 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 및 벤조티에닐로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 적어도 1개의 N을 함유하는 6-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 임의로 치환된 피리딘일 수 있다.

[0045] R²는 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 티오알킬, 또는 C₃₋₈ 시클로알킬일 수 있다. R²는 H, 할로, -CH₃, -SCH₃, 또는 시클로프로필일 수 있다. R²는 H, Cl, -CH₃, 또는 -SCH₃일 수 있다.

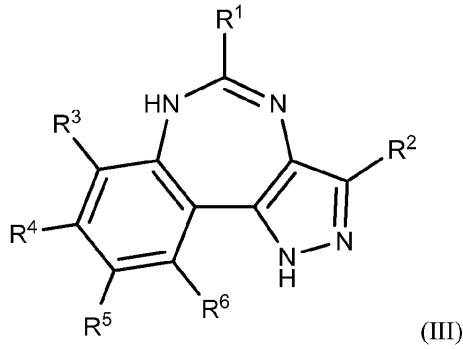
[0046] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)에 의해 나타내어질 수 있다:



[0047]

- [0048] 여기서
- [0049] R^1 은 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0050] R^2 는 H, 할로, OH, CN, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 티오알킬, 또는 C_{3-8} 시클로알킬이고;
- [0051] 각각의 R^3-R^6 은 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NH_2 , NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, $-C(O)NRS(O)_2R'$, $-C(O)NRS(O)_2NR'R''$, $-OR$, $-OC(O)NRR'$, $-NRR'$, $-NRC(O)R'$, $-NRC(O)NR'R''$, $-NRS(O)_2R'$, $-NRS(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2R$, 또는 $-S(O)_2NRR'$ 이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께 5 내지 10개의 구성원을 갖는 고리를 형성하고,
- [0052] 여기서
- [0053] 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C_{2-8} 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0054] 각각의 R^3-R^6 은 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3 , NH_2 , NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, $-OR$, $-OC(O)NRR'$, $-NRR'$, 또는 $-NRC(O)R'$ 일 수 있다. R^3-R^6 중 적어도 3개는 H일 수 있다. 각각의 R^3 , R^4 , 및 R^6 은 H일 수 있다. R^3-R^6 모두는 H일 수 있다. 각각의 R^3 및 R^6 은 H이고, 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 할로, OH, CN, CF_3 , NH_2 , NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, $-OR$, $-OC(O)NRR'$, $-NRR'$, 또는 $-NRC(O)R'$ 일 수 있다. 각각의 R^3 , R^4 , 및 R^6 은 H일 수 있고, R^5 는 할로, OH, CN, CF_3 , NH_2 , NO_2 , C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, $-OR$, $-OC(O)NRR'$, $-NRR'$, 또는 $-NRC(O)R'$ 일 수 있다. 각각의 R^3-R^6 은 독립적으로 H, 할로, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 일 수 있다. 각각의 R^3 및 R^6 은 H일 수 있고, 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 할로, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 일 수 있다. 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 F, Cl, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 일 수 있고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 C_{2-8} 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C_{2-8} 헤테로시클로알킬을 형성한다. 각각의 R^3 , R^4 , 및 R^6 은 H일 수 있고, R^5 는 할로, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 일 수 있다. R^5 는 F, Cl, CF_3 , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 일 수 있고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 C_{2-8} 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C_{2-8} 헤테로시클로알킬을 형성한다.

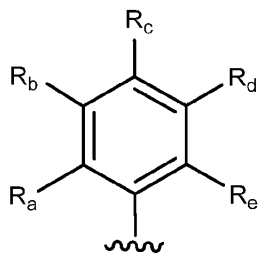
[0055] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)에 의해 나타내어질 수 있다:



[0056]

[0057] 여기서

[0058] R¹은 하기를 나타내고:



[0059]

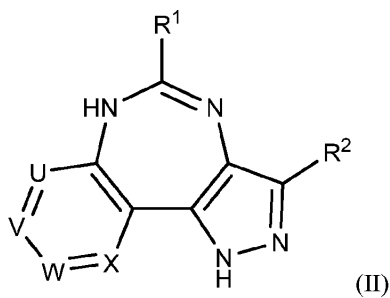
[0060] 여기서

[0061] 각각의 R_a, R_b, R_c, R_d, 및 R_e는 H, Br, F, 또는 Cl이고;

[0062] R²는 H, Cl, -CH₃, 또는 -SCH₃이고;

[0063] 각각의 R³ 및 R⁶은 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께 5 내지 10개의 구성원을 갖는 고리를 형성하고, 여기서 각각의 R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R''는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

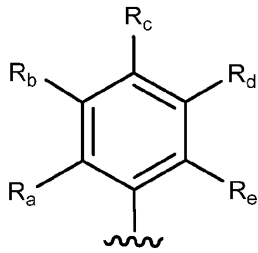
[0064] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)에 의해 나타내어질 수 있다:



[0065]

[0066] 여기서

[0067] R¹은 하기를 나타내고:



[0068]

[0069]

[0070]

[0071]

[0072]

[0073]

[0074]

[0075]

[0076]

[0077]

[0078]

[0079]

[0080]

여기서

각각의 R_a , R_b , R_c , R_d , 및 R_e 는 H, Br, F, 또는 Cl이고;

R^2 는 H, Cl, $-CH_3$, 또는 $-SCH_3$ 이고;

U는 N이고, V는 CR^4 이고, W는 CR^5 이고, X는 CR^6 이고, 각각의 R^4 및 R^6 은 H이고, R^5 는 F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} 알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알케닐, $-OR$, $-C(O)OR$, 또는 $-C(O)NRR'$ 이고, 여기서 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-8} 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C_{2-8} 헤테로시클로알킬을 형성한다.

A는 적어도 1개의 N을 함유하는 5-원 헤테로아릴일 수 있다. A는 피라졸릴, 인다졸릴 및 아자인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴일 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 화합물, 예컨대 상기 기재된 임의의 것, 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 키나제의 이상 활성화 또는 발현을 특징으로 하는 의학적 상태를 치료하기 위한 의 약의 제조에 사용하기 위한 화합물, 예컨대 상기 기재된 임의의 것을 제공한다. 키나제는 과다발현되거나 과소 발현될 수 있다. 키나제는 증가된 활성화 또는 감소된 활성을 가질 수 있다. 키나제는 LRRK2, NUA1 또는 TYK2 일 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 키나제를 함유하는 세포를 화합물, 예컨대 상기 기재된 임의의 것 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염과 접촉시킴으로써 키나제를 조정하는 방법을 제공한다. 방법은 키나제를 억제하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 키나제를 활성화시키는 것을 포함할 수 있다. 키나제는 LRRK2, NUA1 또는 TYK2 일 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 키나제의 과다발현을 특징으로 하는 의학적 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에 게 유효량의 화합물, 예컨대 상기 기재된 임의의 것 또는 이러한 화합물의 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 상기 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 키나제는 LRRK2, NUA1 또는 TYK2일 수 있다. 상태는 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경계 또는 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기, 천식, 알츠하이머병, 파킨슨병, 피부 장애, 안질환, 감염성 질환 또는 호르몬-관련 질환일 수 있다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 비스-아미노 화합물을 알데히드와 반응시켜 화합물을 형성함으로써, 상기 기재된 임의의 것과 같은 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

화학적 정의

표현 시클로알킬은 1개 이상의 고리를 함유하고 3 내지 14개의 고리 탄소 원자, 예컨대 3 내지 10개 (예를 들어, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 고리 탄소 원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 (예를 들어, 시클로알케닐 기) 시클릭 기를 지칭한다. 표현 시클로알킬은 또한 1개 이상의 수소 원자가 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자에 의해 또는 OH, =O, SH, =S, NH_2 , =NH, N_3 또는 NO_2 기에 의해 대체된 기, 따라서 예를 들어 시클릭 케톤, 예컨대 예를 들어 시클로헥사논, 2-시클로헥세논 또는 시클로펜타논을 지칭한다. 시클로알킬 기의 추가의 구체적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 스피로[4,5]데카닐, 노르보밀, 시클로헥실, 시클로헨

테닐, 시클로헥사디에닐, 데칼리닐, 비시클로[4.3.0]노닐, 테트라린, 시클로펜틸시클로헥실, 플루오로시클로헥실 또는 시클로헥스-2-에닐 기이다.

[0081] 표현 헤테로시클로알킬은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 고리 탄소 원자가 산소, 질소, 규소, 셀레늄, 인 또는 황 원자 또는 SO 기 또는 SO₂ 기로 대체된 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클로알킬 기는 바람직하게는 3 내지 10개 (예를 들어, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 고리 원자 (예를 들어, C, O, N 또는 S)를 함유하는 1 또는 2개의 고리를 갖는다. 표현 헤테로시클로알킬은 또한 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자에 의해 또는 OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ 또는 NO₂ 기에 의해 치환된 기를 지칭한다. 예는 피페리딜, 프롤리닐, 이미다졸리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 유로트로피닐, 피롤리디닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸릴 또는 2-피라졸리닐 기 및 또한 락탐, 락톤, 시클릭 이미드 및 시클릭 무수물이다.

[0082] 표현 알킬시클로알킬은 시클로알킬 및 또한 상기 정의에 따른 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기 둘 다를 함유하는 기, 예를 들어 알킬시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알킬시클로알케닐, 알케닐시클로알킬 및 알키닐시클로알킬 기를 지칭한다. 알킬시클로알킬 기는 바람직하게는 3 내지 10개 (예를 들어, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 고리 탄소 원자를 갖는 1 또는 2개의 고리, 및 1 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 1 또는 2개의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 함유하는 시클로알킬 기를 함유한다.

[0083] 표현 헤테로알킬시클로알킬은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 탄소 원자가 산소, 질소, 규소, 셀레늄, 인 또는 황 원자 또는 SO 기 또는 SO₂ 기로 대체된 상기 정의된 바와 같은 알킬시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬시클로알킬 기는 바람직하게는 3 내지 10개 (예를 들어, 3, 4, 5, 6 또는 7개)의 고리 원자를 갖는 1 또는 2개의 고리, 및 1 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 1 또는 2개의 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로알킬 기를 함유한다. 이러한 기의 예는 알킬헤테로시클로알킬, 알킬헤테로시클로알케닐, 알케닐헤테로시클로알킬, 알키닐헤테로시클로알킬, 헤테로알킬시클로알킬, 헤테로알킬헤테로시클로알킬 및 헤테로알킬헤테로시클로알케닐이고, 시클릭 기는 포화 또는 단일-, 이중- 또는 삼중-불포화이다.

[0084] 표현 아릴은 6 내지 14개의 고리 탄소 원자, 예컨대 6 내지 10개의 고리 탄소 원자를 함유하는 1개 이상의 고리를 함유하는 방향족 기를 지칭한다. 표현 아릴은 또한 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자에 의해 또는 OH, SH, NH₂, N₃ 또는 NO₂ 기에 의해 치환된 기를 지칭한다. 예는 페닐, 나프틸, 비페닐, 2-플루오로페닐, 아닐리닐, 3-니트로페닐 또는 4-히드록시페닐 기이다.

[0085] 표현 헤테로아릴은 5 내지 14개의 고리 원자, 예컨대 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 1개 이상의 고리를 함유하고, 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 산소, 질소, 인 또는 황 고리 원자를 함유하는 방향족 기를 지칭한다. 표현 헤테로아릴은 또한 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자에 의해 또는 OH, SH, N₃, NH₂ 또는 NO₂ 기에 의해 치환된 기를 지칭한다. 예는 피리딜 (예를 들어 4-피리딜), 이미다졸릴 (예를 들어 2-이미다졸릴), 페닐피롤릴 (예를 들어 3-페닐피롤릴), 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 피리다지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피롤릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 피리미딜, 2,3'-비푸릴, 피라졸릴 (예를 들어 3-피라졸릴) 및 이소퀴놀리닐 기이다.

[0086] 표현 아르알킬은 아릴 및 또한 상기 정의에 따른 알킬, 알케닐, 알키닐 및/또는 시클로알킬 기 둘 다를 함유하는 기, 예컨대 예를 들어 아릴-알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 아릴시클로알킬, 아릴시클로알케닐, 알킬아릴시클로알킬 및 알킬아릴시클로알케닐 기를 지칭한다. 아르알킬의 구체적인 예는 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 스티렌, 벤질 클로라이드, o-플루오로톨루엔, 1H-인덴, 테트라린, 디히드로나프탈렌, 인다논, 페닐시클로펜틸, 쿠멘, 시클로헥실페닐, 플루오렌 및 인단이다. 아르알킬 기는 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 1 또는 2개의 방향족 고리계, 및 1 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 1 또는 2개의 알킬, 알케닐 및/또는 알키닐 기 및/또는 5 또는 6개의 고리 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬 기를 함유한다.

[0087] 표현 헤테로아르알킬은 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 탄소 원자가 산소, 질소, 규소, 셀레늄, 인, 붕소 또는 황 원자에 의해 대체된 상기 정의된 바와 같은 아르알킬 기, 즉 아릴 또는 헤테로아릴 기 각각, 및 또한 상기 정의에 따른 알킬, 알케닐, 알키닐 및/또는 헤테로알킬 및/또는 시클로알킬 및/또는 헤테로시클로알킬 기 둘 다를 함유하는 기를 지칭한다. 헤테로아르알킬 기는 바람직하게는, 5 또는 6 내지 10개의 고리 탄소

원자를 함유하는 1 또는 2개의 방향족 고리, 및 1 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 1 또는 2개의 알킬, 알케닐 및/또는 알키닐 기 및/또는 5 또는 6개의 고리 탄소 원자를 함유하는 시클로알킬 기를 함유하며, 여기서 이들 탄소 원자 중 1, 2, 3 또는 4개는 산소, 황 또는 질소 원자에 의해 대체된다.

[0088] 예는 아릴헤테로알킬, 아릴헤테로시클로알킬, 아릴헤테로시클로알케닐, 아릴알킬 헤테로시클로알킬, 아릴알케닐 헤테로시클로알킬, 아릴알키닐헤테로시클로알킬, 아릴알킬헤테로시클로알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로아릴헤테로알킬, 헤테로아릴시클로알킬, 헤테로아릴시클로알케닐, 헤테로아릴헤테로시클로알킬, 헤테로아릴헤테로시클로알케닐, 헤테로아릴알킬시클로알킬, 헤테로아릴알킬헤테로시클로알케닐, 헤테로아릴헤테로알킬시클로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬시클로알케닐 및 헤테로아릴헤테로알킬헤테로시클로알킬 기이고, 시클릭 기는 포화 또는 단일-, 이중- 또는 삼중-불포화이다. 구체적 예는 테트라히드로이소퀴놀리닐, 벤조일, 2- 또는 3-에틸인돌릴, 4-메틸피리디노, 2-, 3- 또는 4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 2-, 3- 또는 4-카르복시페닐알킬 기이다.

[0089] 상기 언급된 바와 같이, 표현 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알킬시클로알킬, 헤테로알킬시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬 및 헤테로아르알킬은 또한 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자에 의해 또는 OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ 또는 NO₂ 기로 치환된 기를 지칭한다.

[0090] 표현 "임의로 치환된"은 특히 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자에 의해 또는 OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ 또는 NO₂ 기에 의해 임의로 치환된 기를 지칭한다. 이러한 표현은 또한 1, 2, 3개 또는 그 초과를 비치환된 C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, C₂-C₁₀ 알키닐, C₁-C₁₀ 헤테로알킬, C₃-C₁₆시클로알킬, C₂-C₁₇ 헤테로시클로알킬, C₄-C₂₀ 알킬시클로알킬, C₂-C₁₉헤테로알킬시클로알킬, C₆-C₁₈ 아릴, C₁-C₁₇ 헤테로아릴, C₇-C₂₀ 아르알킬 또는 C₂-C₁₉ 헤테로아르알킬 기에 의해 치환될 수 있는 기를 지칭한다. 이러한 표현은 또한 특히 1, 2, 3개 또는 그 초과를 비치환된 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₁-C₆ 헤테로알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₂-C₉ 헤테로시클로알킬, C₇-C₁₂ 알킬시클로알킬, C₂-C₁₁ 헤테로알킬시클로알킬, C₆-C₁₀ 아릴, C₁-C₉ 헤테로아릴, C₇-C₁₂ 아르알킬 또는 C₂-C₁₁ 헤테로아르알킬 기에 의해 치환될 수 있는 기를 지칭한다.

[0091] 예시적인 치환기는 F, Cl, Br, OH, SH, =O, NH₂, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 헤테로알킬 시클로프로필, SF₅, NO 및 NO₂이다.

[0092] 다른 예시적인 치환기는 F, Cl, Br, OH, SH, =O, NH₂, C₁₋₄ 알킬 (예를 들어 메틸, 에틸, t-부틸), NMe₂, CONH₂, CH₂NMe₂, NHSO₂Me, C(CH₃)₂CN, COMe, OMe, SMe, COOMe, COOEt, CH₂COOH, OCH₂COOH, COOH, SOMe, SO₂Me, 시클로프로필, SO₂NH₂, SO₂NHMe, SO₂CH₂CH₂OH, NHCH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃, SF₅, SO₂NMe₂, NO, NO₂, OCF₃, SO₂CF₃, CN 또한 CF₃이다.

[0093] 다른 예시적인 치환기는 F, Cl, Br, Me, OMe, CN 또는 CF₃이다.

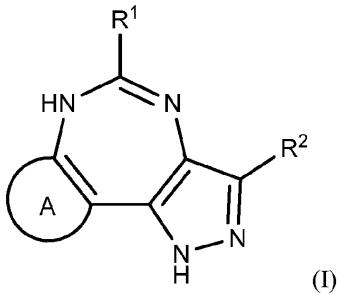
[0094] 용어 할로겐은 바람직하게는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0095] 특정 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 모든 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알킬시클로알킬, 헤테로알킬시클로알킬, 아르알킬 및 헤테로아르알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0096] 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 알킬시클로알킬, 헤테로알킬시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬 또는 헤테로아르알킬 기가 1개 초과를 함유하는 경우에, 이들 고리는 단일 또는 이중 결합을 통해 서로 결합될 수 있거나 또는 이들 고리는 환화될 수 있다.

[0097] **화합물**

[0098] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 그의 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다:



[0099]

여기서

[0100]

R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0101]

R²는 H, 할로, OH, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0102]

A는 아릴 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0103]

여기서 각각의 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로, OH, CN, CF₃, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬아미노, C₂₋₆ 디알킬아미노, C₇₋₁₂ 아르알킬, C₁₋₁₂ 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R'', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R'', -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R'', -S(O)₂R, 및 -S(O)₂NRR'로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 모이어티로 임의로 치환되고,

[0104]

여기서 각각의 R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R''는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0105]

R¹은 화학식 X¹-L¹-Y¹의 기 또는 화학식 X¹-L¹-Y¹-LA-Z¹의 기일 수 있고 여기서

[0106]

X¹은 임의로 치환된 페닐 기, 또는 5 또는 6개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로아릴 기이고; L¹은 결합 또는 화학식 -CH₂-, -C(=O)-, -SO-, -SO₂-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, -NH-SO₂-NH-, -CH₂-NH-CH₂-, -NH SO₂-, -SO₂-NH- 또는 -NH-C(=O)-NH-의 기이고;

[0107]

Y¹은 임의로 치환된 페닐 기, 5 또는 6개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로아릴 기, C₃₋₇ 시클로알킬 기, 또는 3, 4, 5, 6 또는 7개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 기이고;

[0108]

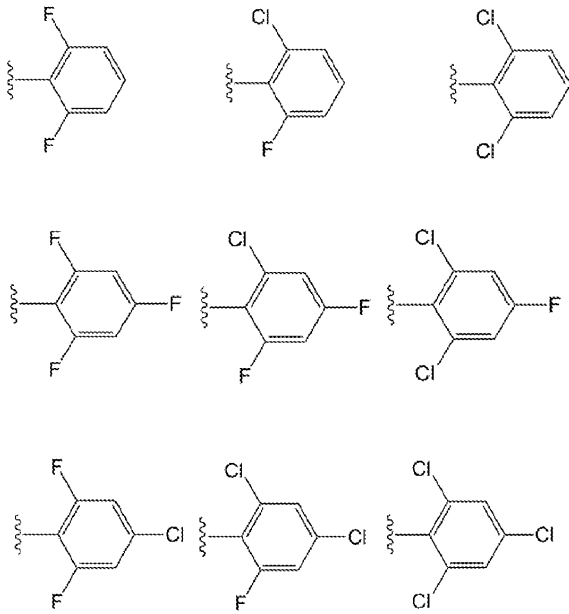
L²는 결합 또는 화학식 -CH₂-, -C(=O)-, -SO-, -SO₂-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, -NH-SO₂-NH-, -CH₂-NH-CH₂-, -NH SO₂-, -SO₂-NH- 또는 -NH-C(=O)-NH-의 기이고;

[0109]

Z¹은 임의로 치환된 페닐 기, 5 또는 6개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로아릴 기, 임의로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬 기, 또는 3, 4, 5, 6 또는 7개의 고리 원자 및 O, S 및 N으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 기이다.

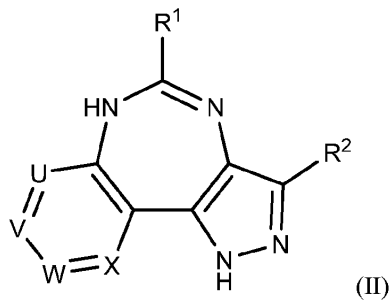
[0110]

[0111] R¹은 하기 기로부터 선택될 수 있다:



[0112]

[0113] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)에 의해 나타내어질 수 있다:



[0114]

[0115] 여기서

[0116] R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0117] R²는 H, 할로, OH, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, 또는 C₃₋₈ 시클로알킬이고;

[0118] U는 N 또는 CR³이고;

[0119] V는 N 또는 CR⁴이고;

[0120] W는 N 또는 CR⁵이고;

[0121] X는 N 또는 CR⁶이고;

[0122] 각각의 R³-R⁶은 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R'', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R'', -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R'', -S(O)₂R, 또는 -S(O)₂NRR'이고,

[0123] 여기서

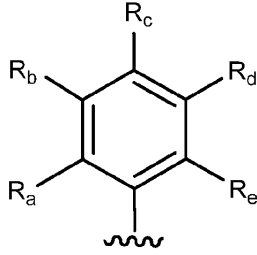
[0124] 각각의 R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테

테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는

- [0125] R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0126] 최대 1개의 N이 U, V, W, 및 X에 할당된다.
- [0127] U, V, W, 및 X 중 1개는 N일 수 있다.
- [0128] U는 N일 수 있다. V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 여기서 각각의 R⁴, R⁵, 및 R⁶은 H이다. V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, R⁶은 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다. V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 각각의 R⁴ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0129] V는 N일 수 있다. U는 CR³일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 여기서 각각의 R³, R⁵, 및 R⁶은 H이다. U는 CR³일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, R⁶은 H이고, 각각의 R³ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다. U는 CR³일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 각각의 R³ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0130] U는 N일 수 있고, V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, R⁶은 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0131] U는 CR³일 수 있고, V는 N일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, R⁶은 H이고, 각각의 R³ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0132] U는 N일 수 있고, V는 CR⁴일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 각각의 R⁴ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고; 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.
- [0133] U는 CR³일 수 있고, V는 N일 수 있고, W는 CR⁵일 수 있고, X는 CR⁶일 수 있고, 각각의 R³ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기

서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0134] R¹은 아릴일 수 있다. R¹은 하기일 수 있고:



[0135]

[0136] 여기서 각각의 R_a-R_e는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R'', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R'', -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R'', -S(O)₂R, 또는 -S(O)₂NRR'이고,

[0137] 여기서

[0138] 각각의 R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는

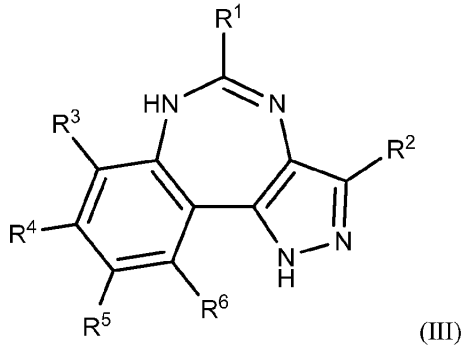
[0139] R 및 R', 또는 R' 및 R''는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0140] R_b, R_c, 및 R_d 중 적어도 2개는 각각 H일 수 있다. 각각의 R_b, R_c, 및 R_d는 H일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 독립적으로 할로 또는 C₁₋₆ 알킬일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 할로일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 F 또는 Cl일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 F일 수 있고, 각각의 R_b, R_c, 및 R_d는 H일 수 있다. 각각의 R_a 및 R_e는 Cl일 수 있고, 각각의 R_b, R_c, 및 R_d는 H일 수 있다.

[0141] R¹은 5- 또는 6-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 적어도 1개의 N을 함유하는 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 피롤릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 및 아자인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 O 또는 S를 함유하는 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 푸라닐, 티에닐, 벤조푸라닐, 및 벤조티에닐로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 적어도 1개의 N을 함유하는 6-원 헤테로아릴일 수 있다. R¹은 임의로 치환된 피리딘일 수 있다.

[0142] R²는 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 티오알킬, 또는 C₃₋₈ 시클로알킬일 수 있다. R²는 H, 할로, -CH₃, -SCH₃, 또는 시클로프로필일 수 있다. R²는 H, Cl, -CH₃, 또는 -SCH₃일 수 있다.

[0143] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)에 의해 나타내어질 수 있다:



[0144]

[0145]

여기서

[0146]

R¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0147]

R²는 H, 할로, OH, CN, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 티오알킬, 또는 C₃₋₈ 시클로알킬이고;

[0148]

각각의 R³⁻⁶은 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NRR', -C(O)NRS(O)₂R', -C(O)NRS(O)₂NR'R", -OR, -OC(O)NRR', -NRR', -NRC(O)R', -NRC(O)NR'R", -NRS(O)₂R', -NRS(O)₂NR'R", -S(O)₂R, 또는 -S(O)₂NRR'이고,

[0149]

여기서

[0150]

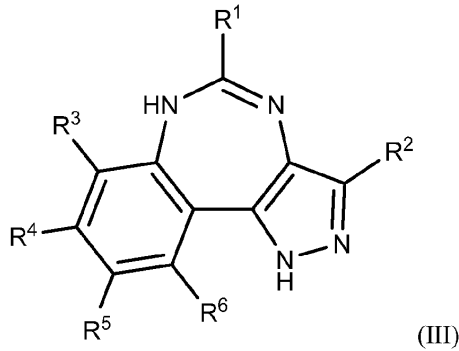
각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0151]

각각의 R³⁻⁶은 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'일 수 있다. R³⁻⁶ 중 적어도 3개는 H일 수 있다. 각각의 R³, R⁴, 및 R⁶은 H일 수 있다. R³⁻⁶ 모두는 H일 수 있다. 각각의 R³ 및 R⁶은 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 할로, OH, CN, CF₃, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'일 수 있다. 각각의 R³, R⁴, 및 R⁶은 H일 수 있고, R⁵는 할로, OH, CN, CF₃, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'일 수 있다. 각각의 R³⁻⁶은 독립적으로 H, 할로, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'일 수 있다. 각각의 R³ 및 R⁶은 H일 수 있고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 할로, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'일 수 있다. 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'일 수 있고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다. 각각의 R³, R⁴, 및 R⁶은 H일 수 있고, R⁵는 할로, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클

로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'일 수 있다. R⁵는 F, Cl, CF₃, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'일 수 있고, 여기서 각각의 R 및 R'는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 또는 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R 및 R'는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

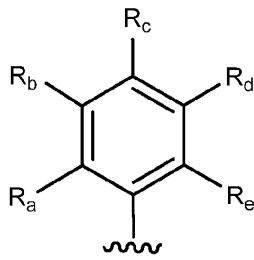
[0152] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)에 의해 나타내어질 수 있다:



[0153]

[0154] 여기서

[0155] R¹은 하기를 나타내고:



[0156]

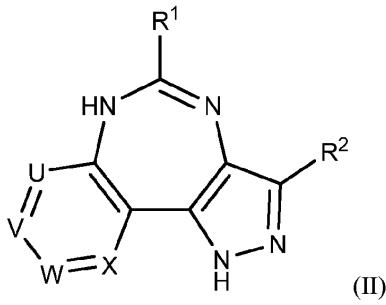
[0157] 여기서

[0158] 각각의 R_a, R_b, R_c, R_d, 및 R_e는 H, Br, F, 또는 Cl이고;

[0159] R²는 H, Cl, -CH₃, 또는 -SCH₃이고;

[0160] 각각의 R³ 및 R⁶은 H이고, 각각의 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 할로, OH, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NO₂, C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR, -C(O)NRR', -OR, -OC(O)NRR', -NRR', 또는 -NRC(O)R'이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착되어 있는 원자들과 함께 5 내지 10개의 구성원을 갖는 고리를 형성하고, 여기서 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

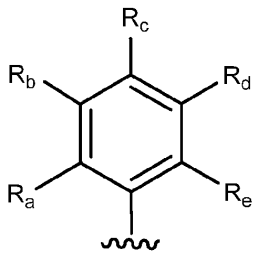
[0161] 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)에 의해 나타내어질 수 있다:



[0162]

[0163] 여기서

[0164] R¹은 하기를 나타내고:



[0165]

[0166] 여기서

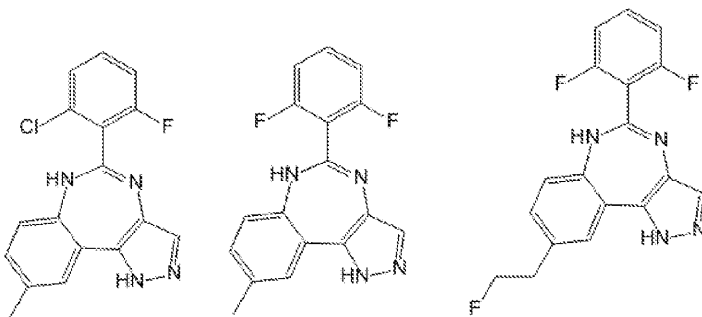
[0167] 각각의 R_a, R_b, R_c, R_d, 및 R_e는 H, Br, F, 또는 Cl이고;

[0168] R²는 H, Cl, -CH₃, 또는 -SCH₃이고;

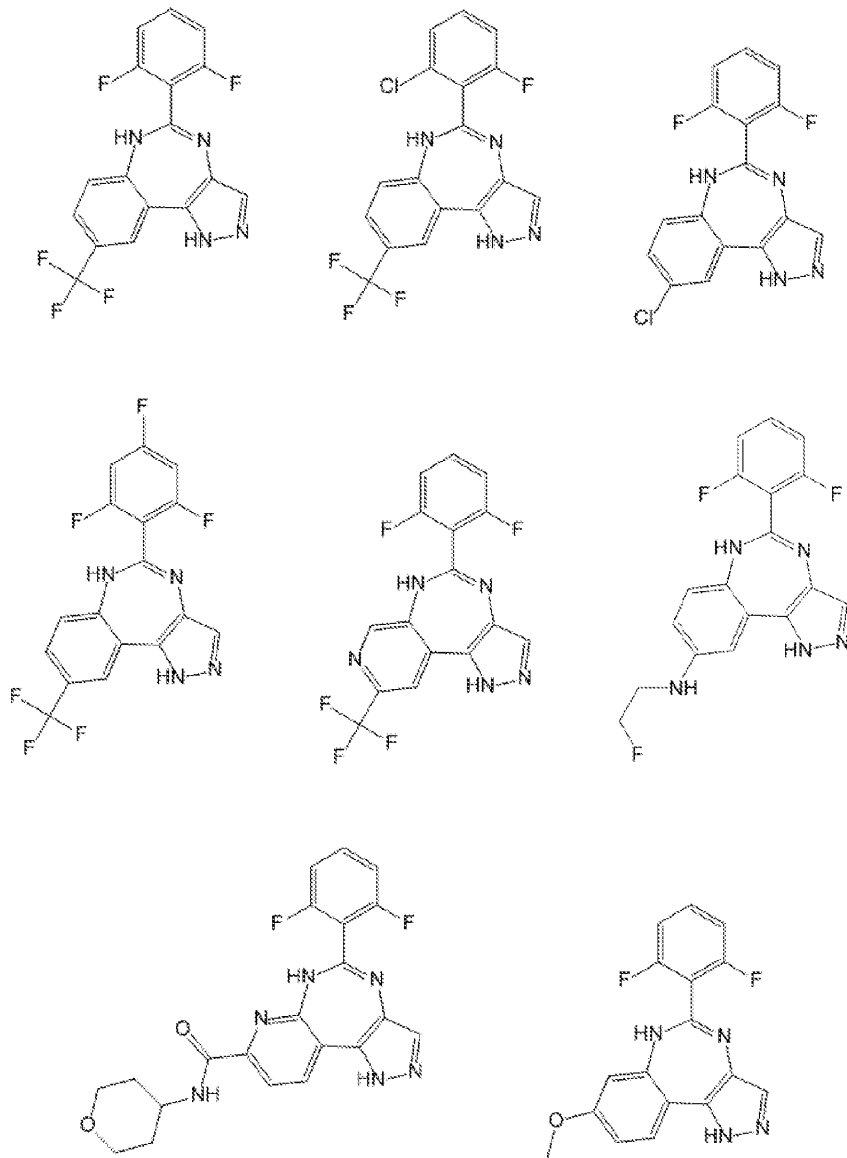
[0169] U는 N이고, V는 CR⁴이고, W는 CR⁵이고, X는 CR⁶이고, 각각의 R⁴ 및 R⁶은 H이고, R⁵는 F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알케닐, -OR, -C(O)OR, 또는 -C(O)NRR'이고, 여기서 각각의 R, R' 및 R"는 독립적으로 H, 할로, OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₈ 시클로알킬, C₂₋₈ 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R 및 R', 또는 R' 및 R"는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 C₂₋₈ 헤테로시클로알킬을 형성한다.

[0170] A는 적어도 1개의 N을 함유하는 5-원 헤테로아릴일 수 있다. A는 피라졸릴, 인다졸릴, 및 아자인다졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 헤테로아릴일 수 있다.

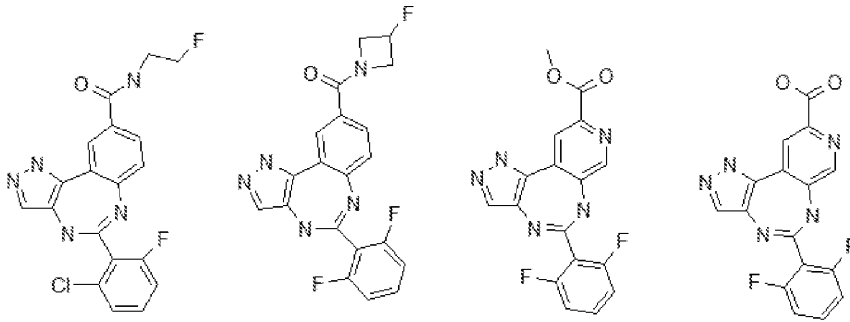
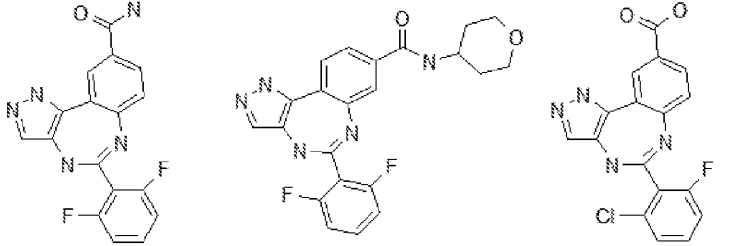
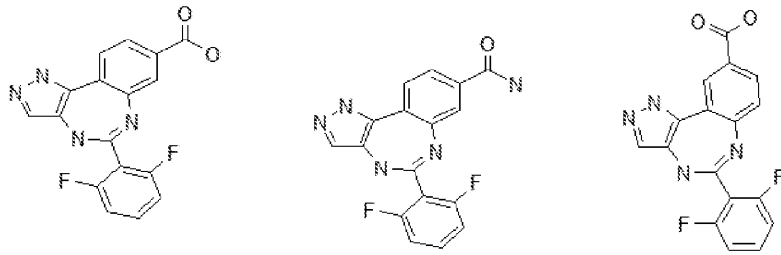
[0171] 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조 중 하나에 의해 나타내어질 수 있다:



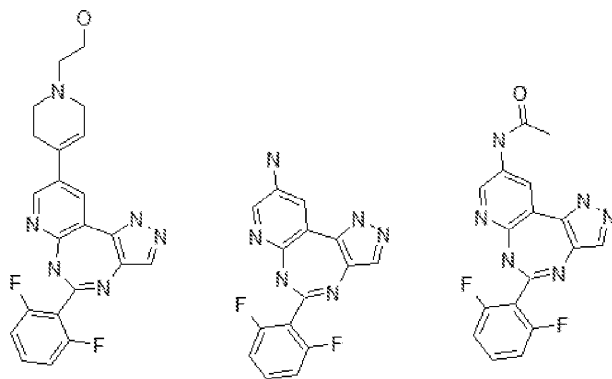
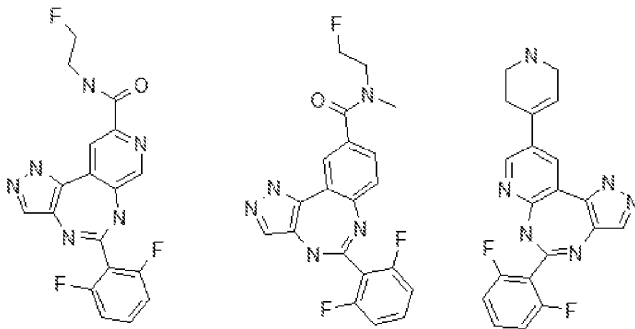
[0172]



[0173]



[0174]



[0175]

[0176]

제약 조성물

[0177]

본 발명은 상기 기재된 1종 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 에스테르, 전구약물, 수화물, 용매화물

또는 염을, 임의로 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 추가로 본원에 언급된 1종 이상의 질환의 치료를 위한 의학의 제조를 위한 이러한 화합물을 제공한다.

- [0178] 제약 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물을 치료 유효량으로 함유할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 치료 유효량은 질환의 증상을 예방, 완화 또는 개선하거나, 또는 치료될 대상체의 생존을 연장하는데 효과적인 화합물의 양을 의미한다. 치료 유효량의 결정은 관련 기술분야의 기술 내에 있다.
- [0179] 본 발명에 따른 화합물의 치료 유효량 또는 투여량은 넓은 한계 내에서 다양할 수 있으며, 관련 기술분야에 공지된 방식으로 결정될 수 있다. 이러한 투여량은 투여되는 구체적 화합물, 투여 경로, 치료될 상태, 뿐만 아니라 치료될 환자를 포함한 각각의 특정한 경우에 개별 요건에 따라 조정될 수 있다.
- [0180] 본 발명의 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물의 전달을 위한 비히클을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 입자, 예컨대 나노입자, 마이크로입자, 리포솜, 미셀 및 바이러스 입자를 함유할 수 있다.
- [0181] 본 발명의 충분히 염기성인 화합물의 약리학상 허용되는 염의 예는 생리학상 허용되는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산 및 인산의 염; 또는 유기 산, 예컨대 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 락트산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산 및 살리실산의 염이다. 추가로, 본 발명의 충분히 산성인 화합물은 알칼리 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘 또는 마그네슘 염; 암모늄 염; 또는 유기 염기 염, 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 콜린 히드록시드, 메글루민, 피페리딘, 모르폴린, 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 리신 또는 아르기닌 염을 형성할 수 있으며; 이들 모두는 또한 본 발명의 염의 추가의 예이다. 본 발명의 화합물은 용매화, 특히 수화될 수 있다. 수화(hydratization)/수화(hydration)는 제조 과정 동안 또는 본 발명의 초기 물 무함유 화합물의 흡습성 성질의 결과로서 발생할 수 있다. 용매화물 및/또는 수화물은 예를 들어 고체 또는 액체 형태로 존재할 수 있다.
- [0182] 본 발명의 특정 화합물은 하기 설명에서 단지 1종만이 구체적으로 언급되거나 도시될 수 있는 호변이성질체 형태, 상이한 기하 이성질체 (이는 통상적으로 시스/트랜스 이성질체로서 또는 보다 일반적으로 (E) 및 (Z) 이성질체로서 나타냄) 또는 1개 이상의 키랄 탄소 원자의 결과로서 상이한 광학 이성질체 (이는 통상적으로 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) 또는 R/S 시스템 하에 명명됨)를 가질 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 모든 이들 호변이성질체 형태, 기하 또는 광학 이성질체 (뿐만 아니라 라세미체 및 부분입체이성질체) 및 다형체 형태가 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물은 비대칭 C-원자를 함유할 수 있기 때문에, 이들은 비키랄 화합물, 부분입체이성질체의 혼합물, 거울상이성질체의 혼합물로서 또는 광학적으로 순수한 화합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 순수한 거울상이성질체 및 모든 순수한 부분입체이성질체 둘 다, 및 또한 임의의 혼합비의 그의 혼합물을 포함한다.
- [0183] 본 발명의 추가 실시양태에 따르면, 본 발명의 화합물의 1개 이상의 수소 원자는 중수소에 의해 대체될 수 있다. 중수소 변형은 그의 고유 약리학에서의 변화가 거의 없이 또는 전혀 없이 약물의 대사 특성을 개선시킨다. 특정 분자 위치에서의 중수소 치환은 대사 안정성을 개선시키고/거나, 독성 대사물의 형성을 감소시키고/거나, 목적하는 활성 대사물의 형성을 증가시킨다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 부분 및 완전 중수소화 화합물을 포괄한다. 용어 수소는 또한 중수소를 포괄한다.
- [0184] 본 발명에 따른 화합물, 그의 약리학상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물 각각의 치료 용도, 뿐만 아니라 제제 및 제약 조성물이 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 본 발명에 따른 제약 조성물은 활성 성분으로서 본 발명의 적어도 1종의 화합물, 및 임의로 담체 물질 및/또는 아주반트를 포함할 수 있다.
- [0185] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 및 생리학적 조건 하에 절단될 적어도 하나의 약리학상 허용되는 보호기, 예컨대 본원에 정의된 바와 같은 알콕시-, 아릴알킬옥시-, 아실-, 아실옥시메틸 기 (예를 들어 피발로일옥시메틸), 2-알킬-, 2-아릴- 또는 2-아릴알킬 옥시카르보닐-2-알킬리덴 에틸 기 또는 아실옥시 기, 예를 들어 에톡시, 벤질옥시, 아세틸 또는 아세틸옥시로 구성되거나, 또는 특히 본 발명의 화합물에 대해 히드록시 기 (-OH): 술페이트, 포스페이트 (-OPO₃ 또는 -OCH₂OPO₃) 또는 아미노산의 에스테르를 보유하는 전구약물에 관한 것이다. 예를 들어, 조성물은 본 발명의 화합물의 히드록시 기의 전구약물을 함유할 수 있다.
- [0186] 본원에 사용된 용어 제약상 허용되는 에스테르는 특히 생체내에서 가수분해되며 인체 내에서 용이하게 분해되어 모 화합물 또는 그의 염을 남기는 것들을 포함하는 에스테르를 지칭한다. 적합한 에스테르 기는, 예를 들어 제약상 허용되는 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 시클로알칸산 및 알칸디오산으로부터 유래된 것들을 포함하며, 여기서 각각의 알킬 또는 알케닐 모이어티는 유리하게는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정 에스

테르의 예는, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트 및 에틸숙시네이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0187] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 전구약물, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 아마이드, 다형체, 호변이성질체, 입체이성질체, 대사물, N-옥시드, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 에테르, 생리학상 기능적 유도체, 회전장애이성질체, 또는 생체내-가수분해성 전구체, 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물, 화학적으로 보호된 형태, 친화성 시약, 착물, 킬레이트 및 입체이성질체에 관한 것이다.

[0188] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물, 그의 용매화물, 염 또는 제제를 함유하는 치료상 유용한 작용제가 또한 본 발명의 범주에 포함된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 임의의 다른 치료제와 조합하여, 관련 기술분야에 공지되고 허용되는 방식을 사용함으로써 투여될 것이다.

[0189] 경구 투여를 위해 이러한 치료상 유용한 작용제는 하기 경로: 경구로, 예를 들어 정제, 당의정, 코팅된 정제, 환제, 반고체, 연질 또는 경질 캡슐, 예를 들어 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 수성 또는 유성 용액, 에멀전, 현탁액 또는 시럽으로서, 비경구로, 예컨대 정맥내, 근육내 및 피하 주사로, 예를 들어 주사액 또는 현탁액으로서, 직장외로 좌제로서, 흡입 또는 취입에 의해, 예를 들어 분말 제제로서, 미세결정으로서 또는 스프레이 (예를 들어 액체 에어로졸)로서, 경피로, 예를 들어 경피 전달 시스템 (TDS), 예컨대 활성 성분을 함유하는 플라스틱을 통해 또는 비강내로 중 하나에 의해 투여될 수 있다. 이러한 정제, 환제, 반고체, 코팅된 정제, 당의정 및 경질, 예를 들어 젤라틴, 캡슐의 제조를 위해, 치료상 유용한 생성물은 제약상 불활성, 무기 또는 유기 부형제, 예를 들어 락토스, 수크로스, 글루코스, 젤라틴, 맥아, 실리카 겔, 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염, 건조 탈지유 등과 혼합될 수 있다. 연질 캡슐의 제조를 위해, 예를 들어 식물성, 석유, 동물성 또는 합성 오일, 왁스, 지방, 폴리올과 같은 부형제를 사용할 수 있다. 액체 용액, 에멀전 또는 현탁액 또는 시럽의 제조를 위해, 부형제로서 예를 들어 물, 알콜, 수성 염수, 수성 텍스트로스, 폴리올, 글리세린, 지질, 인지질, 시클로텍스트린, 식물, 석유, 동물 또는 합성 오일을 사용할 수 있다. 포스페이트 완충 염수 (pH= 7 내지 8, 예를 들어 7.4) 중 지질, 예컨대 인지질 (예를 들어, 천연 기원 및/또는 300 내지 350 nm의 입자 크기를 가짐)이 특히 유용하다. 좌제의 경우, 예를 들어 식물, 석유, 동물 또는 합성 오일, 왁스, 지방 및 폴리올과 같은 부형제를 사용할 수 있다. 에어로졸 제제의 경우, 이러한 목적에 적합한 압축 기체, 예를 들어 산소, 질소 및 이산화탄소를 사용할 수 있다. 제약상 유용한 작용제는 또한 보존, 안정화를 위한 첨가제, 예를 들어 UV 안정화제, 유화제, 감미제, 방향화제, 삼투압을 변화시키는 염, 완충제, 코팅 첨가제 및 항산화제를 함유할 수 있다.

[0190] 일반적으로, 체중이 대략 80 kg인 성인에게 경구 또는 비경구 투여하는 경우, 약 10 mg 내지 약 10,000 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 1,000 mg의 1일 투여량이 적절해야 하지만, 지시되는 경우 상한을 초과할 수 있다. 1일 투여량은 단일 용량으로서 또는 분할 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 비경구 투여의 경우에, 이는 연속 주입 또는 피하 주사로서 제공될 수 있다.

[0191] **화합물의 제조 방법**

[0192] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물, 예컨대 상기 기재된 것을 제조하는 방법을 제공한다. 화학식 (I)의 특정 화합물을 제조하기 위한 합성 반응식은 하기 실시예에 제공된다.

[0193] **질환, 장애 및 상태의 치료 방법**

[0194] 본 발명의 화합물 및 조성물은 질환, 장애 또는 상태를 진단, 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 질환, 장애 또는 상태를 진단 또는 치료하기 위해 본 발명의 화합물 또는 조성물을 사용하는 방법을 추가로 제공한다.

[0195] 본 발명의 조성물 및 방법을 사용하여 진단 및/또는 치료될 수 있는 질환, 장애 및 상태는 1종 이상의 키나제의 이상 활성화, 예를 들어 증가된 활성화 또는 감소된 활성화와 연관된 것들을 포함한다. 키나제는 세린-트레오닌 키나제 또는 티로신 키나제, 예를 들어 수용체 티로신 키나제 또는 비-수용체 티로신 키나제일 수 있다. 예를 들어 및 비제한적으로, 키나제는 류신-풍부 반복 키나제 2 (LRRK2), NUAK 패밀리의 SNF1-유사 키나제 1 (NUAK1, 또한 AMPK-관련 단백질 키나제 5 또는 ARK5로서 공지됨), 또는 비-수용체 티로신-단백질 키나제 TYK2 (TYK2) (상기 언급된 키나제 중 임의의 것의 돌연변이체 포함)일 수 있다.

[0196] 질환, 장애 또는 상태는 이상 LRRK2 활성화와 연관된 것, 예컨대 알츠하이머병, 크론병, 염증성 장 질환, 염증성 질환, 나병, 신경변성 질환, 비-피부암, 또는 파킨슨병, 예컨대 가족성 파킨슨병, 산발성 파킨슨병, 후기-발병

파킨슨병 (PD) 및 제8형 파킨슨병일 수 있다.

- [0197] 질환, 장애 또는 상태는 이상 NUA1K1 활성화와 연관된 것, 예컨대 암, 예를 들어 결장직장암, 위암, 자궁내막암 또는 다발성 골수종, 당뇨병, 섬유증, 신경변성 질환 또는 옴포셀일 수 있다.
- [0198] 질환, 장애 또는 상태는 이상 TYK2 활성화와 연관된 것, 예컨대 자가면역 장애, 크론병, 고이뮤노글로불린 E 증후군, 염증성 장 질환, 다발성 경화증 (MS), 다발성 경화증 (MS), 건선, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 제1형 당뇨병 (T1D) 또는 제2형 당뇨병일 수 있다.
- [0199] 질환, 장애 또는 상태는 호흡기도/폐쇄성 기도 질환 또는 장애, 예컨대 비루, 기관 수축, 기도 수축, 급성-, 알레르기성, 위축성 비염 또는 만성 비염 (예컨대 건락성 비염, 비대성 비염, 화농성 비염, 건성 비염), 약물성 비염, 막성 비염 (예컨대 크루프성, 섬유화성 및 가막성 비염), 극성 비염, 통년성 알레르기성 비염, 계절성 비염 (예컨대 신경성 비염 (고초열) 및 혈관운동성 비염), 화분증, 천식 (예컨대 기관지, 아토피성, 알레르기성, 내인성, 외인성, 운동-유발, 한랭 공기-유발, 직업성, 박테리아 감염-유발, 및 먼지 천식, 특히 만성 또는 난치성 천식 (예를 들어 후기 천식 및 기도 과민반응)), 기관지염 (예컨대 만성, 급성, 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 결핵성 및 호산구성 기관지염), 심기관지염, 진폐증, 간질성 섬유증을 유발하는 폐의 만성 염증성 질환, 예컨대 간질성 폐 질환 (ILD) (예를 들어, 특발성 폐 섬유증, 또는 류마티스 관절염 또는 다른 자가면역 상태와 연관된 ILD), 급성 폐 손상 (ALI), 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 만성 폐쇄성 폐, 기도 또는 폐 질환 (CORD, COAD, COLD 또는 COPD, 예컨대 비가역적 COPD), 만성 부비동염, 결막염 (예를 들어 알레르기성 결막염), 낭성 섬유증, 외인성 알레르기성 폐포염 (예컨대 농부 폐 및 관련 질환), 유섬유종 폐, 과민성 폐 질환, 과민성 폐장염, 특발성 간질성 폐렴, 비강 울혈, 비강 폴립증, 중이염 및 기침 (염증과 연관된 또는 의인성 유발된 만성 기침), 흉막염, 폐 울혈, 기종, 기관지확장증, 사르코이드증, 폐 섬유증, 예컨대 잠재성 섬유화 폐포염, 항-신생물 요법 및 만성 감염을 합병증으로 하는 섬유증, 예컨대 결핵 및 아스페르길루스증 및 다른 진균 감염, 폐 혈관계의 혈관염성 및 혈전성 장애, 및 폐고혈압, 급성 바이러스 감염, 예컨대 감기, 및 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS 포함) 및 아데노바이러스로 인한 감염, 알레르기성 기관지폐 진균증, 기종, 미만성 범세기관지염, 전신 아나필락시스 또는 과민성 반응, 약물 알레르기 (예를 들어, 페니실린, 세팔로스포린에 대한 것), 곤충 자상 알레르기, 및 장으로부터 멀리 영향을 미칠 수 있는 식품 관련 알레르기 (예컨대 편두통, 비염 및 습진), 아나필락시스성 쇼크 또는 혈관 연축일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0200] 질환, 장애 또는 상태는 골 및 관절 관련 질환 또는 장애, 예컨대 골다공증, 관절염 (예컨대 류마티스성, 감염성, 자가면역, 만성, 악성 관절염), 혈청음성 척추관절병증 (예컨대 강직성 척추염, 류마티스 척추염, 건선성 관절염, 부착부병증, 베체트병, 마리-스트럼펠 관절염, 염증성 장 질환의 관절염, 및 라이터병), 전신 경화증, 골관절염, 골관절증, 원발성 및 속발성 둘 다에 대해 예를 들어 선천성 고관절 이형성증, 경추 및 요추 척추염, 및 요통 및 경부통, 스틸병, 반응성 관절염 및 미분화 척추관절병증, 패혈성 관절염 및 다른 감염-관련 관절병증 및 골 장애, 예컨대 결핵, 예컨대 포트병 및 폰셋 증후군, 급성 및 만성 결정-유발 활막염, 예컨대 요산염 통풍, 칼슘 피로인산염 침착 질환, 및 칼슘 아파타이트 관련 힘줄, 활액낭 및 활막 염증, 원발성 및 속발성 쇼그렌 증후군, 전신 경화증 및 제한성 경피증, 혼합 결합 조직 질환, 및 미분화 결합 조직 질환, 염증성 근병증, 예컨대 류마티스성 다발근육통, 소아 관절염, 예컨대 임의의 관절 분포의 특발성 염증성 관절염 및 연관 증후군, 다른 관절 질환 (예컨대 주간관 변성 또는 측두하악 관절 변성), 류마티스성 열 및 그의 전신 합병증, 혈관염, 예컨대 거대 세포 동맥염, 다카야스 동맥염, 결절성 다발동맥염, 현미경적 다발동맥염, 및 바이러스 감염과 연관된 혈관염, 과민 반응, 한랭글로불린, 파라단백질, 요통, 가족성 지중해열, 머클-웰스 증후군, 및 가족성 히베니안열, 키쿠치병, 약물-유발 관절통, 건염, 다발연골염, 및 근병증, 골다공증, 골연화증, 예컨대 골다공증, 골감소증, 불완전 골형성, 골화석증, 골섬유증, 골괴사, 골의 파제트병, 저인산혈증, 펠티 증후군, 스틸병, 인공 관절 이식물의 처짐, 근육 또는 관절의 염좌 또는 좌상, 건염, 근막염, 상완견갑 관절주위염, 경견완완 증후군, 또는 건활막염이거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0201] 질환, 장애 또는 상태는 피부 또는 눈 관련 질환 또는 장애, 예컨대 녹내장, 고안압증, 백내장, 망막 박리, 건선 (예컨대 심상성 건선, 농포성 건선, 관절염성 건선, 건선성 홍피증), 수장족저 농포증, 건피증, 습진성 질환 (예컨대 아토피성 피부염, 자외 방사선 피부염, 접촉성 피부염, 및 지루성 피부염), 식물피부염, 광피부염, 피부 호산구증가증, 만성 피부 궤양, 피부 홍반성 루푸스, 접촉성 과민성/알레르기성 접촉성 피부염 (예컨대 덩굴 옷나무, 옷나무, 또는 오크나무에 대한 감수성), 및 호산구성 모낭염 (오푸지병), 소양증, 약물 발진, 두드러기 (급성 또는 만성, 알레르기성 또는 비-알레르기성), 여드름, 홍반, 포진성 피부염, 경피증, 백반증, 편평 태선, 경화성 위축성 태선, 괴저성 농피증, 피부 사르코이드, 천포창, 안구 천포창, 유천포창, 수포성 표피박리증, 혈관부종, 혈관염, 독성 홍반, 피부 호산구증가증, 원형 탈모증, 남성-패턴 탈모증, 스위트 증후군, 스티븐스-존

은 증후군, 웨버-크리스찬 증후군, 다형성 홍반, 연조직염, 감염성 및 비-감염성 둘 다, 지방층염, 피부 림프종, 비-흑색종 피부암 및 다른 이형성 병변, 안검염, 홍채염, 전방 및 후방 포도막염, 맥락막염, 자가면역, 망막에 영향을 미치는 퇴행성 또는 염증성 장애, 교감신경성 안염을 포함한 안염, 사르코이드증, 바이러스, 진균 및 박테리아를 포함한 건조증 감염, 알레르기성 결막염, 증가된 섬유증, 케로이드, 케로플라스티, 수술 후 반흔, 수포성 표피박리증, 안구 건조, 안구 염증, 알레르기성 결막염, 춘계 결막염, 춘계 각결막염, 및 거대 유두상 결막염, 안구 혈관신생, 각막 손상 및 반흔, 모든 형태의 황반 변성, 황반 부종, 황반 이영양증, 비정상적 상처 치유, 공막염, 상공막염, 경피증, 말초 궤양성 각막염, 진균성 각막염, 포진성 각막염, 침습성 아스페르길루스증; 원추 각막, 상피 이상경직증, 또는 중증 안내 염증일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0202] 질환, 장애 또는 상태는 위장관 및 복부 관련 질환 또는 장애, 예컨대 복강(celiac)/복강(coeliac) 질환 (예를 들어 복강 스프루), 담낭염, 장염 (예컨대 감염성, 허혈성, 방사선, 약물-유발, 및 호산구성 위장염), 호산구성 식도염, 호산구성 위장 염증, 알레르겐 유발 설사, 혈청음성 관절병증과 연관된 장병증, 위염, 자가면역 위축성 위염, 허혈성 장 질환, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 결장염), 결장염, 무렌 궤양, 과민성 장 증후군, 괴사성 소장결장염, 장 허혈, 설염, 치은염, 치주염, 식도염, 예컨대 반사, 직장염, 섬유증 및 간 경변증, 췌장염, 급성 및 만성 둘 다, 췌장 섬유증, 췌장 경화증, 췌장결석증, 간 경변증, 간염 (올혈성, 자가면역, 급성, 전격성, 만성, 약물-유발, 알콜성, 루푸스양, 지방간염 및 만성 바이러스성), 지방간, 원발성 담즙성 간경변증, 간 포르피린증, 및 위장 관련 알레르기성 장애, 경직성 결장, 게실염, 위장 출혈, 베체트병; 부분 간 절제, 급성 간 괴사 (예를 들어 독소, 바이러스성 간염, 쇼크 또는 무산소증에 의해 유발된 괴사), 또는 용혈성 요독성 증후군이거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0203] 질환, 장애 또는 상태는 혈액 질환 또는 장애, 예컨대 빈혈, 응고, 골수증식성 장애, 출혈성 장애, 백혈구감소증, 호산구성 장애, 백혈병 (예를 들어 골수, 림프종, 형질 세포 이혼화증, 비장 장애, 밴드병, 혈우병, 자반증 (예컨대 특발성 혈소판감소성 자반증), 또는 비스코트-알드리치 증후군일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0204] 질환, 장애 또는 상태는 대사 질환 또는 장애, 예컨대 비만, 아밀로이드증, 아미노 및 산 대사의 장애, 예컨대 분지쇄 질환, 고아미노산혈증, 고아미노산뇨증, 우레아 대사의 장애, 고암모니아혈증, 뮤코폴리사카라이드증, 예를 들어 마로토-라미 증후군, 축적 질환, 예컨대 글리코겐 축적 질환 및 지질 축적 질환, 글리코겐증 I 질환, 예컨대 코리병, 흡수장애 질환, 예컨대 장 탄수화물 흡수장애, 올리고사카라이드 결핍, 예컨대 말타제-, 락타제-, 수크라제-기능부전, 프룩토스 대사의 장애, 갈락토스 대사의 장애, 갈락토스혈증, 탄수화물 이용의 장애, 예컨대 당뇨병, 저혈당증, 피루베이트 대사의 장애, 저지혈증, 저지단백혈증, 고지혈증, 고지단백혈증, 카르니틴 또는 카르니틴 아실트랜스퍼라제 결핍, 포르피린 대사의 장애, 포르피린, 퓨린 대사의 장애, 리소솜 질환, 신경 및 신경계의 대사 질환, 예컨대 강글리오시드증, 스펅고지질증, 술파티드증, 류코이영양증 또는 레쉬 니한 증후군일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0205] 질환, 장애 또는 상태는 소뇌 기능장애 또는 뇌 대사의 장애, 예컨대 치매, 알츠하이머병, 헌팅톤 무도병, 파킨슨병, 픽병, 독성 뇌병증, 탈수초성 신경병증 예컨대 염증성 신경병증, 길랑-바레 증후군; 메니에르병 및 신경근병증, 일부 호르몬-분비 내분비선의 기능항진 또는 기능저하로부터 유래하는 임의의 장애와 같은 호르몬 결합과 연관된 원발성 및 속발성 대사 장애 및 그의 임의의 조합이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 시플 증후군, 뇌하수체 기능장애, 및 다른 내분비선, 예컨대 갑상선, 부신, 난소 및 고환에 대한 그의 효과, 선단비대증, 갑상선기능항진증 및 갑상선기능저하증, 정상갑상선 갑상선증, 정상갑상선 기능성 질병 증후군, 갑상선염 및 갑상선암, 부신 스테로이드 호르몬의 과다생산 또는 과소생산, 부신생식기 증후군, 쿠싱 증후군, 부신 피질의 애디슨병, 애디슨 악성 빈혈, 원발성 및 속발성 알도스테론증, 요붕증, 당뇨병, 카르시노이드 증후군, 부갑상선 기능장애에 의해 유발된 장애, 췌장섬 세포 기능장애, 당뇨병, 에스트로겐 결핍과 같은 여성의 내분비계의 장애, 저항성 난소 증후군; 근육 약화, 근긴장증. 뤼시엔느 및 다른 근육 이영양증, 스타이네르트의 근긴장성 이영양증, 근육에서의 이화 대사의 장애와 같은 미토콘드리아 근병증, 탄수화물 및 지질 축적 근병증, 글리코겐증, 미오글로빈뇨, 악성 고체온, 류마티스성 다발근육통, 피부근염, 다발성 근염, 원발성 심근 질환, 심근병증; 외배엽 장애, 신경섬유종증, 경피증 및 다발성 테리티스, 루이스-바야 증후군, 폰 히펠-린다우병, 스티지-웨버 증후군, 결절성 경화증, 아밀로이드증, 포르피린증; 남성 및 여성의 성 기능장애; 뇌하수체로부터의 항이노 호르몬의 부적절한 분비로 인한 혼란 상태 및 발작, 리들 증후군, 바터 증후군, 판코니 I 증후군, 또는 신장 전해질 소모.

[0206] 질환, 장애 또는 상태는 이식 거부 관련 상태, 예컨대 실질 기관 이식, 예를 들어 신장, 심장, 간, 폐 및 각막의 이식 후의 급성 및 만성 동종이식편 거부, 만성 이식편 대 숙주 질환, 피부 이식편 거부 및 골수 이식 거부

또는 면역억제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0207] 질환, 장애 또는 상태는 비노생식기 관련 상태, 예컨대 신염 (간질성, 급성 간질성 (알레르기성) 및 사구체신염), 신증후군, 방광염, 예컨대 급성 및 만성 (간질성) 방광염 및 휴너 케양, 급성 및 만성 요도염, 전립선염, 부고환염, 난소염, 난관염, 외음부 질염, 외음질 칸디다증, 페이로니병 및 발기 기능장애, 신질환, 신섬유증, 신우신염, 속발성 수축성 신장, 스테로이드 의존성 및 스테로이드-저항성 신증 또는 궤양성 증후군일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0208] 질환, 장애 또는 상태는 CNS 관련 질환 또는 장애, 예컨대 신경변성 질환, 알츠하이머병 및 CJD 및 nvCJD를 포함한 다른 연관 장애, 아밀로이드증, 및 다른 탈수초성 증후군, 뇌 아테롬성동맥경화증 및 혈관염, 측두동맥염, 중증 근무력증, 급성 및 만성 통증 (중추 또는 말초 기원의 여부와 관계 없이, 급성, 간헐성 또는 지속성), 예컨대 수술후, 내장통, 두통, 편두통, 신경통 (예컨대 삼차신경통 포함), 비정형 안면 통증, 관절 및 골통증, 압 및 종양 침습으로부터 발생하는 통증, 신경병증성 통증 증후군, 예컨대 당뇨병성, 포진후 및 HIV-연관 신경병증, 신경사르코이드증, 뇌 손상, 뇌혈관 질환 및 그의 결과, 파킨슨병, 피질기저 변성, 운동 뉴런 질환, 치매, 예컨대 ALS (근위축성-측삭 경화증), 다발성 경화증, 외상성 뇌 손상, 졸중, 졸중후, 외상후 뇌 손상 및 소혈관 뇌혈관 질환, 치매, 혈관성 치매, 루이 소체 치매, 1 내지 염색체 17과 연관된 전두측두엽 치매 및 파킨슨증, 전두측두엽 치매, 예컨대 픽병, 진행성 핵상 마비, 피질기저 변성, 헌팅톤병, 시상 변성, HIV 치매, 치매 동반 정신분열증, 및 코르사코프 정신병일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있으며, 상기 정의의 의미 내에서 또한 CNS 장애는 악성, 감염성 또는 자가면역 과정의 중추 및 말초 신경계 합병증, 통각, 뇌경색, 발작, 뇌 허혈, 두부 손상, 척수 손상, 골수병증성 근육 위축, 샤이-드래거 증후군, 라이 증후군, 진행성 다초점성 백질뇌병증, 정상압 수두증, 경화성 범뇌염, 전두엽 유형 치매, 급성 전방 회색질척수염 (회색질척수염), 회색질척수염 신경증, 바이러스성 뇌염, 알레르기성 뇌척수염, 간질성 뇌병증, 크로이츠펠트-야콥병, 쿠루병, 소 해면상 뇌병증 (광우병), 스크래피, 간질, 뇌 아밀로이드 혈관병증, 우울증, 조증, 조울증 정신병, 유전성 소뇌 운동실조, 말초 신경병증, 나수-하콜라 증후군 또는 마차도-요셉병인 것으로 간주된다.

[0209] 질환, 장애 또는 상태는 염증성 또는 면역 질환 또는 장애, 예컨대 일반적인 염증 (안구, 비강, 폐 및 위장관의 염증), 비만세포증/비만 세포 장애 (피부, 진신, 비만 세포 활성화 증후군 및 소아 비만 세포 질환), 유방염 (유선), 질염, 혈관염 (예를 들어, 괴사성, 피부 및 과민성 혈관염), 베게너 육아종증, 근염 (예컨대 다발근염, 피부근염), 호흡기 관련 질환, 예컨대 호흡기구성 백혈병 및 호흡기구성 백혈구증가증, 및 호산구 관련 질환, 예컨대 처그-스트라우스 증후군, 호산구성 육아종, 홍반성 루푸스 (예컨대 진신 홍반성 루푸스, 아급성 피부 홍반성 루푸스 및 원판상 홍반성 루푸스), 만성 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 제I형 당뇨병, 당뇨병으로부터 유발되는 합병증, 다른 면역 장애, 호산구증가증 근막염, 과다 IgE 증후군, 에디슨병, 항인지질 증후군, 면역결핍 질환, 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 나병, 세자리 증후군, 부신생물성 증후군 및 다른 자가면역 장애, 발열, 근염, 다발성 근염, 율환낭염, 에반스 증후군, 류코트리엔 B4-매개 질환, 특발성 부갑상선기능저하증, 신증후군 루푸스 또는 면역억제로부터 선택된 신경 질환일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0210] 질환, 장애 또는 상태는 심혈관 질환 또는 장애, 예컨대 울혈성 심부전, 심근경색, 심장의 허혈성 질환, 모든 종류의 심방성 및 심실성 부정맥, 고혈압, 뇌 외상, 폐쇄성 혈관 질환, 졸중, 뇌혈관 장애, 아테롬성동맥경화증, 재협착, 관상 및 말초 순환 영향, 심막염, 심근염, 염증성 및 자가면역 심근병증, 예컨대 심근 사르코이드, 심내막염, 판막염, 및 대동맥염, 예컨대 감염성 (예를 들어 매독성), 고혈압성 혈관 질환, 말초 혈관 질환, 및 아테롬성동맥경화증, 혈관염, 근위 및 말초 정맥의 장애, 예컨대 정맥염 및 혈전증, 예컨대 심부 정맥 혈전증 및 정맥류의 정맥의 합병증, 대동맥류, 결절성 동맥주위염, 심장 섬유증, 후-심근경색, 특발성 심근병증, 또는 혈관성형술이거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0211] 질환, 장애 또는 상태는 종양학적 질환 또는 장애, 예컨대 통상적인 암 (전립선암, 유방암, 폐암, 난소암, 췌장암, 장암 및 결장암, 복부암, 위암 (및 임의의 다른 소화기계 암), 간암, 췌장암, 복막암, 내분비선암 (부신암, 부갑상선암, 뇌하수체암, 고환암, 난소암, 흉선암, 갑상선암), 안암, 두부암, 경부암, 신경계암 (중추 및 말초암), 림프계암, 혈액암, 골반암, 피부암, 골암, 연부 조직암, 비장암, 흉부암, 비노생식기암 및 뇌 종양), 유방암, 비노생식기암, 폐암, 위장암, 표피양암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 신경모세포종, 골수 (백혈병 포함) 및 림프증식계에 영향을 미치는 악성종양, 예컨대 호지킨 및 비-호지킨 림프종, B-세포 림프종, 여포성 림프종, 전이성 질환 및 종양 재발, 및 부신생물성 증후군, 뿐만 아니라 고감마글로불린혈증, 림프증식성 질환, 장애 및/또는 상태, 파라단백혈증, 자반증 (예컨대 특발성 혈소판감소성 자반증), 발덴스트론 마크로글로불린혈증, 고셔병, 조직구증, 망막모세포종 및 임의의 다른 과다증식성 질환, 육종, 악액질, 종양 성장, 종양 침습, 전이, AIDS-관련 림프종, 악성 면역증식성 질환, 다발성 골수종 및 악성 형질 세포 신생물, 림프성 백혈병, 급성 또는

만성 골수성 백혈병, 급성 또는 만성 림프구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 명시된 세포 유형의 다른 백혈병, 상세포불명의 세포형의 백혈병, 림프성, 조혈성 및 관련 조직의 다른 상세포불명의 악성 신생물, 예를 들어 미만성 대세포 림프종, T-세포 림프종 또는 피부 T-세포 림프종)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 골수성암은 예를 들어 급성 또는 만성 골수성 백혈병 또는 각막백반을 포함한다.

[0212] 질환, 장애 또는 상태는 또 다른 질환 또는 장애, 예컨대 통증, 편두통, 수면 장애, 열, 패혈증, 특발성 혈소판 감소증 자반증, 수술후 유착, 흉조, 심장, 뇌, 말초 사지에서의 허혈성/재관류 손상, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염, 혈전증, 내독소 쇼크, 패혈성 쇼크, 열병을 포함한 열 조절, 레이노병, 괴저, 항응고 요법을 필요로 하는 질환, 울혈성 심부전, 점액 분비 장애, 폐 저혈압, 월경곤란증 및 조숙 산통, 조산과 연관된 프로스타노이드-유발 평활근 수축, 재관류 손상, 화상, 열 손상, 출혈 또는 외상성 쇼크, 월경통, 월경 경련, 월경곤란증, 치주병, 리케치아 감염성 질환, 원충성 질환, 생식 질환, 치통, 발치 후 통증, 대상 포진, 단순 포진, 복막후 섬유증, 또는 다양한 방사선 손상일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0213] 특정 실시양태에서, 질환은 염증성 질환, 자가면역 질환, 알레르기성 장애 및 안구 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 질환은 소양증, 습진, 천식, 비염, 안구 건조, 안구 염증, 알레르기성 결막염, 춘계 결막염, 춘계 각결막염, 거대 유두상 결막염, 진균성 각막염 및 포도막염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0214] 방법은 대상체에서 1종 이상의 키나제, 예컨대 상기 기재된 임의의 키나제의 활성을 조절하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 키나제를 억제하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 키나제를 활성화시키는 것, 예를 들어 그의 활성을 자극 또는 증진시키는 것을 포함할 수 있다. 방법은 단일 키나제를 조정하거나 또는 다른 것에 비해 특정 키나제를 우선적으로 조정하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 다중 키나제를 조정하거나 또는 다른 것에 비해 2종 이상의 특정 키나제를 우선적으로 조정하는 것을 포함할 수 있다.

[0215] 방법은 본 발명의 화합물을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 본 발명의 다수의 화합물을 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0216] 방법은 키나제를 함유하는 세포를 본 발명의 1종 이상의 화합물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어 비제한적으로, 세포를 화합물과 접촉시키는 것은, 예를 들어 체제, 예컨대 상기 기재된 것들 중 임의의 것에서 세포를 화합물에 노출시키는 것; 화합물을 세포 내부에 전달하는 것; 화합물을 대상체에게 제공하는 것 및 대상체의 세포가 화합물에 노출되도록 하는 것을 포함할 수 있다. 접촉은 생체내 또는 시험관내에서 수행될 수 있다. 시험관내 접촉은 대상체로부터 단리된 세포 또는 조직의 노출을 포함할 수 있다. 방법은 세포를 본 발명의 단일 화합물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 방법은 세포를 본 발명의 다중 화합물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

[0217] 방법은 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 조성물은 임의의 적합한 투여 경로에 의해 제공될 수 있다. 예를 들어 비제한적으로, 조성물은 흡입으로, 주사에 의해, 피부로, 경장으로, 동맥내로, 정맥내로, 비강내로, 예를 들어 흡입에 의해, 안내로, 경구로, 비경구로, 폐로, 직장으로, 피하로, 전신으로, 국소로, 예를 들어 피부 또는 눈에, 경피로, 또는 이식가능한 의료 장치 (예를 들어, 스텐트 또는 약물-용리 스텐트 또는 풍선 등가물)와 함께 또는 그 상에 투여될 수 있다. 방법은 대상체에서 질환, 장애 또는 상태를 진단하기 위해 본 발명의 조성물을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물의 방사성표지된 형태는 이상 키나제 활성의 해부학적 위치를 확인하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET)에서 추적자로서 사용될 수 있다. PET는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Wadsak Wolfgang, Mitterhauser Markus (2010), "Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT", European Journal of Radiology, 73 (3): 461-469. doi:10.1016/j.ejrad.2009.12.022; Bailey, D.L; D.W. Townsend; P.E. Valk; M.N. Maisey (2005), Positron Emission Tomography: Basic Sciences. Secaucus, NJ: Springer-Verlag, ISBN 1-85233-798-2; and Carlson, Neil (January 22, 2012). Physiology of Behavior. Methods and Strategies of Research, 11th edition, Pearson, p. 151, ISBN 0205239390]에 기재되어 있으며, 이들 각각의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 본 발명은 진단 및 치료 목적 둘 다를 위해 본 발명의 1종 이상의 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0218] 실시예

[0219] 실시예 1

[0220] 하기 방법을 본원에 기재된 화합물의 합성에 사용하였다.

[0221] 플래쉬 크로마토그래피: 플래쉬 크로마토그래피는 SNAP 실리카 카트리지와 용리액으로서 에틸아세테이트/시클

로hex산/메탄올 또는 디클로로메탄/메탄올 구배를 사용하여 바이오타지 이솔레라(Biotage Isolera)(R) 시스템 상에서 수행하였다.

[0222] 마이크로웨이브 조건: 마이크로웨이브 조건 하의 반응은 바이오타지 이니시에이터(Biotage initiator)(R) 마이크로웨이브 시스템에서 수행하였다.

[0223] SEMIprep 역상 크로마토그래피: 하기 기기를 SEMIprep 역상 크로마토그래피에 사용하였다: 2x 배리안 프렙스타 (Varian PrepStar) SD-1, 1x 디오넥스(Dionex) P580 펌프 1 채널(메이크업(MakeUP) I), 1x 디오넥스 AXP-MS (메이크업 II), 1x 디오넥스 MSQ, 1x 디오넥스 UVD 340V - 프렙 플로우 셀(Prep Flow Cell), 및 길슨(Gilson) 215 액체 핸들러. 선파이어(SunFire) 정제용 C18 OBD 5 μm, 19x50 mm 칼럼을 사용하였다.

[0224] 전형적인 실험에서, 칼럼 유량은 30 mL/분이었고, 용매 A는 0.3% 아세트산을 함유하는 메탄올이었고, 용매 B는 0.3% 아세트산을 함유하는 물이었다. 용매 및 용매 B의 전형적인 시간 및 상대 부피는 하기와 같았다:

시간 (min)	Solv. A	Solv. B
0.0	30.00	70.00
10.0	100.00	0.00
14.0	100.00	0.00
14.4	30.00	70.00
16.4	30.00	70.00

[0225]

[0226] 질량 분광계 검출기 (API-ES, 양성)를 UV 254 nm에서 검출에 사용하였다.

[0227] 실시예 2

[0228] 실시예에 사용된 용어 및 약어는 표 1에 제공된다.

[0229] 표 1.

Pd dppf - [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물 CAS 95464-05-4
DCM - 디클로로메탄
THF- 테트라히드로푸란
MeOH- 메탄올
셀라이트 - 규조토, 셀라이트 (R) CAS 61790-53-2
디보톨란 - 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']bi[[1,3,2]디옥사보톨라닐] CAS 73183-34-3
피나콜보란 - 4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보톨란 CAS 25015-63-8
o.n. - 밤새
r.t. - 실온
eq. - 당량
디옥산 - 1,4-디옥산
염수 - NaCl의 포화 수성 용액
h - 시간
TFA - 트리플루오로 아세트산
카탁시움- 카탁시움(cataCXium)® A, 디(1-아다만틸)-n-부틸포스핀, CAS 321921-71-5
LiHMDS - 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 CAS 4039-32-1
Pd(PPh ₃) ₄ - 팔라듐-테트라키스(트리페닐포스핀) CAS 14221-01-3
PYBOP - (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 CAS 128625-52-5
DIPEA - N,N-디이소프로필에틸아민 CAS 7087-68-5
DMF - N,N-디메틸포름아미드 CAS 68-12-2
DBAD - 디-tert-부틸 아조디카르복실레이트 CAS 870-50-8
PPh ₃ - 트리페닐포스핀 CAS 603-35-0
HOBT - 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 CAS 123333-53-9

[0230]

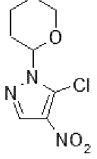
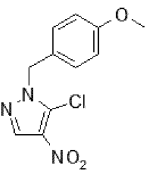
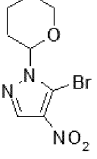
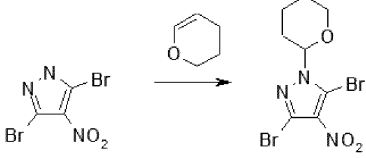
EDCI - N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 CAS 25952-53-8
T3P - T3P® 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드 CAS 68957-94-8

[0231]

[0232] 실시예 3

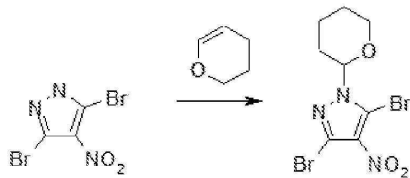
[0233] 본원에 기재된 합성 반응식에서 시약으로서 사용된 특정 분자의 합성 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 표 2에 제공된 바와 같은 참고문헌에 기재되어 있다.

[0234] 표 2.

화합물	참고문헌
	WO2013/164323A1
	US2014/088117A1
	WO2013/164323A1 (1,1,1,2,2,2-헥사클로로에탄 대신에 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄을 사용하여 합성된 유사체)
	J. P. H. Juffermans and Clarisse L. Habraken, The Journal of Organic Chemistry 1986, 51, 24, 4656-4660, Nov. 1, 1986

[0235]

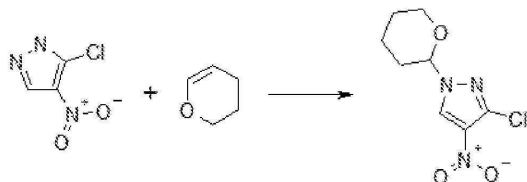
[0236] 실시예 4



[0237]

[0238] 중간체 1. 1 당량의 3,5-디브로모-4-니트로피라졸을 디클로로메탄 중에 현탁시키고, THF를 완전한 용액이 될 때까지 첨가하였다. 이어서, 1.3 당량 디히드로피란 및 촉매량의 톨루올술폰산 모노 수화물을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 다음, DCM으로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용액, 및 물로 세척하였다. 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 목적 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. 문헌 [J. P. H. Juffermans and Clarisse L. Habraken, The Journal of Organic Chemistry 1986, 51, 24, 4656-4660, Nov. 1, 1986]을 참조한다.

[0239] 실시예 5

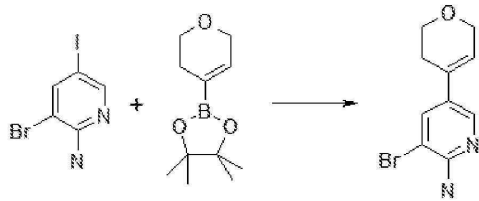


[0240]

[0241] 중간체 2, 3-클로로-4-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸. 5-클로로-4-니트로-1H-피라졸을 DCM 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 1.2 당량 3,4-디히드로-2H-피란 및 0.1 당량 톨루올술폰산을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액, 및 물로 추출하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬

크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0242] 실시예 6



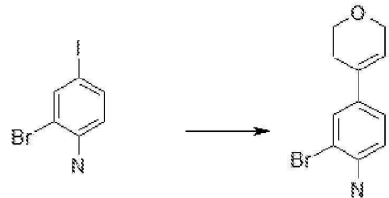
[0243]

[0244]

중간체 3, 3-브로모-5-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)피리딘-2-아민. 3-브로모-5-아이오도피리딘-2-아민을 디옥산 및 물 중에 용해시켰다. 1 당량 2-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 3 당량 Na₂CO₃을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 탈기한 후, 0.05 당량 Pd(PPh₃)₄를 첨가하였다. 혼합물을 다시 탈기하고, 80°C에서 밤새 교반하였다. 추가의 0.02 당량 Pd(PPh₃)₄를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과하였다. 고체를 MeOH 및 물로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0245]

실시예 7



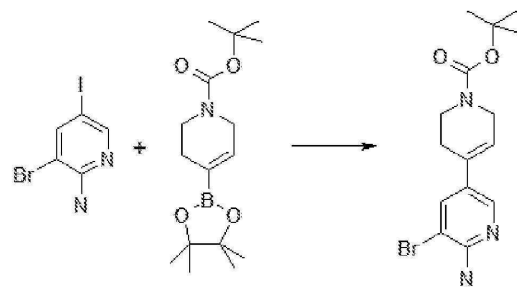
[0246]

[0247]

중간체 4, 2-브로모-4-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)아닐린. 출발 물질로서 2-브로모-4-아이오도아닐린을 사용하여 중간체 3에 기재된 바와 같이 합성하였다.

[0248]

실시예 8



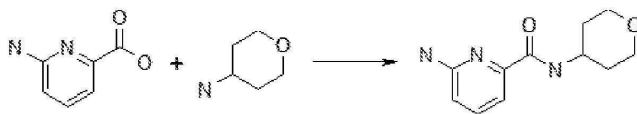
[0249]

[0250]

중간체 5, tert-부틸 6-아미노-5-브로모-5',6'-디히드로-[3,4'-비피리딘]-1'(2'H)-카르복실레이트. 출발 물질로서 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 사용하여 중간체 3에 기재된 바와 같이 합성하였다.

[0251]

실시예 9



[0252]

[0253]

중간체 6, 6-아미노-피리딘-2-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드. 1 당량 6-아미노-피리딘-2-카르복실산 및 테트라히드로-피란-4-일아민을 건조 DMF 중에 용해시켰다. 1.05 당량 PYBOP 및 2.1 당량 DIPEA을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, NaHCO₃ 포화 수용

액, 및 물로 세척하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

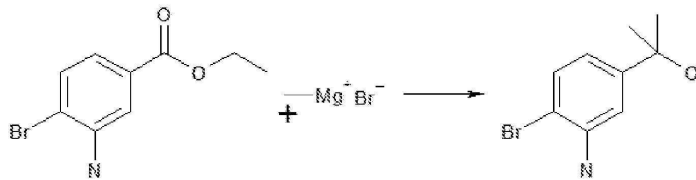
[0254] 실시예 10



[0255]

[0256] 중간체 7. 6-아미노-피리딘-2-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드를 클로로포름/DCM 3/1 중에 용해시켰다. 혼합물을 0°C 로 냉각시켰다. 1.3 당량 브로민을 적가하고, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 5% w/v 수용액으로 켄칭하고, 수성 NaOH로 염기성화하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기부를 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

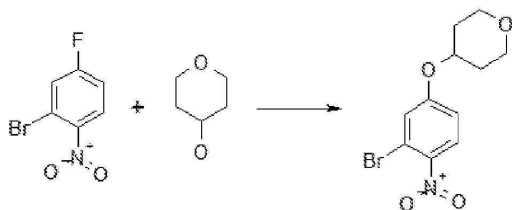
[0257] 실시예 11



[0258]

[0259] 중간체 8. 2-(3-아미노-4-브로모페닐)프로판-2-올. 에틸 3-아미노-4-브로모벤조에이트를 건조 THF 중에 용해시키고, 0°C 로 냉각시켰다. THF/톨루엔 (1/3) 중 6 당량 1.4M 메틸 브로민화마그네슘을 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수성의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0260] 실시예 12



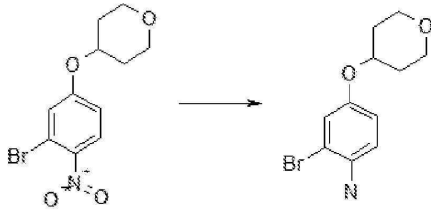
[0261]

[0262] 중간체 9. 4-(3-브로모-4-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란. 테트라히드로-2H-피란-4-올을 건조 DMF 중에 용해시키고, 0°C 로 냉각시켰다. 1.8 당량 NaH, 오일 중 60% 분산액을 첨가하고, 이어서 2-브로모-4-플루오로-1-니트로벤젠을 적가하였다. 혼합물을 환류 하에 45분 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하여 켄칭하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 합한 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0263] 실시예 13

[0264] 철 환원을 위한 일반적 절차: 아릴 니트로 화합물을 에탄올/물 4/1, 10 당량 철 및 10 당량 NH_4Cl 중에 용해시키고, 약간의 방울의 2M HCl을 첨가하였다. 혼합물을 50°C 에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 고체를 MeOH 및 물로 세척하였다. 여과물을 농축시킨 다음, NaOH 15% w/v로 염기성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

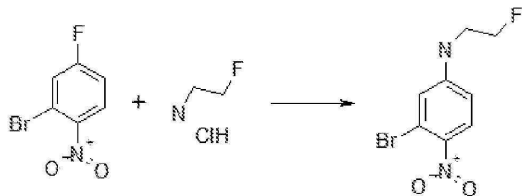
[0265] 실시예 14



[0266]

[0267] 중간체 10, 4-(3-브로모-4-아미노페녹시)테트라히드로-2H-피란 (철 환원 반응의 대표적인 예). 4-(3-브로모-4-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란을 에탄올/물 4/1 중에 용해시키고, 10 당량 철 및 10 당량 NH₄Cl, 및 약간의 방울의 2M HCl을 첨가하였다. 혼합물을 세척하고, 50°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 고체를 MeOH 및 물로 세척하였다. 여과물을 농축시킨 다음, NaOH 15% w/v로 염기성화시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

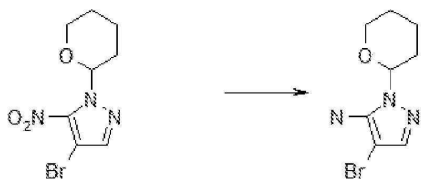
[0268] 실시예 15



[0269]

[0270] 중간체 11, 3-브로모-N-(2-플루오로에틸)-4-니트로아닐린. 2-브로모-4-플루오로-1-니트로벤젠 및 1.5 당량 2-플루오로에탄-1-아민 히드록로라이드를 건조 DMF 중에 용해시키고, 이어서 2 당량 K₂CO₃을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

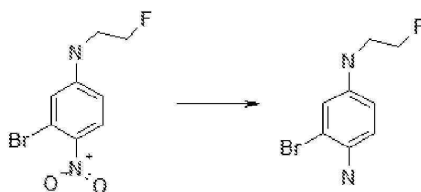
[0271] 실시예 16



[0272]

[0273] 중간체 12, 4-브로모-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-아민. 표제 화합물을 출발 물질로서 4-브로모-5-니트로-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

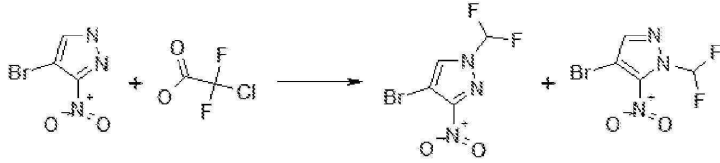
[0274] 실시예 17



[0275]

[0276] 중간체 13, 3-브로모-N1-(2-플루오로에틸)벤젠-1,4-디아민. 표제 화합물을 출발 물질로서 3-브로모-N-(2-플루오로에틸)-4-니트로아닐린을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

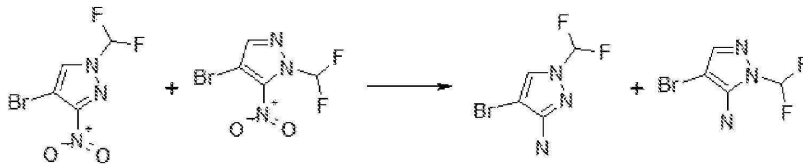
[0277] 실시예 18



[0278]

[0279] 중간체 14, 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-3-니트로-1H-피라졸 및 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-니트로-1H-피라졸. 4-브로모-3-니트로-1H-피라졸을 DMF 및 물 (4/1 v/v) 중에 용해시켰다. 6 당량 K_2CO_3 및 1.2 당량 2-클로로-2,2-디플루오로아세트산을 첨가하였다. 혼합물을 120°C에서 밤새 교반하였다. 추가의 1.2 당량 2-클로로-2,2-디플루오로아세트산을 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 1M 수성 NaOH, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이성질체를 후속 단계를 위한 믹스로서 사용하였다.

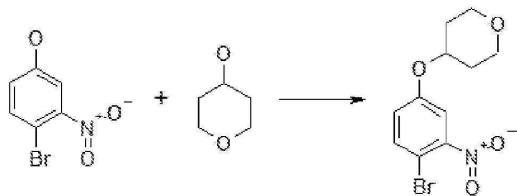
[0280] 실시예 19



[0281]

[0282] 중간체 15, 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-아민 및 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-5-아민. 표제 화합물을 출발 물질로서 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-3-니트로-1H-피라졸 및 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-니트로-1H-피라졸을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다. 물질을 이성질체 혼합물로서 사용하였다.

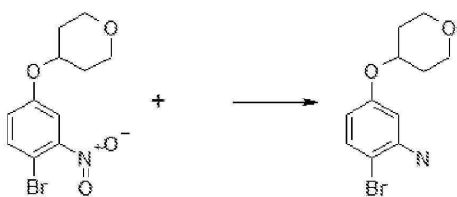
[0283] 실시예 20



[0284]

[0285] 중간체 16, 4-(4-브로모-3-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란. 1 당량 테트라히드로-2H-피란-4-올, 4-브로모-3-니트로페놀 및 2.6 당량 PPh_3 을 건조 THF 중에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조 THF 중 용해된 2.3 당량 DBAD을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 추가의 0.3 당량 테트라히드로-2H-피란-4-올, 0.3 당량 PPh_3 , 및 DBAD을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. TFA (20% v/v)을 첨가하고, 혼합물을 between 물과 에틸 아세테이트로 분배하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0286] 실시예 21



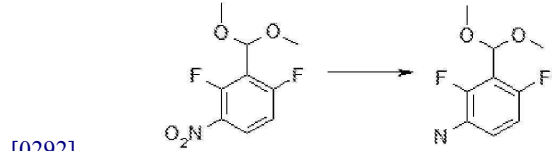
[0287]

[0288] 중간체 17, 2-브로모-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)아닐린. 표제 화합물을 출발 물질로서 4-(4-브로모-3-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

[0289] 실시예 22

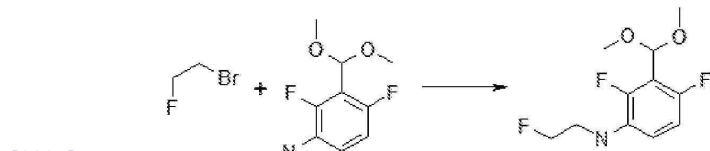
[0290] H₂/Pd/C를 사용한 환원을 위한 일반적 프로토콜: 방향족 니트로 화합물을 에탄올 중에 용해시켰다. 목탄 상 0.05 당량 Pd, 10% w/w/을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0291] 실시예 23



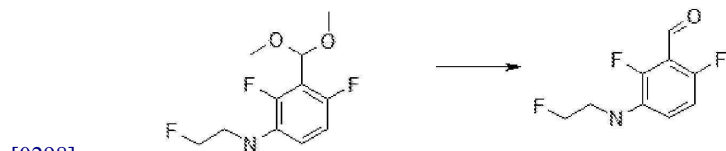
[0293] 중간체 18, 3-(디메톡시메틸)-2,4-디플루오로아닐린 (H₂/Pd/C 환원 반응의 대표적인 예). 2-(디메톡시메틸)-1,3-디플루오로-4-니트로벤젠을 에탄올 중에 용해시키고, 0.05 당량 Pd/C (10% w/w)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0294] 실시예 24



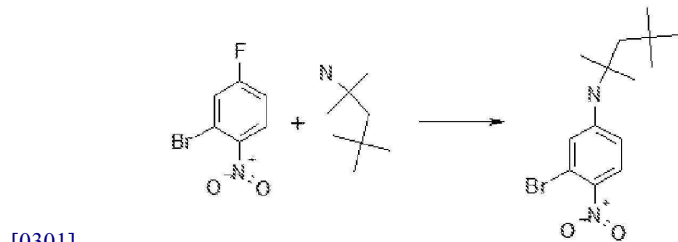
[0296] 중간체 19, 3-(디메톡시메틸)-2,4-디플루오로-N-(2-플루오로에틸)아닐린. 3-(디메톡시메틸)-2,4-디플루오로아닐린, 1.2 당량 1-브로모-2-플루오로에탄, 2 당량 Cs₂CO₃, 및 1.5 당량 DIPEA를 건조 DMF 중에 용해시켰다. 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 30분 동안, 이어서 160℃에서 30분 동안 가열한 다음, 1 당량 1-브로모-2-플루오로에탄의 첨가 후 다시 160℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0297] 실시예 25



[0299] 중간체 20, 2,6-디플루오로-3-((2-플루오로에틸)아미노)벤즈알데히드. 3-(디메톡시메틸)-2,4-디플루오로-N-(2-플루오로에틸)아닐린을 THF 중에 용해시키고, 10% v/v의 6M HCl을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 NaOH 6M 수성으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

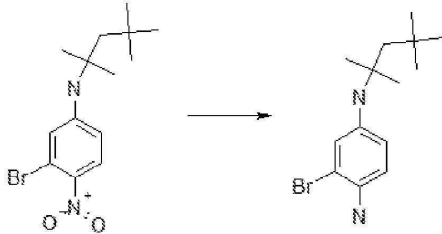
[0300] 실시예 26



[0302] 중간체 21, 3-브로모-4-니트로-N-(2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아닐린. 1.5 당량 2-브로모-4-플루오로-1-니트로벤

젠, 2,4,4-트리메틸펜탄-2-아민 및 2 당량 K₂CO₃을 DMF 중에 용해시켰다. 혼합물을 120℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0303] 실시예 27



[0304]

[0305] 중간체 22, 3-브로모-N1-(2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)벤젠-1,4-디아민. 표제 화합물을 출발 물질로서 3-브로모-4-니트로-N-(2,4,4-트리메틸펜탄-2-일)아닐린을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

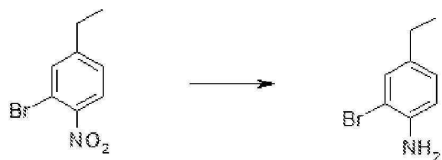
[0306] 실시예 28



[0307]

[0308] 중간체 23, 4-브로모-6-클로로피리딘-3-아민. 표제 화합물을 출발 물질로서 4-브로모-2-클로로-5-니트로피리딘을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

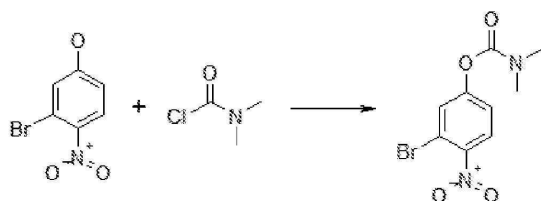
[0309] 실시예 29



[0310]

[0311] 중간체 24, 2-브로모-4-에틸-6-플루오로아닐린 1-브로모-5-에틸-3-플루오로-2-니트로벤젠. 표제 화합물을 출발 물질로서 1-브로모-5-에틸-3-플루오로-2-니트로벤젠을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

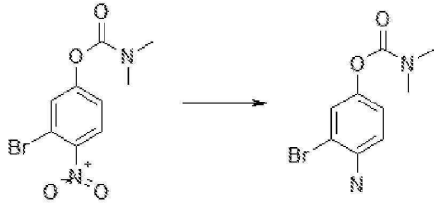
[0312] 실시예 30



[0313]

[0314] 중간체 25, 3-브로모-4-니트로페닐 디메틸카르바메이트. 3-브로모-4-니트로페놀을 건조 아세트니트릴 1.5 당량 K₂CO₃ 고체 중에 용해시키고, 1.2 당량 디메틸카르바산 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새, 이어서 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

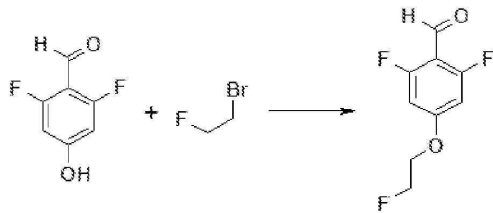
[0315] 실시예 31



[0316]

[0317] 중간체 26, 4-아미노-3-브로모페닐 디메틸카르바메이트. 표제 화합물을 출발 물질로서 3-브로모-4-니트로페닐 디메틸카르바메이트를 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

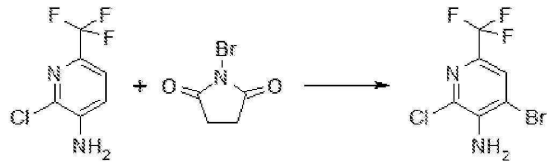
[0318] 실시예 32



[0319]

[0320] 중간체 27, 2,6-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)벤즈알데히드. 2,6-디플루오로-4-히드록시벤즈알데히드, 1.1 당량 1-브로모-2-플루오로에탄 및 1.5 당량 K_2CO_3 을 건조 DMF 중에 용해시켰다. 반응물을 마이크로웨이브 조건 하에 $140^\circ C$ 에서 5분 동안 가열하였다. 추가의 0.5 당량 1-브로모-2-플루오로에탄을 첨가한 후 가열을 반복하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 2M HCl 및 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

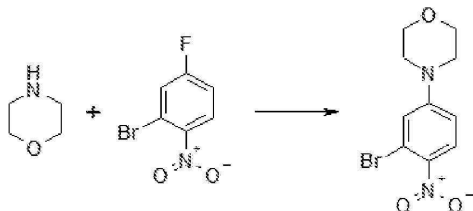
[0321] 실시예 33



[0322]

[0323] 중간체 28, 4-브로모-2-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아민. 2-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아민을 MeCN 중에 용해시키고, 1 당량 NBS를 첨가하였다. 혼합물을 $80^\circ C$ 로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 감압 하에 농축시키고, 디에틸 에테르로 연화처리하였다. 조 반응 혼합물을 구배 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

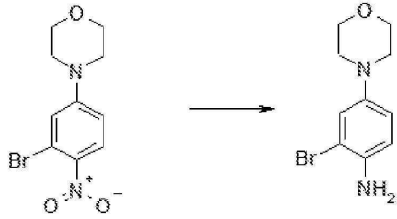
[0324] 실시예 34



[0325]

[0326] 중간체 29, 4-(3-브로모-4-니트로-페닐)-모르폴린. 2-브로모-4-플루오로-1-니트로-벤젠을 DMF 중에 용해시키고, 1.3 당량 모르폴린, 2 당량 K_2CO_3 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 및 DCM으로 추출하였다. 합한 유기부를 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

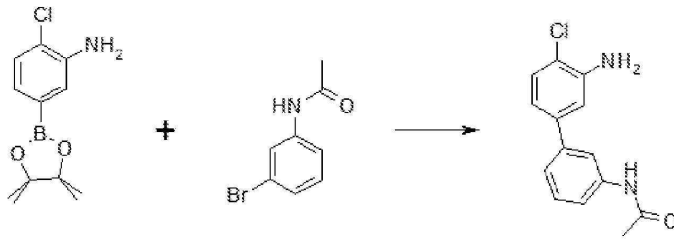
[0327] 실시예 35



[0328]

[0329] 중간체 30, 4-(3-브로모-4-니트로-페닐)-모르폴린. 표제 화합물을 출발 물질로서 4-(3-브로모-4-니트로-페닐)-모르폴린을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

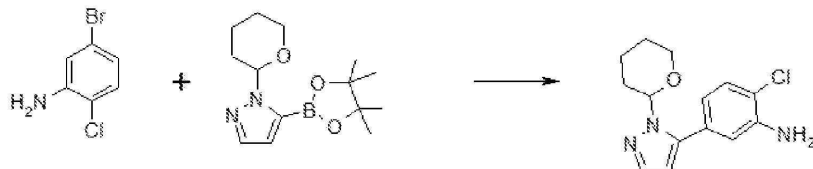
[0330] 실시예 36



[0331]

[0332] 중간체 31, N-(3'-아미노-4'-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)아세트아미드. 2-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 및 1 당량 N-(3-브로모페닐)아세트아미드를 디옥산 중에 용해시키고, 0.1 당량 Pd dppf, 4 당량 물 중 2M Na₂CO₃을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 135°C에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH 및 물로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 DCM 중에 재용해시키고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 구배 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

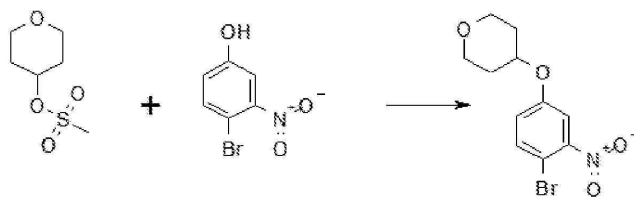
[0333] 실시예 37



[0334]

[0335] 중간체 32, 2-클로로-5-(1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)아닐린. 1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 1 당량 5-브로모-2-클로로아닐린을 디옥산 중에 용해시키고, 0.1 당량 Pd dppf, 4 당량 물 중 2M Na₂CO₃을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 135°C에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH 및 물로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 DCM 중에 재용해시키고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 구배 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0336] 실시예 38

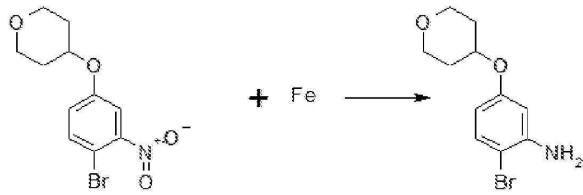


[0337]

[0338] 중간체 33, 4-(4-브로모-3-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란. 테트라히드로-2H-피란-4-일 메탄술포네이트 및 1 당량 4-브로모-3-니트로페놀을 건조 DMF 중에 용해시켰다. 1.5 당량 K₂CO₃을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로

웨이브 조사 하에 150℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 2M HCl, NaHCO₃ 포화 수용액, 및 염수로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 구배 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0339] 실시예 39

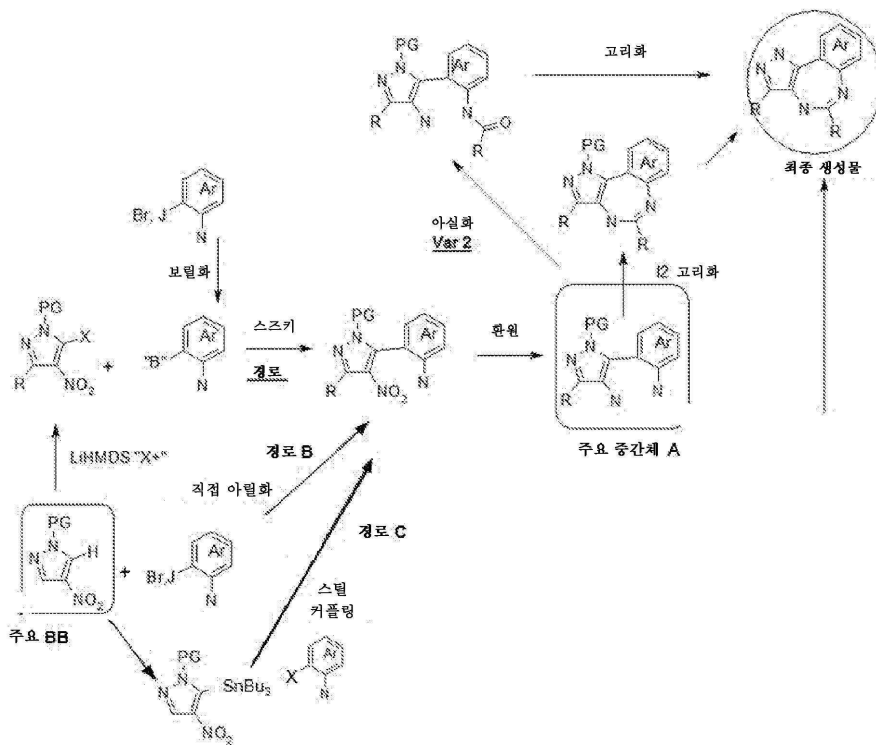


[0340]

[0341] 중간체 34, 2-브로모-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)아닐린. 표제 화합물을 출발 물질로서 4-(4-브로모-3-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란을 사용하여 철 환원을 위한 일반적 프로토콜에 따라 합성하였다.

[0342] 실시예 40

[0343] 1H-[1,3]디아제핀 cpd 부류 (7-고리)로의 일반적 경로



[0344]

[0345] : 임의로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴

[0346] R: H, Hal, Ar, Alk

[0347] PG: PMB, 2-THP

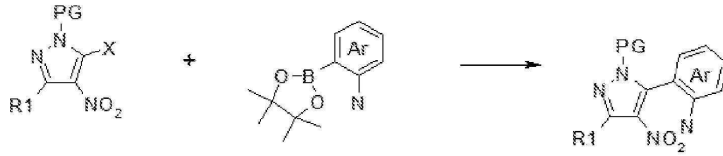
[0348] "B": B(OH)₂, Bpin

[0349] X+: C₂Cl₆, C₂Cl₂Br₂, I₂, ICl

[0350] 1H-[1,2]디아제핀 화합물 부류로의 일반적 경로.

[0351] 실시예 41

[0352] 경로 A: 아릴-아릴 결합 형성.

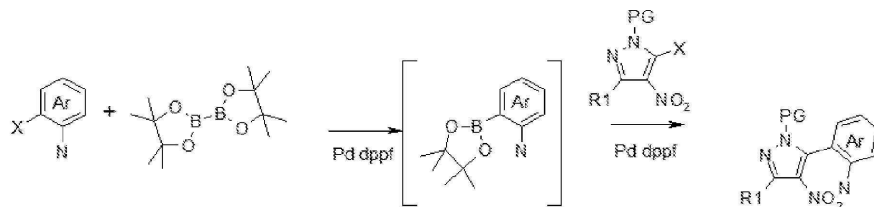


[0353]

[0354] 2-[4-니트로-2-(테트라히드로-피란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-페닐아민 (경로 A의 대표적인 예: 상업적 붕소 에스테르로부터의 스즈키 커플링 또는 상업적 붕소 피나콜에스테르로부터의 산). 1 당량 5-클로로-4-니트로-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸을 디옥산 중에 용해시킨 후, 1.2 당량 2-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐아민, 0.1 당량 Pd dppf, 및 3 당량 2M Na₂CO₃을 용해시켰다. 혼합물을 N₂로 탈기시키고, 80 °C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척하였다. 여과물을 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0355] 실시예 42

[0356] 경로 B: 아릴-아릴 결합 형성.

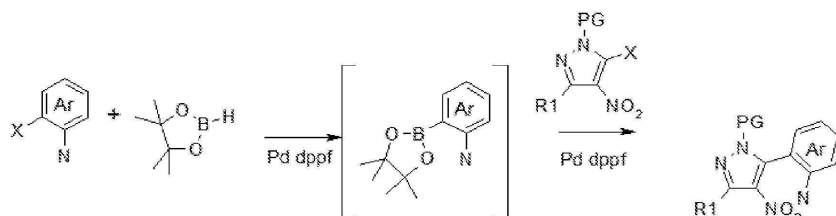


[0357]

[0358] 2-메톡시-6-[4-니트로-2-(테트라히드로-피란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-페닐아민 (경로 B의 대표적인 예: 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']비[[1,3,2]디옥사보롤란일]을 사용한 순차적 보릴화/스즈키 커플링. 2 단계를 "2 단계-원 포트" 반응으로 수행함). 1 당량 2-브로모-6-메톡시-페닐아민 및 4 당량 아세트산칼륨을 건조 디옥산 중에 용해시키고, 혼합물을 N₂로 탈기시킨 다음, 0.1 당량 Pd dppf를 첨가하고, N₂로 추가로 탈기시킨 후, 2 당량 디보롤란을 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 0.8 당량 5-클로로-4-니트로-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸 및 3 당량 2M Na₂CO₃을 이 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 다시 플라싱한 후, 추가의 0.05 당량 Pd dppf를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 3x로 추출하였다. 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0359] 실시예 43

[0360] 경로 C: 아릴-아릴 결합 형성.



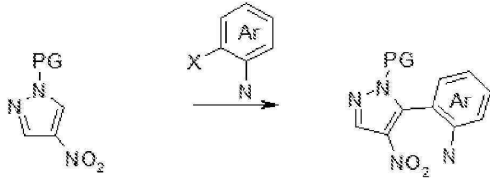
[0361]

[0362] 3-메톡시-2-[4-니트로-2-(테트라히드로-피란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-페닐아민 (경로 C의 대표적인 예: 4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란을 사용한 스틸 커플링). 1 당량 2-브로모-3-메톡시-페닐아민 및 3 당량 트리 에틸아민을 건조 디옥산 중에 용해시켰다. 혼합물을 N₂로 플라싱하고, 이어서 0.1 당량 Pd dppf를 첨가하고, N₂로 추가로 탈기한 후, 3 당량 피나콜보롤란을 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 140°C에서 2시간 동안 가열하였다. 0.8 당량 5-클로로-4-니트로-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸 및 3 당량 2M Na₂CO₃

용액을 이 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 다시 플라싱한 후, 추가의 0.1 당량 Pd dppf를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석하고, DCM 3x로 추출하였다. 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0363] 실시예 44

[0364] 경로 D: 아릴-아릴 결합 형성.

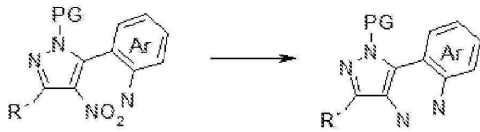


[0365]

[0366] 6-메톡시-2-[2-(4-메톡시-벤질)-4-니트로-2H-피라졸-3-일]-피리딘-3-일아민 (경로 D의 대표적인 예: 직접 아릴화). 4-니트로-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피라졸, 1 당량 2-브로모-6-메톡시-피리딘-3-일아민, 0.3 당량 피발산 및 3 당량 K₂CO₃을 건조 DMF 중에 용해시켰다. 혼합물을 N₂로 탈기한 다음, 0.15 당량 카탁시움A 및 Pd(OAc)₂를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 115℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 고체를 메탄올로 세척하였다. 감압 하에 농축시킨 후, 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

[0367] 실시예 45

[0368] 경로 E: 수소화.



[0369]

[0370] 5-(2-아미노-5-메틸-페닐)-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일아민 (경로 E의 대표적인 예: 수소화). 4-메틸-2-[4-니트로-2-(테트라히드로-피란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-페닐아민을 메탄올 중에 용해시키고, 0.07 당량 Pd/C, 10% w/w를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 수소 분위기 (풍선) 하에 5시간 동안. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 생성물을 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0371] 실시예 46

[0372] 경로 F: 염기성 수소화.

[0373] 4-(4-아미노-1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-5-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민 (경로 F의 대표적인 예: 염기성 수소화). 2-클로로-4-(1-(4-메톡시벤질)-4-니트로-1H-피라졸-5-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민을 건조 iPrOH 32 mL 중에 용해시켰다. 시스템을 배기시키고 N₂로 3회 재충전하였다. 이어서, 1.2 당량 트리에틸아민 및 1 당량 목탄 상 Pd (10%w)를 신속하게 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 (풍선) 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척하였다. 이어서 여과물을 감압 하에 농축하였다. 물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0374] 실시예 47

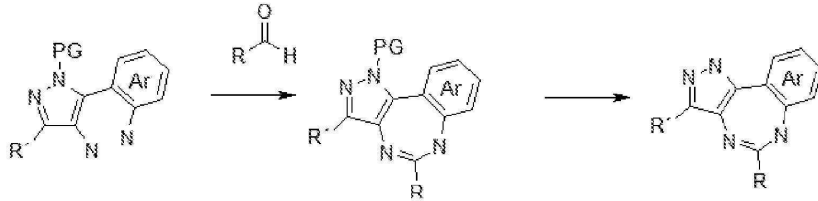
[0375] 경로 G: 철을 사용한 환원.

[0376] 5-(2-아미노-6-메톡시-페닐)-1-(테트라히드로-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일아민 (방법 G의 대표적인 예: 철을 사용한 환원). 3-메톡시-2-[4-니트로-2-(테트라히드로-피란-2-일)-2H-피라졸-3-일]-페닐아민을 에탄올/물 10/4 v/v 중에 용해시키고, 10 당량 철 및 NH₄Cl 및 약간의 방울의 2M HCl을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 고체를 MeOH 및 물로 세척하였다. 혼합물을 농축시키

고, NaOH 15% w/v 수용액으로 pH 10으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트 3x로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

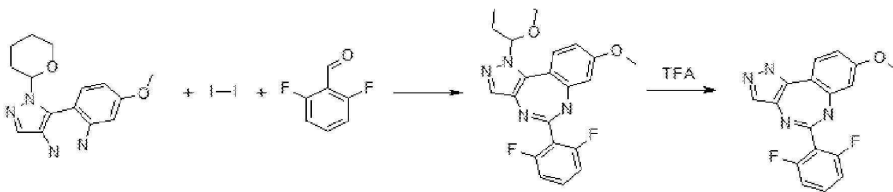
[0377] 실시예 48

[0378] 기재된 아릴-아릴 디아민 및 상응하는 알데히드를 사용하는 고리화/탈보호 절차.



[0379]

[0380] 실시예 49



[0381]

[0382] 5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메톡시-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀으로부터의 5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메톡시-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀. 5-(2-아미노-4-메톡시페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-아민 및 1 당량 2,6-디플루오로-벤즈알데히드를 tert.-부탄올 중에 용해시켰다. 3 당량 아이오딘 및 3 당량 K₂CO₃를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. Na₂S₂O₃ 5% w/v 수용액을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 용액을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 증발시켰다. 생성물을 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. 상기 단계의 생성물을 TFA 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, SEMIprep 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0383] 실시예 50

[0384] 하기 HPLC 방법을 사용하였다:

[0385] 방법: HPLC-MS A

[0386] 칼럼: '워터스 액퀴티(Waters ACQUITY) UPLC HSS T3 50x2.1 1.8 μm PN:186003538'

[0387] 구배: '2%-4.0분->95%-1.0분->95%-0.1분->2%-2.9분->2%; ACN/H₂O + 0.1% HCOOH'

[0388] 유량: '0.6mL/분'

[0389] ms: 'ESI 양성 & 음성'

[0390] 방법: HPLC-MS B

[0391] 칼럼: '워터스 액퀴티 UPLC CSH C18 50x2.1 1.7 μm PN:186005296'

[0392] 구배: '5%-4.0분->95%-1.0분->95%-0.1분->5%-2.9분->5%; ACN/H₂O + 0.1% HCOOH'

[0393] 유량: '0.6mL/분'

[0394] ms: 'ESI 양성 및 음성'

[0395] 방법: HPLC-MS C

[0396] 칼럼: '워터스 액퀴티 UPLC CSH C18 50x2.1 1.7 μm PN:186005296'

[0397] 구배: '4%-4.0분->96%-1.0분->96%-0.1분->4%-2.9분->4%; ACN/H₂O + 1 mM NH₄Ac-완충제 pH 9.2'

- [0398] 방법: HPLC-MS D
- [0399] 칼럼: '워터스 코르텍스(Waters CORTECS) UPLC C18+ 50x2.1 1.6 μ m PN:186007114'
- [0400] 구배: '5%-4.0분->95%-1.0분->95%-0.1분->5%-2.9분->5%; ACN/H2O + 0.1% HCOOH'
- [0401] 유량: '0.6mL/분'
- [0402] ms: 'ESI 양성 & 음성'
- [0403] 방법: HPLC-MS E
- [0404] 칼럼: '워터스 액티비 UPLC CSH C18 50x2.1 1.7 μ m PN:186005296'
- [0405] 구배: '5%-0.75분->95%-0.5분->95%-0.05분->5%-1.2분->5%; ACN/H2O + 0.1% HCOOH'
- [0406] 유량: '1.2mL/분'
- [0407] ms: 'ESI 양성'
- [0408] 표 3에 열거된 생성물을 고리화/탈보호 방법에 따라 합성하였다.

표 3.

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 1	5-페닐-1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.52	261.0
화합물 2	5-(피리딘-2-일)-1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.29	262.0
화합물 3	5-(2-페톡시페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.11	291.0

[0409]

[0410]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 4	5-(푸란-2-일)-1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS C	2.77	251.0
화합물 5	5-(푸란-3-일)-1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	2.36	251.0
화합물 6	5-(티오펜-2-일)-1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS C	3.07	267.0
화합물 7	5-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	2.23	265.0

[0411]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 8	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[<i>d</i>]피리졸로[3,4- <i>dj</i>]1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.51	297.0
화합물 9	5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1,6-디히드로벤조[<i>d</i>]피리졸로[3,4- <i>dj</i>]1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.80	329.0
화합물 10	5-페닐-1,4-디히드로피리졸로[4,3- <i>dj</i>]피리도[3,2- <i>dj</i>]1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.95	262.0
화합물 11	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로피리졸로[4,3- <i>dj</i>]피리도[3,2- <i>dj</i>]1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.62	298.0

[0412]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 12	5-(2-메톡시페닐)-1,4-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.50	292.0
화합물 13	3-(1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-5-일)-2,4-디플루오로벤조니트릴	HPLC-MS A	2.92	322.0
화합물 14	3-(1,4-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀-5-일)-2,4-디플루오로벤조니트릴	HPLC-MS A	2.89	323.2
화합물 15	2-(1,4-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀-5-일)벤조산	HPLC-MS A	2.35	306.1

[0413]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 16	5-(4-브로모-1H-피리azol-3-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.22	329.0
화합물 17	5-(3-플루오로피리딘-2-일)-1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.49	280.1
화합물 18	5-(3-클로로-2,6-디플루오로피리딘-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.00	331.0
화합물 19	2-(1,6-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-5-일)벤조산	HPLC-MS A	2.39	305.0

[0414]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 20	5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4- e][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.99	343.0
화합물 21	5-(4-브로모-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4- e][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.54	343.0
화합물 22	5-(1H-페놀로[2,3-b]피리딘-3-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4- e][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.35	301.2
화합물 23	5-(1H-인돌-3-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4- e][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.71	301.2

[0415]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 24	5-(3-플루오로페리딘-4-일)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.72	280.1
화합물 25	9-클로로-5-(2,6-디플루오로페리딘-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.01	331.0
화합물 26	2-(9-클로로-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-5-일)벤조산	HPLC-MS A	2.67	339.0
화합물 27	5-(2-클로로-6-플루오로페리딘-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.70	313.0

[0416]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 28	3-(1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-5-일)피리딘-2(1H)-온	HPLC-MS A	2.33	278.1
화합물 29	5-(3-클로로-2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.09	332.0
화합물 30	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.76	314.0
화합물 31	5-(2,3,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.88	316.0

[0417]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 32	5-(2,3,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d]피리미딘아제핀	HPLC-MS A	2.80	315.0
화합물 33	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-플루오로-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d]피리미딘아제핀	HPLC-MS B	2.32	315.0
화합물 34	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d]피리미딘아제핀	HPLC-MS B	2.48	331.0
화합물 35	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d]피리미딘아제핀	HPLC-MS B	2.50	327.0

[0418]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 36	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.38	311.2
화합물 37	9-클로로-5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.83	348.0
화합물 38	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.72	327.2
화합물 39	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-메톡시-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.80	343.2

[0419]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 40	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(트리플루오로메톡시)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.02	381.0
화합물 41	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-(트리플루오로메톡시)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.18	397.0
화합물 42	9-(디플루오로메톡시)-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.60	363.0
화합물 43	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-(디플루오로메톡시)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.70	379.0

[0420]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	채류시간 (min)	m+H 실측치
화합물 44	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-에틸-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.60	325.2
화합물 45	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-에틸-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.71	341.2
화합물 46	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(트리플루오로메틸)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.16	365.2
화합물 47	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-(트리플루오로메틸)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.34	381.0

[0421]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 48	5-(2,6-디플루오로페닐)-7-메톡시-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS C	3.24	327.2
화합물 49	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메톡시-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	2.74	327.0
화합물 50	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀-9-일)메탄올	HP LC-MS B	1.82	327.0
화합물 51	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS C	2.96	329.0

[0422]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	채류시간 (min)	m+H 실측치
화합물 52	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-메틸-4,8-디히드로-1H-디피리azol[3,4-d:3',4'- f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.25	300.0
화합물 53	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	1.96	298.0
화합물 54	5-(2,6-디플루오로페닐)-10-메톡시-1,4-디히드로벤조[<i>d</i>]피리azol[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.94	327.0
화합물 55	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-1,4-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[2,3- f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.17	328.0

[0423]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 56	(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-8-일)(모르폴리노)페타논	HPLC-MS A	2.49	410.2
화합물 57	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[2,3-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.43	298.0
화합물 58	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(4-메트라히드로-2H-피린-4-일)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-8-카르복스아미드	HPLC-MS A	2.46	314.0
화합물 59	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-이소프로필-4,8-디히드로-1H-디피리azol[3,4-d][3,4'-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.15	392.2

[0424]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 60	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-6,8-디히드로-1H-디피라졸로[3,4-d:3',4'-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.63	371.0
화합물 61	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메틸-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.41	312.0
화합물 62	9-메틸-5-메틸-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.10	276.1
화합물 63	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(트리플루오로메틸)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.48	366.0

[0425]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 64	9-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[3,2-d]피리다아제핀	HPLC-MS B	3.08	332.0
화합물 65	8-(2-플루오로메틸)-5-(2,6-디플루오로페닐)-4,8-디히드로-1H-피리졸로[3,4-d:3',4'-d']피리다아제핀	HPLC-MS A	2.60	337.0
화합물 66	5-(2,6-디플루오로페닐)-4,9-디히드로-1H-피리졸로[4,3-d:3',4'-d']피리다아제핀	HPLC-MS A	2.04	287.0
화합물 67	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(3,6-디히드로-2H-피린-4-일)-1,6-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[3,2-d]피리다아제핀	HPLC-MS B	2.74	380.0

[0426]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 68	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-페닐-6,8-디히드로-1H-디피리졸로[3,4-d:3',4'- [1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.32	363.0
화합물 69	3-브로모-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[4,5-d:1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.44	374.8
화합물 70	7-(디플루오로메틸)-5-(2,6-디플루오로페닐)-4,7-디히드로-1H-디피리졸로[3,4-d:3',4'- [1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.60	337.0
화합물 71	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로피리졸로[4,3-d:1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.54	298.0

[0427]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 72	5-(2,6-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-디피리azol로[3,4-d:3',4'-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.11	287.0
화합물 73	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[di]피리azol로[3,4-d:1,3]디아제핀-8-카르복실산	HPLC-MS C	2.23	341.0
화합물 74	8-(tert-부틸)-5-(2,6-디플루오로페닐)-4,8-디히드로-1H-디피리azol로[3,4-d:3',4'-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.10	343.2
화합물 75	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피리azol로[4,3-d:피리도[3,2-d][1,3]디아제핀-9-카르보나이트릴	HPLC-MS B	#N/A	323.0

[0428]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 76	5-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.19	310.8
화합물 77	5-(2,6-디플루오로페닐)-8,9-디메톡시-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.67	357.2
화합물 78	(5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀-8-일)(모르폴리노)메탄올	HPLC-MS A	2.57	426.2
화합물 79	(5-(2,6-디클로로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀-8-일)(모르폴리노)메탄올	HPLC-MS A	2.64	443.2

[0429]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 80	모르폴리노(5-(3-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)-2,4- 디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-8-일)메타논	HPLC-MS A	2.66	443.2
화합물 81	5-(2,6-디플루오로페릴)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-8- 카르복시아미드	HPLC-MS C	2.37	340.0
화합물 82	(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-9- 일)(모르폴리노)메타논	HPLC-MS C	2.51	410.2
화합물 83	(5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-9- 일)(모르폴리노)메타논	HPLC-MS C	2.61	426.2

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	채류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 84	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-8-이소프로필-4,8-디히드로-1H-디피리돌로[3,4-d:3',4'-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	2.69	345.0
화합물 85	N-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀-9-일)아세트아미드	HP LC-MS B	2.41	355.2
화합물 86	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,6-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS B	2.60	382.2
화합물 87	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(1H-피롤-2-일)-1,6-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS B	2.79	363.2

[0431]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 88	3-(2-프로모-5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,6-디히드로피리azol-4,3-디피리도[3,2- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.35	392.0
화합물 89	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4,9-디히드로-1H-디피리azol[4,3-d:3',4'- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	0.28	301.1
화합물 90	5-(2-6-디클로로페닐)-9-(디플루오로메톡시)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.82	395.0
화합물 91	5-(2-(6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-9- 카르복실산	HPLC-MS C	2.70	341.2

[0432]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	채류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 92	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-9-카르복실산	HPLC-MS C	2.81	357.0
화합물 93	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-9-카르복사이드	HPLC-MS C	2.42	340.2
화합물 94	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-9-카르복사이드	HPLC-MS C	2.56	356.2
화합물 95	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(테트라히드로-2H-피린-4-일)-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-8-카르복사이드	HPLC-MS C	2.66	424.2

[0433]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 96	6-(2,6-디플루오로페닐)-7,8-디히드로피리졸로[3,4-d]피리딘[2,3-d][1,3]디아제핀-2(H)-온	HPLC-MS A	2.62	314.2
화합물 97	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-9-카복사마이드	HPLC-MS C	2.81	402.2
화합물 98	2-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-8-일)프로판-2-올	HPLC-MS C	2.69	355.2
화합물 99	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-(메틸라히드로-2H-피란-4-일)옥사-1,4-다히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.85	397.2

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 100	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-이소프로푸시-1,6-디히드로벤조[d]피리azol모[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.10	355.2
화합물 101	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol모[3,4- d][1,3]디아제핀-9-카르복스아미드	HPLC-MS C	2.80	386.2
화합물 102	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(테트라히드로-2H-피린-4-일)옥시)-1,6- 디히드로벤조[d]피리azol모[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.02	397.2
화합물 103	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol모[3,4-d][1,3]디아제핀-9-아민	HPLC-MS C	3.71	312.2

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 104	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[디피리azol][3,4-디[1,3]디아제핀-8-아민	HPLC-MS C	2.54	312.2
화합물 105	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,4-디히드로피리azol[4,3- 디피리도][3,2-디[1,3]디아제핀-8-카복실사이드	HPLC-MS A	2.99	425.2
화합물 106	5-(2-플루오로-6-니트로페닐)-1,6-디히드로벤조[디피리azol][3,4-디[1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.71	324.2
화합물 107	5-(2,6-디플루오로-3-니트로페닐)-1,6-디히드로벤조[디피리azol][3,4-디[1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.02	342.0

[0436]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 108	5-(2-플루오로-6-나트로페닐)-1,6-디히드로페라졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.70	325.2
화합물 109	5-(2,6-디플루오로-3-나트로페닐)-1,6-디히드로페라졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.59	343.2
화합물 110	(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-9-일)(3-플루오로아제티딘-1-일)에타논	HPLC-MS C	2.84	398.2
화합물 111	5-(2-플루오로-6-아이오도페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.81	405.0

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	채류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 112	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,6-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[4,3-d][1,3]디아제핀-9-카르복스아미드	HP LC-MS C	2.87	387.2
화합물 113	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-N-에틸-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-9-카르복스아미드	HP LC-MS C	2.85	400.2
화합물 114	5-(2-플루오로-6-에톡시페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	2.63	309.2
화합물 115	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-9-아민	HP LC-MS C	2.92	385.2

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 116	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- f][1,3]디아제핀-8-아민	HPLC-MS C	2.25	358.2
화합물 117	4-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- f][1,3]디아제핀-9- 일)모르폴린	HPLC-MS C	2.93	382.2
화합물 118	4-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- f][1,3]디아제핀-8- 일)모르폴린	HPLC-MS C	3.29	382.2
화합물 119	5-(2-플루오로-6-메톡시페닐)-1,6-디히드로피리azol[4,3- d]피리도[3,2- f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.46	310.2

[0439]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 120	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1,6-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.23	396.2
화합물 121	5-(2,6-디플루오로-4-(2-플루오로에톡시)페닐)-9-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1,6-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.26	442.2
화합물 122	5-(2,6-디플루오로페닐)-7-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.99	311.2
화합물 123	9-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-5-(2-플루오로-6-나트로페닐)-1,6-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.12	407.2

[0440]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 124	4-(9-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1,4-디히드로피리다졸로[4,3-d]피리미도[3,2-d][1,3]디아제핀-5-일)-3,5-디플루오로-N-(2-플루오로에틸)아닐린	HPLC-MS A	2.93	441.2
화합물 125	5-(2-플루오로-6-니트로페닐)-9-메틸-1,6-디히드로벤조[di]피리다졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS D	2.44	338.2
화합물 126	3,5-디플루오로-N-(2-플루오로에틸)-4-(9-메틸-1,6-디히드로벤조[di]피리다졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-5-일)아닐린	HPLC-MS D	2.49	372.2
화합물 127	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-1,6-디히드로피리다졸로[4,3-d]피리미도[4,3-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.16	328.2

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 128	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(1-(2-플루오로에틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1,6-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS B	1.75	425.0
화합물 129	3-(9-(3,6-디히드로-2H-피린-4-일)-1,4-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀-5-일)-2,4-디플루오로-N-(2-플루오로에틸)아닐린	HP LC-MS A	3.13	441.2
화합물 130	2,4-디플루오로-N-(2-플루오로에틸)-3-(9-페틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-5-일)아닐린	HP LC-MS A	2.95	372.0
화합물 131	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1,6-디히드로피리azol[4,3-d]피리도[3,2-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS C	2.32	379.2

[0442]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 132	2-(4-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피리azol-4,3-디피리미도[3,2-f][1,3]디아제핀-9-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)에틸-1-올	HPLC-MS E	0.56	423.0
화합물 133	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(3,6-디히드로-2H-피린-4-일)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2862	379.2
화합물 134	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메톡시-1,4-디히드로피리azol[4,3-d]피리미도[2,3-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.57	328.2
화합물 135	3-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.36	331.1

[0443]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 136	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-9-일 디메틸카르바메이트	HP LC-MS B	2.388	384
화합물 137	3-시클로프로필-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀	HP LC-MS C	3.47	337.2
화합물 138	5-(2,6-디플루오로페닐)-7-플루오로-9-에틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀	HP LC-MS C	3.444	329.2
화합물 139	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-이소프로필-1,6-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	3.136	339.2

[0444]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 140	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로페리azol[4,3-d]피리미도[3,2-d][1,3]디아제핀-9-카르복스아미드	HPLC-MS A	2.502	341.2
화합물 141	1-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]페리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-9-일)-3-메틸이미다졸리딘-2-온	HPLC-MS A	2.625	395.23
화합물 142	5-(2,6-디플루오로페닐)-10-메톡시-1,4-디히드로페리azol[4,3-d]피리미도[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.77	328.2
화합물 143	3-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]페리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.57	345.2

[0445]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 144	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로페리azol[4,3-d]피리도[4,3-f][1,3]디아제핀-9- 올	HPLC-MS C	2.208	314
화합물 145	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메틸-3-(메틸티오)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.62	357.2
화합물 146	5-(2,6-디플루오로페닐)-3-(메틸티오)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.43	343.2
화합물 147	9-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로페리azol[4,3-d]피리도[4,3- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.62	332

[0446]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	채류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 148	7-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(트리플루오로메틸)-1,4-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[4,3-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	4.058	400.2
화합물 149	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-1,6-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[4,3-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS B	1.73	380
화합물 150	2-(4-(2,6-디프로벤조[di]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-5-일)-3,5-디플루오로페닐)아미노)에탄-1-올	HP LC-MS A	2.515	356.2
화합물 151	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(트리플루오로메틸)-1,4-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[4,3-d][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	2.515	356.2

[0447]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 152	5-(2,6-디클로로페닐)-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.42	344.2
화합물 153	4-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피리azol로[4,3-d]피리도[4,3-d][1,3]디아제핀-7-일)모노플린	HPLC-MS B	2.64	383
화합물 154	5-(2,6-디플루오로페닐)-3-(6-메틸피리미딘-4-일)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.115	389.2
화합물 155	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-8-(테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.919	413.2

[0448]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 156	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀-8-카르복실산	HPLC-MS C	2.04	355.0
화합물 157	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-메틸-N-(테트라히드로-2H-피린-4-일)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀-8-카르복스아미드	HPLC-MS C	2.74	438.2
화합물 158	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-8-메톡시-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.818	343
화합물 159	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-(H-피리azol-5-일)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.628	363.2

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 160	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-8-(1H-피리azol-5-일)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.705	379
화합물 161	5-(2-브로모-6-플루오로페닐)-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.884	373
화합물 162	N-(3-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-8-일)페닐)아세트아미드	HPLC-MS B	2.549	430.4
화합물 163	5-(2-플루오로-6-아이오도페닐)-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.501	419

[0450]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	채류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 164	메틸-(5-(2,6-디플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-디[1,3]디아제핀-8-일)카르바메이트	HPLC-MS A	2.611	370
화합물 165	메틸-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-디[1,3]디아제핀-9-일)카르바메이트	HPLC-MS A	2.61	370.3
화합물 166	3-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-7-플루오로-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-디[1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.67	363
화합물 167	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-에틸-7-플루오로-1,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-디[1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.03	343

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 168	3-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-9-에틸-7-플루오로-1,4- 디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.91	377
화합물 169	5-(2,6-디플루오로페닐)-7-플루오로-8-메톡시-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	2.976	345
화합물 170	5-(2,6-디플루오로페닐)-7,8-디플루오로-1,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.331	333.2
화합물 171	3,9-디클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[4,3- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.89	366

[0452]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 172	5-(2-플루오로-6-메틸페닐)-9-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HP LC-MS B	3.371	307.2
화합물 173	5-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)-9-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HP LC-MS C	3.44	341.2
화합물 174	3,5-디플루오로-N,N-디메틸-4-(9-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-5-일)아닐린	HP LC-MS C	3.43	354.2
화합물 175	9-메틸-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HP LC-MS A	2.843	329

[0453]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 176	5-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-9-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.077	391
화합물 177	2,4-디플루오로-3-(9-메틸-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4- d][1,3]디아제핀-5- 일)아닐린	HPLC-MS C	2.99	326
화합물 178	5-(2,6-디플루오로-3-메틸페닐)-9-메틸-2,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.43	325
화합물 179	5-(2,6-디플루오로-4-메틸페닐)-9-메틸-2,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.43	325

[0454]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 180	5-(2,6-디플루오로-3-메톡시페닐)-9-메틸-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.43	325
화합물 181	2,4-디플루오로-N,N-디메틸-3-(9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀-5-일)아닐린	HPLC-MS C	3.29	341.2
화합물 182	9-메틸-5-(2,3,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.36	329.0
화합물 183	5-(3-브로모-2-클로로-6-플루오로페닐)-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.65	406.9

[0455]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HP LC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 184	5-(3-브로모-6-클로로-2-플루오로페닐)-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-디[1,3]디아제핀	HP LC-MS C	3.67	407
화합물 185	5-(2-클로로-3,6-디플루오로페닐)-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-디[1,3]디아제핀	HP LC-MS C	3.44	345.0
화합물 186	5-(6-클로로-2,3-디플루오로페닐)-9-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-디[1,3]디아제핀	HP LC-MS C	3.46	345.0
화합물 187	4-(5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-디[1,3]디아제핀-9-일)모르폴린	HP LC-MS C	3.059	398.01

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	채류시간 (min)	m+H 실측치
화합물 188	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-(트리플루오로메틸)-1,4-디히드로피리딘올로[4,3-d]피리도[4,3-d]피리다아제핀	HPLC-MS B	3.32	382
화합물 189	9-(트리플루오로메틸)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.71	383.2
화합물 190	9-클로로-5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-2,4-디히드로피리딘올로[4,3-d]피리도[4,3-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS A	3.098	350

[0457]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 191	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(4,4-디플루오로페리딘-1-일)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.52	416.2
화합물 192	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-(4,4-디플루오로페리딘-1-일)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.6	432
화합물 193	9-(4,4-디플루오로페리딘-1-일)-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.61	434

[0458]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 194	9-(3,3-디플루오로아세티딘-1-일)-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.86	349.2
화합물 195	9-(3,3-디플루오로아세티딘-1-일)-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.35	388
화합물 196	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-(3,3-디플루오로아세티딘-1-일)-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.67	404

[0459]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	채류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 197	9-(디플루오로메톡시)-5-(2,6-디플루오로페닐)-2,4-디히드로피리졸로[4,3-d]피리도[4,3-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.8	364
화합물 198	9-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[<i>d</i>]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-8-카복실산_산	HPLC-MS D	2.18	375.2
화합물 199	9-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2,6-디히드로벤조[<i>d</i>]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀-8-카복실스아이드	HPLC-MS A	2.68	458.2

[0460]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 200	9-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-N-에틸-2,6-디히드로벤조[<i>d</i>]피리졸로[3,4- <i>f</i>]1,3,4-옥사디아졸-8-카르복사미드	HPLC-MS A	2.71	402.2
화합물 201	N-(tert-부틸)-9-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-2,6-디히드로벤조[<i>d</i>]피리졸로[3,4- <i>f</i>]1,3,4-옥사디아졸-8-카르복사미드	HPLC-MS A	3.22	430.2
화합물 202	9-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2,2-트리플루오로에틸)-2,6-디히드로벤조[<i>d</i>]피리졸로[3,4- <i>f</i>]1,3,4-옥사디아졸-8-카르복사미드	HPLC-MS A	3.08	456.2

[0461]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 203	9-플루오로-5-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,6-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.44	333
화합물 204	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(2-플루오로에틸)-2,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.23	343.2
화합물 205	5-(2,6-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)-9-에틸-2,4-디히드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.125	379

[0462]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	검출 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 206	5-(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-9-메틸-2,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4- di[1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.60	361.0
화합물 207	벤질-(5-(2,6-디플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-di[1,3]디아제핀-9- 일)카르바메이트	HPLC-MS C	3.77	446.2
화합물 208	2-(5-(2,6-디플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리azol-3,4-di[1,3]디아제핀-9- 일)에탄-1-올	HPLC-MS C	2.74	341.20

[0463]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 209	9-(2-클로로에틸)-5-(2,6-디플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.45	359.10
화합물 210	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로-11,31-디옥솔로[4',5',4,5]벤조[1,2-d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.45	341
화합물 211	5-(2,6-디플루오로페닐)-N-에틸-9-플루오로-2,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-8-카르복스아미드	HPLC-MS D	2.57	386.2

[0464]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 212	5-(2,6-디플루오로페닐)-3,9-디메틸-2,4-디히드로벤조[d]피리azol-1,3,4-디히드리아제핀	HPLC-MS C	3.38	325.2
화합물 213	5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로피리azol-[4,3-d]피리미도[5,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.55	299.20
화합물 214	5-(2,6-디플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-9-플루오로-2,4-디히드로벤조[d]피리azol-[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.76	399

[0465]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 215	5-(4-(디플루오로메톡시)-2,6-디플루오로페닐)-9-플루오로-1,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.52	381.2
화합물 216	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-플루오로-N-(2-플루오로에틸)-2,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀-8-카복시아미드	HPLC-MS A	2.67	404.2
화합물 217	5-(2,6-디플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-9-에틸-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.71	379.2

[0466]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	검출 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 218	5-(2,6-디플루오로페닐)-2,4-디히드로피리졸로[4,3-d]피리미도[5,4-d][1,3]디아제핀-8-아민	HPLC-MS C	2.43	314.20
화합물 219	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-(4-메틸피페리딘-1-일)-2,4-디히드로피리졸로[4,3-d]피리미도[5,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.54	397.2
화합물 220	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-플루오로-8-(테트라히드로-2H-피리딘-4-일)우시)-2,4-디히드로벤조[4,3-d]피리azol[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS D	2.62	415.2

[0467]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 221	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-8-(테트라히드로-2H-피린-4-일)옥시)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS D	2.74	431.2
화합물 222	5-(2,6-디클로로페닐)-9-플루오로-8-(테트라히드로-2H-피린-4-일)옥시)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.44	447.2
화합물 223	9-플루오로-5-(2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-8-(테트라히드로-2H-피린-4-일)옥시)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.45	465.2

[0468]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 224	5-(2-클로로-6-(트리플루오로메틸)페닐)-9-플루오로-8-(테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.51	481.2
화합물 225	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-플루오로-8-(피리다진-3-일)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.96	393.2
화합물 226	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-플루오로-8-(피리다진-4-일)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	2.99	393.2

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 227	5-(2,6-디클로로페닐)-9-플루오로-8-(피리다진-3-일)-2,4- 디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.56	425
화합물 228	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-8-(피리다진-3-일)-2,4- 디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.49	409.2
화합물 229	5-(2,6-디클로로페닐)-9-플루오로-8-(피리다진-4-일)-2,4- 디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.55	425

[0470]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	계류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 230	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-8-(페리디딘-4-일)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	2.48	409.2
화합물 231	5-(2,6-디플루오로페닐)-9-플루오로-8-케탈-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS B	3.19	391.2
화합물 232	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-8-(벤젠-3-일옥시)-2,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	4.06	417.2

[0471]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류시간 (min)	m+H 실측치
화합물 233	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-(2-플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.75	391.2
화합물 234	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-(2-플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.83	407.2
화합물 235	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-8-이소프로폭시-2,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.67	389.2

[0472]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	채류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 236	5-(2,6-디플로로페닐)-8-(2-플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d]1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.9	423.2
화합물 237	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d]1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.79	391.2
화합물 238	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-8-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리azol[3,4- d]1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.87	407.2

[0473]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	채류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 239	8-(sec-부톡시)-5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-2,6-다이드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.87	403.2
화합물 240	5-(2,6-디플루오로페닐)-8-(3-플루오로페닐)-2,4-다이드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.81	391.2
화합물 241	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-8-(3-플루오로페닐)-2,4-다이드로벤조[d]피리azol로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.89	407.2

[0474]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 242	5-(2,6-디클로로페닐)-8-(4-플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.94	423.2
화합물 243	5-(2,6-디클로로페닐)-8-(3-플루오로페닐)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS C	3.97	423.2
화합물 244	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-8-케투시-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS D	3.56	423.2

[0475]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체크 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 245	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-8-(시클로헥실옥시)-9-플루오로-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS D	3.23	415.2
화합물 246	5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-8-(1-에틸-1H-이미다졸-2-일)-2,4-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS D	1.80	407.2
화합물 247	(S)-8-(sec-부톡시)-5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-2,6-디히드로벤조[d]피리졸로[3,4-d][1,3]디아제핀	HPLC-MS D	3.17	403.2

[0476]

화합물-번호	IUPAC-명칭	HPLC-MS- 방법	체류 시간 (min)	m+H 실측치
화합물 248	(R)-8-(sec-부톡시)-5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-9-플루오로-2,6-다히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀	HPLC-MS D	3.17	403.2

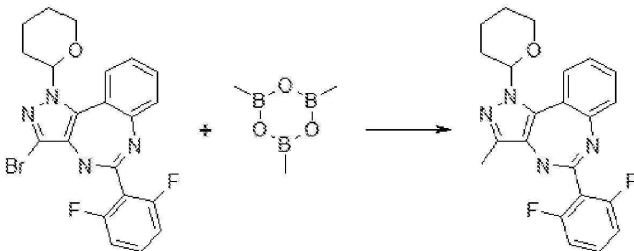
[0477]

[0478]

[0479]

표 3으로부터의 하기 화합물을 추가의 단계로 합성하였다.

실시예 52



[0480]

[0481]

중간체 35, 5-(2,6-디플루오로페닐)-3-메틸-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제된 3-브로모-5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀을 디옥산 중에 용해시켰다. 1 당량 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리란, 2 당량 Cs₂CO₃, 및 0.2 당량 Pd(PPh₃)₄를 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, 마이크로웨이브 조건 하에 140°C에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 MeOH로 세척하

였다. 감압 하에 농축시킨 후, 혼합물을 추가 정제 없이 사용하였다. 추가의 단계, 탈보호를 상응하는 상기 절차에 따라 수행하였다.

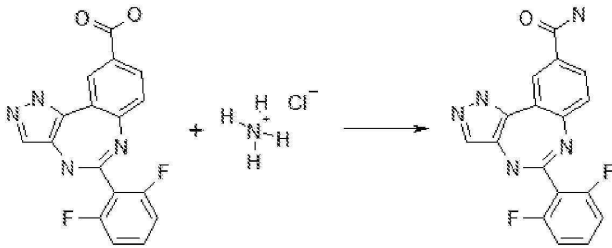
[0482] 실시예 53



[0483]

[0484] 화합물 81, 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-8-카르복사미드. 탈 보호 후 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-8-카르복실산 조물질을 건조 DMF 중에 용해시켰다. 1.5 당량 EDCI, 1.8 당량 HOBt, 2 당량 NH₄Cl, 및 6 당량 트리에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SEMIprep 크로마토 그래피에 의해 정제하였다.

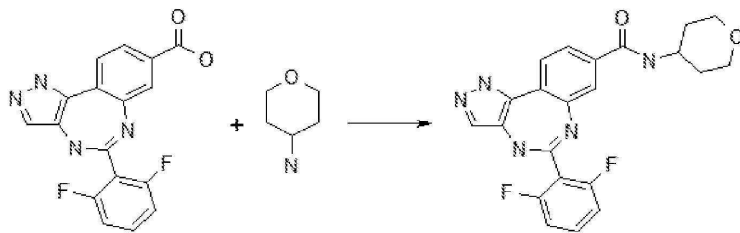
[0485] 실시예 54



[0486]

[0487] 화합물 93, 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복사미드. 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복사미드를 출발 물질로서 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복실산을 사용하여 이 절차에 따라 합성하였다.

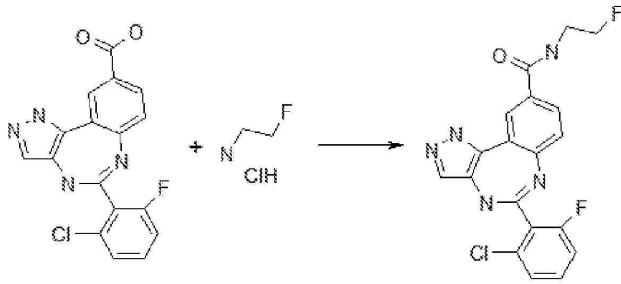
[0488] 실시예 55



[0489]

[0490] 화합물 95, 5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-8-카르복사미드. 5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-8-카르복사미드를 출발 물질로서 테트라히드로-2H-피란-4-아민 및 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-8-카르복실산을 사용하여 이 절차에 따라 합성하였다.

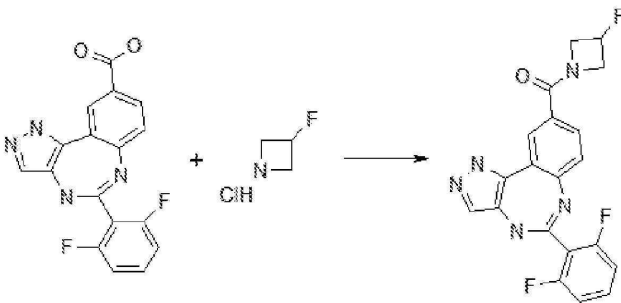
[0491] 실시예 56



[0492]

[0493] 화합물 97, 5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복사미드. 5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복사미드를 출발 물질로서 2-플루오로에탄-1-아민 히드록로라이드 및 5-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복실산을 사용하여 이 절차에 따라 합성하였다.

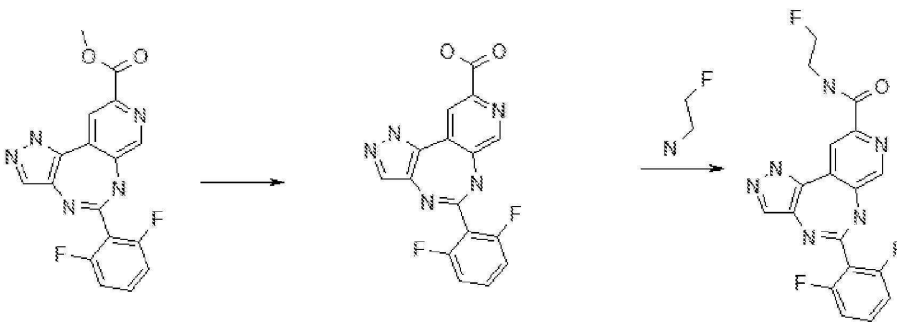
[0494] 실시예 57



[0495]

[0496] 화합물 110, (5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-일)(3-플루오로아제티딘-1-일)메탄논. (5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-일)(3-플루오로아제티딘-1-일)메탄논을 출발 물질로서 3-플루오로아제티딘 히드록로라이드 및 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복실산을 사용하여 이 절차에 따라 합성하였다.

[0497] 실시예 58



[0498]

[0499] 화합물 112

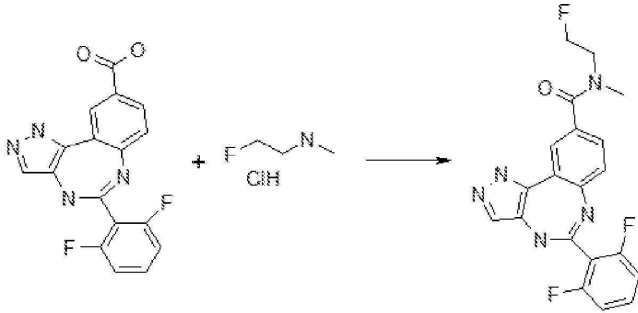
[0500] 단계 1

[0501] 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[4,3-f][1,3]디아제핀-9-카르복실산. 메틸 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[4,3-f][1,3]디아제핀-9-카르복실레이트를 THF 중에 용해시키고, 포화 수성 LiOH를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0502] 단계 2

[0503] 5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[4,3-f][1,3]디아제핀-9-카르복사미드. 5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[4,3-f][1,3]디아제핀-9-카르복사미드를 출발 물질로서 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[4,3-f][1,3]디아제핀-9-카르복실산 및 2-플루오로에탄-1-아민을 사용하여 이 절차에 따라 합성하였다.

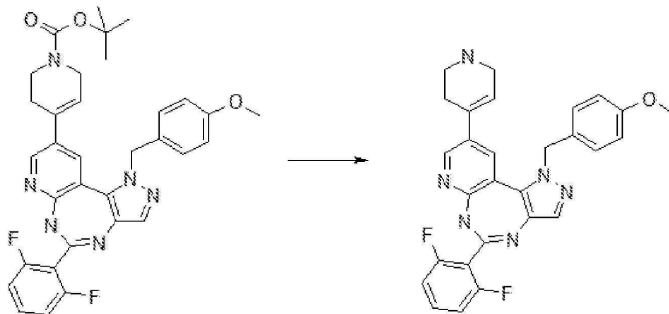
[0504] 실시예 59



[0505]

[0506] 화합물 113, 5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-N-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복사미드. 5-(2,6-디플루오로페닐)-N-(2-플루오로에틸)-N-메틸-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복사미드를 출발 물질로서 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로벤조[d]피라졸로[3,4-f][1,3]디아제핀-9-카르복실산 (2-플루오로-에틸)-메틸-아민 히드로 클로라이드를 사용하여 이 절차에 따라 합성하였다.

[0507] 실시예 60

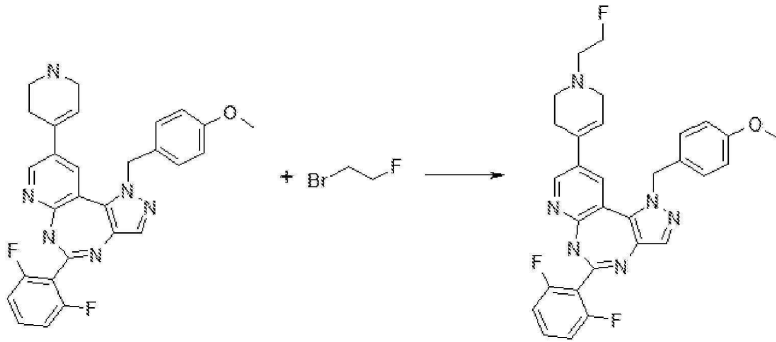


[0508]

[0509] 화합물 128

[0510] 단계 1

[0511] 5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-9-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀. tert-부틸 4-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀-9-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트를 디옥산 중 4M HCl 중 에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 추가 정제 없이 사용하였다.



[0512]

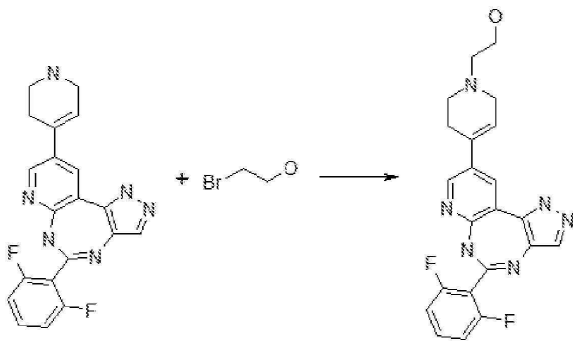
[0513] 단계 2

[0514]

5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(1-(2-플루오로에틸)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1-(4-메톡시벤질)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀. 1-브로모-2-플루오로에탄 및 염화수소 및 염화수소 및 5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-9-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀을 건조 DMF 중에 용해시키고, 2 당량 1-브로모-2-플루오로에탄 및 4 당량 DIPEA를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 120℃에서 15분 동안 교반하였다. 2 당량 1-브로모-2-플루오로에탄을 첨가한 후 가열을 반복하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 상기 기재된 바와 같이 탈보호를 위한 추가 정제 없이 사용하였다.

[0515]

실시예 61



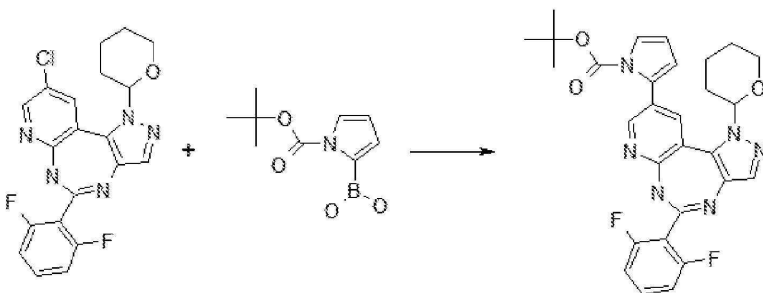
[0516]

[0517]

화합물 132, 2-(4-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀-9-일)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-일)에탄-1-올. 5-(2,6-디플루오로페닐)-9-(1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀을 건조 DMF 중에 용해시켰다. 4 당량 DIPEA 및 1 당량 2-브로모에탄-1-올을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 3 당량 DIPEA 및 2 당량 2-브로모에탄-1-올을 첨가하고, 혼합물을 다시 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0518]

실시예 62



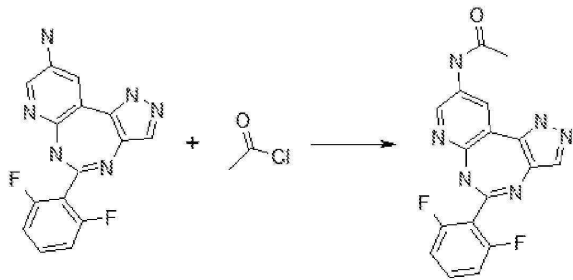
[0519]

[0520]

중간체 36, tert-부틸 2-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀-9-일)-1H-피롤-1-카르복실레이트. 9-클로로-5-(2,6-디플루오로페닐)-1-(테트라

히드로-2H-피란-2-일)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀을 디옥산 중에 용해시켰다. 1.5 당량 (1-(tert-부톡시카르보닐)-1H-피롤-2-일)보론산, 12 당량 2M Na₂CO₃ 용액을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 탈기시킨 후, 0.2 당량 Pd dppf를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 추가의 1.5 당량 (1-(tert-부톡시카르보닐)-1H-피롤-2-일)보론산 및 0.2 당량 Pd dppf 0.2 eq을 첨가하고, 혼합물을 다시 마이크로웨이브 조건 하에 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 이 첨가 및 가열을 2회 반복하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 후속 단계, 탈보호를 상기 조건 하에 수행하였다.

[0521] 실시예 63



[0522]

[0523] 화합물 90, N-(5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀-9-일)아세트아미드 및 N-(1-아세틸-5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀-9-일)아세트아미드. 5-(2,6-디플루오로페닐)-1,6-디히드로피라졸로[4,3-d]피리도[3,2-f][1,3]디아제핀-9-아민을 DCM 중에 용해시키고, 4 당량 아세트일 클로라이드 및 2 당량 트리ethyl아민을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 메탄올 및 NaHCO₃ 포화 수용액으로 희석하고, 이어서 NaOH 고체로 염기성화시키고, 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2M HCl로 중화시키고, 이어서 감압 하에 농축시키고, SEMIprep 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0524] 실시예 64

[0525] 표 3의 화합물을 하기 절차에 따라 키나제 세트에 대한 그의 억제 효과에 대해 시험하였다.

[0526] 생화학적 검정:

[0527] TR-FRET 란타스크린(LanthaScreen) Eu 키나제 결합 검정 억제제 연구를 위한 기본 프로토콜을 하기와 같이 수행하였다. 억제제를 평가하기 위한 란타스크린 키나제 결합 검정 (써모피셔(ThermoFisher)/USA)을 384 웰 작은 부피 플레이트 내로 상응하는 DMSO 희석물 중 시험 화합물 5 μl/ 키나제/항체 혼합물 5 μl, 추적자 5 μl의 첨가에 의해 수행하였다. 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 판독하였다. 방출 비의 데이터 분석은 란타스크린 Eu 키나제 결합 검정 프로토콜에 따랐다.

[0528] 키나제 및 검정 성분을 키트 프로토콜에 따라 최종 농도로 조정하였다. LRRK2의 경우: 1X 키나제 완충제 A 중 5 nM wt 인간 LRRK2 (축매 부위) 또는 G2019S 인간 LRRK2 (축매 부위) (써모피셔/USA), 2 nM Eu-항-GST 항체, 10 nM 키나제 추적자 236. NUAK1의 경우: 1X 키나제 완충제 A 중 8 nM wt 인간 NUAK1 (전장) (써모피셔/USA), 2 nM Eu-항-His 항체, 5 nM 키나제 추적자 236.

[0529] HTRF KinEASE 검정 (시스바이오(Cisbio)/FRA) 억제제 연구를 위한 기본 프로토콜은 하기 2 단계를 포함하였다:

[0530] 효소적 단계: 상응하는 DMSO 희석물 중 시험 화합물 4 μl, 키나제/기질 혼합물 4 μl, ATP 2 μl를 384 웰 작은 부피 플레이트에 첨가하였다. 실온에서 적어도 30분 동안 인큐베이션한다.

[0531] 검출 단계: 5 μl 항체 및 5 μl 스트렙타비딘-XL665의 첨가, 60분 후 플레이트 판독. KinEASE 검정 프로토콜에 따른 방출 비의 데이터 분석.

[0532] 키나제 및 검정 성분을 키트 프로토콜에 따라 최종 농도로 조정하였다. TYK2의 경우: 1x 키나제 완충제 중 2 nM wt 인간 TYK2 (축매 부위) (시그널캠(SignalChem)/CAN), 1 μM HTRF KinEASE-TK 기질-비오틴, 1 μM ATP

[0533] 생화학적 시험으로부터의 결과는 하기와 같았다:

[0534] LRRK2 (wt) 및 LRRK2 (G2019)에 대한 억제 활성

- [0535] 하기 화합물은 10 nM 미만의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 93; 화합물 200; 화합물 248; 화합물 143; 화합물 247; 화합물 35; 화합물 183; 화합물 135; 화합물 97; 화합물 101; 화합물 67; 화합물 187; 화합물 36; 화합물 117; 화합물 94; 화합물 202; 화합물 103; 화합물 138; 화합물 171; 화합물 147; 화합물 211; 화합물 95; 화합물 162; 화합물 71; 화합물 207; 화합물 81; 화합물 201; 화합물 197; 화합물 225; 화합물 141; 화합물 69; 화합물 73; 화합물 166; 화합물 64; 화합물 61; 화합물 226; 화합물 88; 화합물 167; 화합물 152; 화합물 50; 화합물 76; 화합물 190; 화합물 25; 화합물 102; 화합물 165; 화합물 72; 화합물 220; 화합물 182; 화합물 128; 화합물 168; 화합물 161; 화합물 184; 화합물 53; 화합물 120; 화합물 209; 화합물 231; 화합물 49; 화합물 188; 화합물 127; 화합물 196; 화합물 178; 화합물 169; 화합물 79; 화합물 149; 화합물 151; 화합물 45; 화합물 133; 화합물 115; 화합물 44; 화합물 157; 화합물 210; 화합물 126; 화합물 156; 화합물 125; 화합물 33; 화합물 51; 화합물 164; 화합물 40; 화합물 140; 화합물 78; 화합물 195; 화합물 242; 화합물 27; 화합물 132; 화합물 47; 화합물 237; 화합물 173; 화합물 218; 화합물 145; 화합물 180; 화합물 46; 화합물 42; 화합물 38; 화합물 158; 화합물 86; 화합물 77; 화합물 216; 화합물 206; 화합물 236; 화합물 68; 화합물 217; 화합물 43; 화합물 139; 화합물 90; 화합물 41; 화합물 239; 화합물 194; 화합물 238; 화합물 34; 화합물 112; 화합물 175; 화합물 63; 화합물 18; 화합물 98; 화합물 136; 화합물 146; 화합물 8; 화합물 172; 화합물 176; 화합물 179; 화합물 205; 화합물 241; 화합물 240; 화합물 222; 화합물 87; 화합물 204; 화합물 123; 화합물 191; 화합물 52; 화합물 192; 화합물 163; 화합물 159; 화합물 212; 화합물 39; 화합물 215; 화합물 223; 화합물 228; 화합물 37; 화합물 186; 및 화합물 198.
- [0536] 하기 화합물은 10 nM 내지 100 nM의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 234; 화합물 150; 화합물 124; 화합물 32; 화합물 99; 화합물 160; 화합물 219; 화합물 177; 화합물 185; 화합물 221; 화합물 131; 화합물 189; 화합물 105; 화합물 110; 화합물 100; 화합물 130; 화합물 137; 화합물 230; 화합물 232; 화합물 233; 화합물 208; 화합물 235; 화합물 203; 화합물 243; 화합물 245; 화합물 11; 화합물 199; 화합물 30; 화합물 214; 화합물 148; 화합물 13; 화합물 244; 화합물 193; 화합물 229; 화합물 224; 화합물 113; 화합물 107; 화합물 170; 화합물 142; 화합물 213; 화합물 181; 화합물 111; 화합물 122; 화합물 31; 화합물 129; 화합물 82; 화합물 155; 화합물 14; 화합물 84; 화합물 29; 화합물 104; 화합물 83; 화합물 227; 및 화합물 66.
- [0537] 하기 화합물은 100 nM 내지 1000 nM의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 56; 화합물 108; 화합물 114; 화합물 75; 화합물 144; 화합물 119; 화합물 59; 화합물 57; 화합물 118; 화합물 48; 화합물 60; 화합물 62; 화합물 1; 화합물 134; 화합물 174; 화합물 106; 화합물 3; 화합물 21; 화합물 89; 화합물 24; 화합물 17; 화합물 91; 화합물 92; 화합물 80; 화합물 116; 화합물 12; 및 화합물 9.
- [0538] TYK2에 대한 억제 활성
- [0539] 하기 화합물은 10 nM 미만의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 73; 화합물 242; 화합물 226; 화합물 229; 화합물 95; 화합물 230; 화합물 162; 화합물 222; 화합물 241; 화합물 157; 화합물 236; 화합물 81; 화합물 228; 및 화합물 221.
- [0540] 하기 화합물은 10 nM 내지 100 nM의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 225; 화합물 156; 화합물 247; 화합물 231; 화합물 216; 화합물 72; 화합물 237; 화합물 160; 화합물 88; 화합물 239; 화합물 155; 화합물 105; 화합물 220; 화합물 227; 화합물 243; 화합물 159; 화합물 198; 화합물 211; 화합물 235; 화합물 71; 화합물 224; 화합물 49; 화합물 52; 화합물 197; 화합물 248; 화합물 232; 화합물 238; 화합물 245; 화합물 223; 화합물 240; 화합물 98; 화합물 69; 화합물 218; 화합물 127; 화합물 34; 화합물 164; 화합물 135; 화합물 158; 화합물 99; 화합물 200; 화합물 76; 화합물 190; 화합물 27; 화합물 171; 화합물 219; 화합물 68; 화합물 8; 화합물 66; 화합물 30; 화합물 147; 화합물 169; 화합물 33; 화합물 201; 화합물 210; 화합물 53; 화합물 234; 화합물 233; 화합물 202; 및 화합물 89.
- [0541] 하기 화합물은 100 nM 내지 1000 nM의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 42; 화합물 11; 화합물 90; 화합물 64; 화합물 43; 화합물 143; 화합물 152; 화합물 111; 화합물 35; 화합물 25; 화합물 39; 화합물 32; 화합물 79; 화합물 61; 화합물 165; 화합물 78; 화합물 37; 화합물 203; 화합물 119; 화합물 18; 화합물 161; 화합물 215; 화합물 36; 화합물 94; 화합물 114; 화합물 50; 화합물 125; 화합물 103; 화합물 107; 화합물 150; 화합물 108; 화합물 146; 화합물 194; 화합물 93; 화합물 199; 화합물 183; 화합물 172; 화합물 163; 화합물 184; 화합물 166; 화합물 244; 화합물 217; 화합물 186; 화합물 38; 화합물 56; 화합물 182; 화합물 45; 화합물 115; 화합물

170; 화합물 138; 화합물 126; 화합물 214; 화합물 106; 화합물 60; 및 화합물 168.

[0542] NUAK1에 대한 억제 활성

[0543] 하기 화합물은 10 nM 미만의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 71; 화합물 165; 화합물 234; 화합물 237; 및 화합물 226.

[0544] 하기 화합물은 10 nM 내지 100 nM의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 72; 화합물 36; 화합물 143; 화합물 53; 화합물 225; 화합물 171; 화합물 155; 화합물 164; 화합물 233; 화합물 127; 화합물 35; 화합물 135; 화합물 168; 화합물 126; 화합물 175; 화합물 231; 화합물 241; 화합물 211; 화합물 160; 화합물 228; 화합물 68; 화합물 218; 화합물 166; 화합물 69; 화합물 73; 화합물 125; 화합물 202; 화합물 115; 화합물 44; 화합물 76; 화합물 216; 화합물 235; 화합물 99; 화합물 42; 화합물 183; 화합물 27; 화합물 93; 화합물 158; 화합물 215; 화합물 162; 화합물 230; 화합물 194; 화합물 200; 화합물 147; 화합물 88; 화합물 207; 화합물 103; 화합물 238; 화합물 61; 화합물 159; 화합물 180; 화합물 186; 화합물 182; 화합물 34; 화합물 33; 화합물 184; 화합물 25; 화합물 64; 화합물 173; 화합물 138; 화합물 203; 화합물 197; 화합물 95; 화합물 98; 화합물 179; 화합물 240; 화합물 169; 화합물 210; 화합물 247; 화합물 94; 화합물 161; 화합물 209; 화합물 43; 화합물 178; 화합물 46; 화합물 190; 화합물 50; 화합물 11; 및 화합물 242.

[0545] 하기 화합물은 100 nM 내지 1000 nM의 IC₅₀을 가졌다: 화합물 150; 화합물 32; 화합물 188; 화합물 201; 화합물 167; 화합물 8; 화합물 105; 화합물 78; 화합물 204; 화합물 157; 화합물 37; 화합물 219; 화합물 146; 화합물 221; 화합물 177; 화합물 217; 화합물 18; 화합물 172; 화합물 220; 화합물 208; 화합물 163; 화합물 214; 화합물 206; 화합물 176; 화합물 45; 화합물 152; 화합물 156; 화합물 100; 화합물 87; 화합물 51; 화합물 151; 화합물 243; 화합물 39; 화합물 40; 화합물 212; 화합물 47; 화합물 59; 화합물 222; 화합물 229; 화합물 198; 화합물 239; 화합물 49; 화합물 38; 화합물 145; 화합물 102; 화합물 236; 화합물 90; 화합물 245; 화합물 185; 화합물 41; 화합물 223; 화합물 136; 화합물 227; 화합물 137; 화합물 114; 화합물 140; 및 화합물 205.

[0546] 참조에 의한 포함

[0547] 다른 문서, 예컨대 특허, 특허 출원, 특허 공개, 저널, 도서, 논문, 웹 콘텐츠의 언급 및 인용이 본 개시내용 전반에 걸쳐 이루어졌다. 이에 의해 모든 이러한 문서들은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0548] 등가물

[0549] 본원에 제시되고 기재된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형 및 그의 수많은 추가의 실시양태가 본원에 인용된 과학 및 특허 문헌에 대한 참고를 비롯하여 본 문헌의 전체 내용으로부터 관련 기술분야의 기술자에게 자명할 것이다. 본원의 대상은 그의 다양한 실시양태 및 그의 등가물에 본 발명의 실시예 적합화될 수 있는 중요한 정보, 예시 및 지침을 포함한다.