



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0054246
(43) 공개일자 2014년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/94 (2006.01) *C07D 239/72* (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7006731

(22) 출원일자(국제) 2012년08월17일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2014년03월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/051247

(87) 국제공개번호 WO 2013/025958
국제공개일자 2013년02월21일

(30) 우선권주장
61/524,925 2011년08월18일 미국(US)

(71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉츄얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980 (우: 티더블유8 9지에스)

(72) 발명자
베리, 마이클, 조나단
미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250
카실라스, 린다, 엔.
미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지빌 로드 1250
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
심미성 양영준 양영화

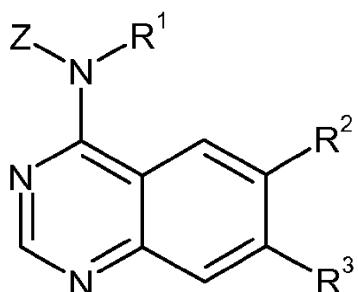
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 키나제 억제제로서의 아미노 퀴나졸린

(57) 요약

하기 화학식 (화학식 I)을 갖는 화합물. 및 이를 제조 및 사용하는 방법이 개시되어 있다.

〈화학식 1〉



상기 식에서, R^1 , R^2 , R^3 및 Z 는 본원에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

찬리, 아담, 케네스

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

데마르티노, 마이클, 피.

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

동, 샤오양

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

에이댐, 패트릭, 엠.

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

해일리, 파멜라, 에이.

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

마르퀴스, 로버트, 더블유., 주니어

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

라만줄루, 조쉬, 엠.

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

로마노, 조셉, 제이.

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

신하우스, 로버트, 알., 주니어

미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

샤, 애미, 라크다왈라

미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들
랜드 로드 709

웡, 그렌

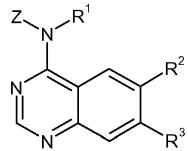
미국 19426 펜실베니아주 칼리지빌 사우쓰 칼리지
빌 로드 1250

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 H, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-CO(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 (C_1-C_4) 알킬이고;

R^2 는 $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NH_2$, 또는 $-SO_2NR^bR^c$ 이고,

여기서 R^a 는 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4-7원 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서

상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 폐닐, 5-6원 헤테로아릴, 9-10원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로시클로알킬 및 (폐닐) (C_1-C_4) 알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고, 이때의 (C_3-C_7) 시클로알킬, 폐닐, (폐닐) (C_1-C_4) 알킬)아미노-, 5-6원 헤테로아릴, 9-10원 헤테로아릴 또는 4-7원 헤테로시클로알킬은 할로젠, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 폐닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 4-7원 헤테로시클로알킬은 할로젠, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 폐닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 옥소 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

상기 아릴 또는 헤테로아릴은 할로젠, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 폐닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬- 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고;

R^b 는 (C_1-C_6) 알킬 또는 4-7원 헤테로시클로알킬이고, 여기서

상기 (C_1-C_6) 알킬은 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬) (C_1-C_4) 알킬)아미노-, 5-6원 헤테로아릴, 및 4-7원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 5-6원 헤테로아릴 또는 4-7원 헤테로시클로알킬은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

상기 4-7원 헤테로시클로알킬은 히드록실, 아미노, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 옥소 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

R^c 는 H, (C_1-C_4) 알콕시 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나;

또는 R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 질소 및 산소로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2 개의 추가 고리 헤테로원자를 임의로 함유하는 3-7원 헤테로시클로알킬 기를 형성하고, 여기서 상기 3-7원 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬, 히드록시, $-CO_2H$ 및 $-CO(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고;

R^3 은 H, 할로겐, 히드록시, (C_1-C_4) 알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, 할로 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_2-C_4) 알케닐-, (C_1-C_4) 알콕시-, (C_2-C_4) 알케닐옥시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시-, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬-, 히드록시 (C_2-C_6) 알콕시-, 히드록시 (C_3-C_4) 알케닐-, 시아노 (C_1-C_4) 알킬-, 시아노 (C_2-C_6) 알콕시-, (C_1-C_4) 알킬-티오- (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알킬-술포닐- (C_2-C_4) 알콕시-, 카르복시- (C_1-C_6) 알콕시-, 카르복시- (C_2-C_4) 알케닐-옥시-, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐 (C_1-C_6) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐 (C_2-C_4) 알케닐-, 카르복시- (C_2-C_4) 알케닐-, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐 (C_2-C_4) 알케닐-, 아미노카르보닐 (C_1-C_6) 알콕시-, 아미노카르보닐 (C_2-C_4) 알케닐-옥시-, (C_3-C_6) 시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시-, (C_3-C_6) 시클로알콕시-, 4-6원-헤테로시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시-, 또는 4-6원-헤테로시클로알킬-옥시-이고,

여기서 할로 (C_1-C_4) 알킬-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, 또는 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시- 기는 2 또는 3개의 할로 원자를 함유하고,

(C_3-C_6) 시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시- 또는 (C_3-C_6) 시클로알콕시-의 (C_3-C_6) 시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시 및 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고,

4-6원 헤테로시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시- 또는 4-6원-헤테로시클로알킬-옥시-의 4-6원 헤테로시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시 및 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

Z는 페닐 또는 아릴 (C_1-C_4) 알킬-이고, 여기서 페닐 기 또는 아릴 (C_1-C_4) 알킬- 기의 아릴 모이어티는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 에 의해 치환되고, 여기서

R^4 는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐 (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 헤드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐 (C_1-C_4) 알콕시-의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^5 , R^6 및 R^7 은 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

Z는 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 페닐 또는 퍼리딜이고, 여기서

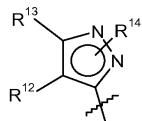
R^8 및 R^9 는 인접한 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리를 형성하고, 여기서 5-원 고리는 R^{11} 에 의해 치환되고;

여기서 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐 (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 헤드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐 (C_1-C_4) 알콕시-의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{10} 또는 R^{11} 중 다른 하나는 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시이

거나; 또는

Z는 하기 화학식을 갖는 피라졸릴이고,



여기서

R¹²는 H, 메틸 또는 히드록시메틸이고;

R¹³은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 히드록시메틸이고;

R¹⁴는 H, OH, 또는 (C₁-C₃)알킬이거나; 또는

R¹² 및 R¹³은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R¹⁵ 및 R¹⁶에 의해 치환된 6-원 고리를 형성하고, 여기서 6-원 고리는 1개의 질소 원자를 임의로 함유하고;

여기서 R¹⁵ 및 R¹⁶은 H, 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 폐녹시, 폐닐(C₁-C₄)알콕시, 히드록실, 히드록시(C₁-C₄)알킬-, 및 아미노카르보닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 폐녹시 또는 폐닐(C₁-C₄)알콕시의 폐닐 모이어티는 할로겐, -CF₃, (C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

단, 화합물은

에틸 5-{[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐] 티오}펜타노에이트,

에틸 4-{[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐]티오}부타노에이트,

에틸 7-{[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐]티오}헵타노에이트,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[(트리플루오로메틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민,

에틸 7-{[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐] 술포닐}헵타노에이트,

N-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[(메틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민,

3-메톡시-5-[[6-[(메틸티오)]-4-퀴나졸리닐]아미노]-페놀,

3-메톡시-5-[[6-[(메틸술피닐)]-4-퀴나졸리닐]아미노]-페놀,

N-[(3,4-디클로로페닐)메틸]-6-(메틸티오)-4-퀴나졸린아민,

N-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-6-(메틸티오)-4-퀴나졸린아민,

6-(메틸티오)-N-[4-(페닐메톡시)페닐]-4-퀴나졸린아민,

6-(메틸술포닐)-N-[4-(페닐메톡시)페닐]-4-퀴나졸린아민,

6-(메틸티오)-N-(4-(페녹시페닐)-4-퀴나졸린아민, 또는

N-(3-(메틸페닐)-6-(메틸티오)-4-퀴나졸린아민이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹⁵이 H, -SO₂(C₁-C₄)알킬, -CO(C₁-C₄)알킬, 또는 (C₁-C₄)알킬이고;

R^2 가 $-SR^a$, $-SOR^a$, 또는 $-SO_2R^a$ 이고, 여기서 R^a 가 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4-7원 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서

상기 (C_1-C_6) 알킬이 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 페닐, 5-6원 헤테로아릴, 9-10원 헤�테로아릴, 4-7원 헤�테로시클로알킬 및 (페닐) (C_1-C_4) 알킬)아미노-로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고, 이때의 (C_3-C_7) 시클로알킬, 페닐, (페닐) (C_1-C_4) 알킬)아미노-, 5-6원 헤�테로아릴, 9-10원 헤�테로아릴 또는 4-7원 헤�테로시클로알킬이 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 페닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 4-7원 헤�테로시클로알킬이 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 페닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 옥소 및 (C_1-C_4) 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

상기 아릴 또는 헤�테로아릴이 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 페닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬- 및 (C_1-C_4) 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고;

R^3 이 H , 할로겐, 히드록시, (C_1-C_4) 알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, 할로 (C_1-C_4) 알킬-, (C_1-C_4) 알콕시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시-, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬-, 히드록시 (C_2-C_6) 알콕시-, 시아노 (C_1-C_4) 알킬-, 시아노 (C_2-C_6) 알콕시-, 카르복시 (C_1-C_6) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐 (C_1-C_6) 알콕시-, (C_3-C_6) 시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시-, (C_3-C_6) 시클로알콕시-, 4-6원-헤테로시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시-, 또는 4-6원-헤테로시클로알콕시-이고,

여기서 할로 (C_1-C_4) 알킬-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, 또는 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시- 기가 2 또는 3개의 할로 원자를 함유하고;

(C_3-C_6) 시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시- 또는 (C_3-C_6) 시클로알콕시-의 (C_3-C_6) 시클로알킬 모이어티가 시아노, 할로, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시 및 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

4-6원-헤테로시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시- 또는 4-6원-헤테로시클로알콕시-의 4-6원-헤테로시클로알킬 모이어티가 시아노, 할로, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시 및 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

Z 가 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 에 의해 치환된 페닐 또는 아릴 (C_1-C_4) 알킬-이고, 여기서

R^4 가 H , 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐 (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐 (C_1-C_4) 알콕시-의 페닐 모이어티가 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^5 , R^6 및 R^7 이 H , 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

Z 가 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 여기서

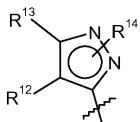
R^8 및 R^9 가 인접한 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N , O 및 S 로부터 각각 독립적으로

선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 여기서 5-원 헤테로시클릭 기가 R¹¹에 의해 치환되고;

여기서 R¹⁰ 또는 R¹¹ 중 하나가 H, 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 페녹시, 페닐(C₁-C₄)알콕시, 히드록실, 히드록시(C₁-C₄)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C₁-C₄)알콕시의 페닐 모이어티가 할로겐, -CF₃, (C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R¹⁰ 또는 R¹¹ 중 다른 하나가 H, 히드록실, 할로겐, -CF₃, 히드록시(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시이거나; 또는

Z가 하기 화학식을 갖는 피라졸릴이고,



여기서

R¹²가 H, 메틸 또는 히드록시메틸이고;

R¹³이 메틸, 트리플루오로메틸 또는 히드록시메틸이고;

R¹⁴가 H, OH, 또는 (C₁-C₃)알킬이거나; 또는

R¹² 및 R¹³이 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R¹⁵ 및 R¹⁶에 의해 치환된 6원 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 헤테로시클릭 고리가 1개의 질소 원자를 함유하고;

여기서 R¹⁵ 및 R¹⁶이 H, 할로겐, 시아노, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 페녹시, 페닐(C₁-C₄)알콕시, 히드록실, 히드록시(C₁-C₄)알킬-, 및 아미노카르보닐로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C₁-C₄)알콕시의 페닐 모이어티가 할로겐, -CF₃, (C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 H인 화합물 또는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R²가 -SO₂R^a인 화합물 또는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬 또는 5-6-원 헤테로시클로알킬 기이고, 여기서

상기 (C₁-C₆)알킬이 히드록실, (C₁-C₂)알콕시, (C₁-C₂)알콕시(C₂-C₃)알콕시-, 아미노, (C₁-C₃ 알킬)아미노-, (C₁-C₃ 알킬)(C₁-C₂ 알킬)아미노-, 5-6-원 헤테로시클로알킬 ((C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환됨), 및 C₃-C₆시클로알킬 ((C₁-C₄)알킬 또는 히드록시(C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고,

상기 5-6원 헤테로시클로알킬이 할로겐, (C₁-C₄)알킬, 및 히드록시(C₁-C₄)알킬-로 이루어진 군으로부터 각각 독

립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고;

여기서 임의의 상기 5-6원 헤테로시클로알킬이 N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 히드록실, (C₁-C₂)알콕시 및 (C₁-C₂)알콕시(C₂-C₃)알콕시-로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬 기이거나, 또는 R^a가 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 (C₁-C₄)알킬 기에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헤테로시클로알킬 기인 화합물 또는 염.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 비치환된 (C₁-C₅)알킬인 화합물 또는 염.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 -CH₃, -CH(CH₃)₂, 또는 -C(CH₃)₃인 화합물 또는 염.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^a가 -CH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂CH₂OH, 또는 테트라하이드로-2H-페란-4-일인 화합물 또는 염.

청구항 10

제1항 또는 제3항에 있어서, R^b가 히드록실, (C₁-C₂)알콕시, (C₁-C₃ 알킬)아미노-, (C₁-C₃ 알킬)(C₁-C₂ 알킬)아미노-에 의해 치환된 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 4-6-원 헤테로시클로알킬, 또는 (C₁-C₄)알킬에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헤테로아릴인 화합물 또는 염.

청구항 11

제1항 또는 제3항에 있어서, R^b가 -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, 옥세탄-3-일, 테트라하이드로-2H-페란-4-일, -CH₂-테트라하이드로-2H-페란-4-일, 또는 -CH₂CH₂-1H-테트라졸-5-일인 화합물 또는 염.

청구항 12

제1항, 제3항, 제10항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^c가 H 또는 CH₃인 화합물 또는 염.

청구항 13

제1항 또는 제3항에 있어서, R^b 및 R^c가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고 히드록실, (C₁-C₄)알킬, 카르복시 또는 (C₁-C₄)알킬카르보닐- 기에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헤테로시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 14

제1항 또는 제3항에 있어서, R^b 및 R^c가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 모르폴린-4-일, 4-메틸카르보닐-피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 3-히드록시-피롤리딘-1-일, 또는 2-(카르복시)-1-피롤리딘-1-일 기를 형성하는 것인 화합물 또는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H, 할로겐, 히드록시, (C_1-C_4) 알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, 할로(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_4) 알콕시-, 할로(C_1-C_4)알콕시-, (C_3-C_6) 시클로알킬(C_1-C_4)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_4) 알콕시(C_1-C_6)알킬-, (C_1-C_4) 알콕시(C_2-C_6)알콕시-, 카르복시- (C_1-C_6) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐(C_1-C_6)알콕시-, 히드록시(C_1-C_6)알킬-, 또는 히드록시(C_2-C_6)알콕시-인 화합물 또는 염.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H인 화합물 또는 염.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 할로겐, 히드록시, (C_1-C_3) 알킬-, (C_2-C_3) 알케닐-, 할로(C_1-C_2)알킬-, 히드록시(C_2-C_3)알케닐-, (C_1-C_4) 알콕시-, (C_2-C_3) 알케닐-옥시-, 할로(C_1-C_3)알콕시-, (C_5-C_6) 시클로알킬(C_1-C_3)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_3) 알콕시(C_2-C_4)알콕시-, (C_1-C_3) 알킬-티오- (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_3) 알킬-술포닐(C_2-C_4)알콕시-, 카르복시- (C_1-C_4) 알콕시-, 카르복시- (C_2-C_4) 알케닐-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐(C_1-C_4)알콕시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐(C_2-C_4)알케닐-옥시-, 아미노카르보닐(C_1-C_4)알콕시-, 아미노카르보닐(C_2-C_4)알케닐-옥시-, 히드록시(C_2-C_4)알콕시-, 또는 히드록시(C_2-C_4)알케닐-옥시-인 화합물 또는 염.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 할로겐, 히드록시, (C_1-C_3) 알킬-, (C_2-C_3) 알케닐-, 할로(C_1-C_2)알킬-, (C_1-C_4) 알콕시-, 할로(C_1-C_3)알콕시-, (C_5-C_6) 시클로알킬(C_1-C_3)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_3) 알콕시(C_2-C_4)알콕시-, 카르복시- (C_1-C_4) 알콕시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐(C_1-C_4)알콕시-, 또는 히드록시(C_2-C_4)알콕시-인 화합물 또는 염.

청구항 19

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 클로로, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2OH$, $-OCH=CH_2$, $-OCH=CHCO_2H$, $-OCH=CHCO_2CH_3$, $-OCH=CHCONH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CH_2SCH_3$, $-OCH_2CH_2SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2SO_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CO_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OC(CH_3)_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CONH_2$, $-OCH_2$ -시클로헥실, 또는 $-O$ -테트라하드로-2H-페란-4-일인 화합물 또는 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 히드록실, 할로겐, 히드록시(C_1-C_4)알킬, 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 페닐인 화합물 또는 염.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 2-메틸-5-히드록시-페닐, 2-플루오로-4-클로로-페닐, 3-메톡시-4-클로로-페닐, 또는 3-히드록시-4-클로로-페닐인 화합물 또는 염.

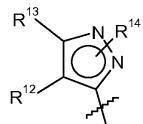
청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 여기서 R^8 및 R^9 가 인접한 탄소 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리를 형성하고, 여기서 5-원 고리가 R^{11} 에 의해 치환되고;

여기서 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나가 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐 (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐 (C_1-C_4) 알콕시의 페닐 모이어티가 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{10} 또는 R^{11} 중 다른 하나가 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시이거나;

또는 Z가 하기 화학식을 갖는 피라졸릴이고,



여기서

R^{12} 가 H, 메틸 또는 히드록시메틸이고;

R^{13} 이 메틸, 트리플루오로메틸 또는 히드록시메틸이고;

R^{14} 가 H, OH, 또는 (C_1-C_3) 알킬이거나;

또는 R^{12} 및 R^{13} 이 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^{15} 및 R^{16} 에 의해 치환된 6-원 고리를 형성하고, 여기서 6-원 고리가 1개의 질소 원자를 함유하고;

여기서 R^{15} 및 R^{16} 이 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐 (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 및 아미노카르보닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐 (C_1-C_4) 알콕시의 페닐 모이어티가 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 염.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸릴인 화합물 또는 염.

청구항 24

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 벤조[d]티아졸-5-일인 화합물 또는 염.

청구항 25

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 피라졸릴이고, R^{12} 가 H 또는 메틸이고, R^{13} 이 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 가 H 또는 메틸인 화합물 또는 염.

청구항 26

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 피라졸릴이고, R¹² 및 R¹³이 각각 메틸이고, R¹⁴가 H인 화합물 또는 염.

청구항 27

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 임의로 치환된 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]파리디닐이고, 각각이 히드록실, 클로로, 플루오로, -CF₃, 시아노, 히드록시메틸-, 메틸, 메톡시 또는 아미노카르보닐에 의해 임의로 치환된 것인 화합물 또는 염.

청구항 28

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 5-플루오로-1H-인다졸-3-일, 1H-인다졸-6-일 또는 3-메틸-1H-인다졸-6-일인 화합물 또는 염.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 상기 화합물의 제약상 허용되는 염인 화합물 또는 염.

청구항 30

실시예 1 내지 80 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민,
 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1-메틸에틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민,
 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민, 또는
 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)에탄올
 인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 33

RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환의 치료를 필요로 하는 인간에게 치료 유효량의 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환을 치료하는 방법.

청구항 34

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 35

RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환이 포도막염, 인터류킨-1 전환 효소 연관 열 증후군, 피부염, 급성 폐 손상, 제2형 당뇨병, 관절염, 류마티스 관절염, 염증성 장 장애, 궤양성 결장염, 크론병, 조기 발병 장외 염증성 장 질환, 실질 기관 이식에서의 허혈 재관류 손상의 예방, 비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염, 자가면역 간염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화

증, 사르코이드증, 블라우 증후군/조기 발병 사르코이드증, 베게너 육아종증 및 간질성 폐 질환으로부터 선택되는 것인 방법, 화합물 또는 용도.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 RIP2 키나제를 억제하는 퀴나졸릴 아민, 및 이를 제조 및 사용하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 RIP2 키나제 억제제로서의 치환된 퀴나졸릴 아민에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

CARD3, RICK, CARDIAK 또는 RIPK2로도 지칭되는 수용체 상호작용 단백질-2 (RIP2) 키나제는 선천성 면역 신호전달에 관여하는 TKL 패밀리 세린/트레오닌 단백질 키나제이다. RIP2 키나제는 중간 (IM) 영역을 통해 연결된 N-말단 키나제 도메인 및 C-말단 카스파제-동원 도메인 (CARD)으로 구성된다 (문헌 [(1998) *J. Biol. Chem.* 273, 12296-12300; (1998) *Current Biology* 8, 885-889; 및 (1998) *J. Biol. Chem.* 273, 16968-16975]). RIP2 키나제의 CARD 도메인은 다른 CARD-함유 단백질, 예컨대 NOD1 및 NOD2와의 상호작용을 매개한다 (문헌 [(2000) *J. Biol. Chem.* 275, 27823-27831 및 (2001) *EMBO reports* 2, 736-742]). NOD1 및 NOD2는 선천성 면역 감시에서 주요한 역할을 하는 세포질 수용체이다. 이들은 그람 양성 및 그람 음성 박테리아 병원체 둘 다를 인식하고, 특이적 펩티도글리칸 모티프인 디아미노피哕산 (즉, DAP) 및 뮤라밀 디펩티드 (MDP)에 의해 각각 활성화된다 (문헌 [(2007) *J. Immunol.* 178, 2380-2386]).

[0003]

활성화 후에, RIP2 키나제는 NOD1 또는 NOD2와 회합되어, NF- κ B 및 미토겐-활성화 단백질 키나제 활성화에 관여하는 다른 키나제 (TAK1, IKK α / β / γ)를 취합하기 위한 분자 스캐폴드로서 주로 기능하는 것으로 보인다 (문헌 [(2006) *Nature Reviews Immunology* 6, 9-20]). RIP2 키나제는 TAK1 동원을 용이하게 하는 리신-209 상에서의 K63-연결된 폴리유비퀴틴화를 겪는다 (문헌 [(2008) *EMBO Journal* 27, 373-383]). 이러한 변역후 변형은 이 잔기의 돌연변이가 NOD1/2 매개 NF- κ B 활성화를 방지하기 때문에 신호전달에 요구된다. 또한, RIP2 키나제는 세린-176 및 가능한 경우 다른 잔기 상에서 자가인산화를 겪는다 (문헌 [(2006) *Cellular Signalling* 18, 2223-2229]). 키나제 테드 돌연변이체 (K47A) 및 비-선택적 소분자 억제제를 이용한 연구는 RIP2 키나제 활성 이 RIP2 키나제 발현 및 신호전달의 안정성을 조절하는데 중요하다는 것을 입증하였다 (문헌 [(2007) *Biochem J* 404, 179-190 및 (2009) *J. Biol. Chem.* 284, 19183-19188]).

[0004]

RIP2-의존성 신호전달의 조절이상은 자가염증성 질환에 관련되어 있다. NOD2의 NACHT-도메인에서의 기능 획득 돌연변이는 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증, 및 포도막염, 피부염 및 관절염을 특징으로 하는 소아 육아종성 질환을 유발한다 (문헌 [(2001) *Nature Genetics* 29, 19-20; (2005) *Journal of Rheumatology* 32, 373-375; (2005) *Current Rheumatology Reports* 7, 427-433; (2005) *Blood* 105, 1195-1197; (2005) *European Journal of Human Genetics* 13, 742-747; (2006) *American Journal of Ophthalmology* 142, 1089-1092; (2006) *Arthritis & Rheumatism* 54, 3337-3344; (2009) *Arthritis & Rheumatism* 60, 1797-1803; 및 (2010) *Rheumatology* 49, 194-196]). NOD2의 LRR-도메인에서의 돌연변이는 크론병에 대한 감수성에 밀접하게 관련되어 있다 (문헌 [(2002) *Am. J. Hum. Genet.* 70, 845-857; (2004) *European Journal of Human Genetics* 12, 206-212; (2008) *Mucosal Immunology* (2008) 1 (Suppl 1), S5-S9. 1, S5-S9; (2008) *Inflammatory Bowel Diseases* 14, 295-302; (2008) *Experimental Dermatology* 17, 1057-1058; (2008) *British Medical Bulletin* 87, 17-30; (2009) *Inflammatory Bowel Diseases* 15, 1145 - 1154 및 (2009) *Microbes and Infection* 11, 912-918]). NOD1에서의 돌연변이는 천식 (문헌 [(2005) *Hum. Mol. Genet.* 14, 935-941]) 및 조기 발병 장외 염증성 장 질환 (문헌 [(2005) *Hum. Mol. Genet.* 14, 1245-1250])과 연관되어 있다. 또한, 유전적 및 기능적 연구는 다양한 다른 육아종성 장애, 예컨대 사르코이드증 (문헌 [(2009) *Journal of Clinical Immunology* 29, 78-89 및 (2006) *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 23, 23-29]) 및 베게너 육아종증 (문헌 [(2009) *Diagnostic Pathology* 4, 23])에서의 RIP2-의존성 신호전달에 대한 역할을 제시하였다.

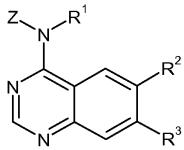
[0005]

RIP2 키나제 활성의 강력하고 선택적인 소분자 억제제는 RIP2-의존성 염증유발 신호전달을 차단하고, 이에 따라 RIP2 키나제 활성의 증가 및/또는 조절이상을 특징으로 하는 자가염증성 질환에서 치료 이익을 제공할 것이다.

발명의 내용

본 발명은 하기 화학식 I에 따른 퀴나졸릴 아민 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0007] <화학식 I>

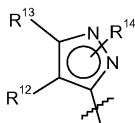


[0008]

상기 식에서,

[0010] R^1 은 H, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-CO(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 (C_1-C_4) 알킬이고;[0011] R^2 는 $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NH_2$, 또는 $-SO_2NR^bR^c$ 이고,[0012] 여기서 R^a 는 (C_1-C_6) 알킬, 할로 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 4-7원 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서[0013] 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, 폐닐, 5-6원 헤�테로아릴, 9-10원 헤�테로아릴, 4-7원 헤�테로시클로알킬 및 (폐닐) (C_1-C_4) 알킬)아미노-로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고, 이때의 (C_3-C_7) 시클로알킬, 폐닐, (폐닐) (C_1-C_4) 알킬)아미노-, 5-6원 헤�테로아릴, 9-10원 헤�테로아릴 또는 4-7원 헤�테로시클로알킬은 할로젠, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 폐닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,[0014] 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 4-7원 헤�테로시클로알킬은 할로젠, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 폐닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 옥소 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,[0015] 상기 아릴 또는 헤�테로아릴은 할로젠, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, $((C_1-C_4)$ 알킬) $((C_1-C_4)$ 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬, 폐닐 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고;[0016] R^b 는 (C_1-C_6) 알킬 또는 4-7원 헤�테로시클로알킬이고, 여기서[0017] 상기 (C_1-C_6) 알킬은 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬) (C_1-C_4) 알킬)아미노-, 5-6원 헤�테로아릴, 및 4-7원 헤�테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 5-6원 헤�테로아릴 또는 4-7원 헤�테로시클로알킬은 할로젠, (C_1-C_4) 알킬, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,[0018] 상기 4-7원 헤�테로시클로알킬은 히드록실, 아미노, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐-, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 옥소 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,[0019] R^c 는 H, (C_1-C_4) 알콕시 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나;[0020] 또는 R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 질소 및 산소로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가 고리 헤테로원자를 임의로 함유하는 3-7원 헤�테로시클로알킬 기를 형성하고, 여기서 상기 3-7원 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬, 히드록시, $-CO_2H$ 및 $-CO(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고;

- [0021] R^3 은 H, 할로겐, 히드록시, (C_1-C_4) 알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, 할로 (C_1-C_4) 알킬-, 히드록시 (C_2-C_4) 알케닐-, (C_1-C_4) 알콕시-, (C_2-C_4) 알케닐옥시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시-, 히드록시 (C_1-C_6) 알케닐-, 히드록시 (C_2-C_6) 알콕시-, 히드록시 (C_3-C_4) 알케닐-, 시아노 (C_1-C_4) 알킬-, 시아노 (C_2-C_6) 알콕시-, (C_1-C_4) 알킬-티오- (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알킬-술포닐- (C_2-C_4) 알콕시-, 카르복시- (C_1-C_6) 알콕시-, 카르복시- (C_2-C_4) 알케닐-옥시-, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐 (C_1-C_6) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐 (C_2-C_4) 알케닐-, 아미노카르보닐 (C_1-C_6) 알콕시-, 아미노카르보닐 (C_2-C_4) 알케닐-옥시-, (C_3-C_6) 시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시-, (C_3-C_6) 시클로알콕시-, 4-6원-헵테로시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시-, 또는 4-6원-헵테로시클로알킬-옥시- (즉, 4-6원-헵테로시클로알콕시-)이고,
- [0022] 여기서 할로 (C_1-C_4) 알킬-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시-, 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_1-C_6) 알킬-, 또는 할로 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시- 기는 2 또는 3개의 할로 원자를 함유하고,
- [0023] (C_3-C_6) 시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시- 또는 (C_3-C_6) 시클로알콕시-의 (C_3-C_6) 시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시 및 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고,
- [0024] 4-6원 헵테로시클로알킬 (C_1-C_4) 알콕시- 또는 4-6원-헵테로시클로알킬-옥시-의 4-6원 헵테로시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시 및 (C_1-C_4) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;
- [0025] Z는 폐널 또는 아릴 (C_1-C_4) 알킬-이고, 여기서 폐널 기 또는 아릴 (C_1-C_4) 알킬- 기의 아릴 모이어티는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 에 의해 치환되고, 여기서
- [0026] R^4 는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 폐녹시, 폐널 (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 폐녹시 또는 폐널 (C_1-C_4) 알콕시-의 폐널 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0027] 각각의 R^5 , R^6 및 R^7 은 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0028] Z는 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 폐널 또는 폐리딜이고, 여기서
- [0029] R^8 및 R^9 는 인접한 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헵테로원자를 함유하는 5-원 고리를 형성하고, 여기서 5-원 고리는 R^{11} 에 의해 치환되고;
- [0030] 여기서 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 폐녹시, 폐널 (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 폐녹시 또는 폐널 (C_1-C_4) 알콕시의 폐널 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0031] R^{10} 또는 R^{11} 중 다른 하나는 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시이거나; 또는
- [0032] Z는 하기 화학식을 갖는 폐리딜이고,



[0033]

여기서

[0035]

 R^{12} 는 H, 메틸 또는 히드록시메틸이고;

[0036]

 R^{13} 은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 히드록시메틸이고;

[0037]

 R^{14} 는 H, OH, 또는 (C_1-C_3) 알킬이거나; 또는

[0038]

 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^{15} 및 R^{16} 에 의해 치환된 6-원 고리를 형성하고, 여기서 6-원 고리는 1개의 질소 원자를 임의로 함유하고;

[0039]

여기서 R^{15} 및 R^{16} 은 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐 (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 및 아미노카르보닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐 (C_1-C_4) 알콕시의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0040]

본 발명의 선택된 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

[0041]

에틸 5-{[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐] 티오}펜타노에이트,

[0042]

에틸 4-{[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐] 티오}부타노에이트,

[0043]

에틸 7-{[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐] 티오}헵타노에이트,

[0044]

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[(트리플루오로메틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민,

[0045]

에틸 7-{[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐] 술포닐}헵타노에이트,

[0046]

N-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-6-[(메틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민,

[0047]

3-메톡시-5-[[6-[(메틸티오)]-4-퀴나졸리닐]아미노]-페놀,

[0048]

3-메톡시-5-[[6-[(메틸술피닐)]-4-퀴나졸리닐]아미노]-페놀,

[0049]

N-[(3,4-디클로로페닐)메틸]-6-(메틸티오)-4-퀴나졸린아민,

[0050]

N-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]-6-(메틸티오)-4-퀴나졸린아민,

[0051]

6-(메틸티오)-N-[4-(페닐메톡시)페닐]-4-퀴나졸린아민,

[0052]

6-(메틸술포닐)-N-[4-(페닐메톡시)페닐]-4-퀴나졸린아민,

[0053]

6-(메틸술피닐)-N-[4-(페닐메톡시)페닐]-4-퀴나졸린아민,

[0054]

6-(메틸티오)-N-(4-(페녹시페닐)-4-퀴나졸린아민,

[0055]

N-(3-(메틸페닐)-6-(메틸티오)-4-퀴나졸린아민,

[0056]

또는 그의 염을 포함하지 않는다.

[0057]

화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염은 RIP2 키나제의 억제제이다.

[0058]

따라서, 본 발명은 또한 세포를 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, RIP2 키나제를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0059]

추가로, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자 (인간 또는 다른 포유동물, 특히 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. RIP2 키나제-매개 질환 또는 장

애의 예는 포도막염, 크론병, 궤양성 결장염, 조기 발병 장외 염증성 장 질환 및 육아종성 장애, 예전대 사르코이드증, 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증 및 베게너 육아종증을 포함한다.

[0060] 추가로, 본 발명은 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0061] 도 1은 래트에 실시예 4의 화합물 또는 프레드니솔론을 예비-투여한 다음, L18-MDP를 투여한 후 얻은 래트 전혈 샘플에서의 조합된 시토카인 반응을 도시한다.

도 2는 래트에 실시예 6의 화합물 또는 프레드니솔론을 예비-투여한 다음, L18-MDP를 투여한 후 얻은 래트 전혈 샘플에서의 조합된 시토카인 반응을 도시한다.

도 3은 래트에 실시예 16의 화합물 또는 프레드니솔론을 예비-투여한 다음, L18-MDP를 투여한 후 얻은 래트 전혈 샘플에서의 조합된 시토카인 반응을 도시한다.

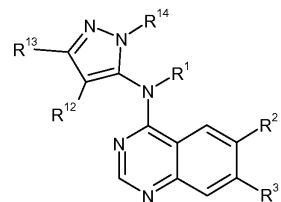
도 4는 래트에 실시예 21의 화합물 또는 프레드니솔론을 예비-투여한 다음, L18-MDP를 투여한 후 얻은 래트 전혈 샘플에서의 조합된 시토카인 반응을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 명세서 전반에 걸쳐 제공된 화학식 I의 다양한 기 및 치환기에 대한 대안적 정의는 본원에 개시된 각각의 화합물의 개별 종, 뿐만 아니라 하나 이상의 화합물 종의 군을 구체적으로 기재하기 위한 것으로 의도된다. 본 발명의 범위는 이들 기 및 치환기 정의의 임의의 조합을 포함한다. 본 발명의 화합물은 오직 당업자에 의해 인지되는 바와 같이 "화학적으로 안정한" 것으로 고려되는 화합물이다.

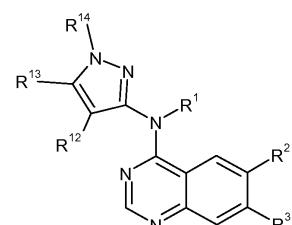
[0063] 또한 당업자는 Z가 피라졸릴인 경우에, 본 발명의 화합물이 하기 화학식 I-A 및 화학식 I-B에 의해 표시되는 피라졸 이성질체로서 존재할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0064] <화학식 I-A>



[0065]

<화학식 I-B>



[0067]

[0068] R¹⁴가 H인 경우에, 본 발명의 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 그러나 R¹⁴가 (C₁-C₃)알킬인 경우에, 본 발명의 화합물은 화학식 I-A 또는 화학식 I-B에 의해 표시되는 위치이성질체 중 하나로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0069]

또한, 본 발명의 화합물이 추가의 치환에 따라 다른 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것을 당업자는 인지할 것이다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 명명된 화합물에 대한 임의의 언급은 명명된 화합물의 모든 호변이성질체 및 명명된 화합

물의 호변이성질체의 임의의 혼합물을 포함하도록 의도되는 것으로 이해해야 한다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 예시적인 알킬은 메틸 (Me), 에틸 (Et), n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소부틸, t-부틸 및 펜틸을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 "C₁-C₄ 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 기 또는 모이어티를 지칭한다.

[0071] 용어 "알킬"이 다른 치환기와 함께 사용되는 경우, 예컨대 "할로알킬" 또는 "히드록시알킬" 또는 "아릴알킬"인 경우에, 용어 "알킬"은 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "아릴 알킬"은 라디칼 -알킬아릴을 의미하는 것으로 의도되며, 여기서 그의 알킬 모이어티는 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼이고, 그의 아릴 모이어티는 본원에 정의된 바와 같으며, 벤질 기 (-CH₂-페닐)에 존재하는 결합 배열이 대표적이고; "할로(C₁-C₄)알킬" 또는 "(C₁-C₄)할로알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼인 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티의 1개 이상의 탄소 원자에서 동일하거나 상이할 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 트리플루오로메틸 기 (-CF₃)가 대표적이다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 비-방향족 포화 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 용어 "(C₃-C₇)시클로알킬"은 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 본 발명에 유용한 예시적인 "(C₃-C₈)시클로알킬" 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다.

[0073] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 함유하는 기를 지칭한다. 용어 "(C₁-C₄)알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 1개 이상 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 본 발명에 유용한 예시적인 "(C₁-C₄)알콕시" 기는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소프로포시, n-부톡시, s-부톡시, 이소부톡시 및 t-부톡시를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] "아릴"은 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 탄화수소 라디칼 (이는 융합된 1개 이상의 시클로알킬 고리일 수 있음)을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 일반적으로, 본 발명의 화합물에서, 아릴은 페닐이다.

[0075] 헤테로시클릭 기 또는 모이어티는 2개 이상의 상이한 원소 (탄소 및 1개 이상의 질소, 산소 및/또는 황)의 고리 원 원자를 갖는 시클릭 기 또는 모이어티이며, 여기서 시클릭 기 또는 모이어티는 포화 또는 부분 불포화 (비-방향족; 예를 들어, 헤테로시클로알킬 기 또는 모이어티) 또는 완전 불포화 (방향족; 예를 들어, 헤테로아릴 기 또는 모이어티)일 수 있다.

[0076] "헤테로시클로알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 질소, 산 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는, 3 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화인 비-방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 헤테로시클로알킬의 예시적인 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 피롤리딜 (또는 피롤리디닐), 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로-2H-1,4-티아지닐, 테트라하이드로푸릴 (또는 테트라하이드로푸라닐), 디히드로푸릴, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 피라졸리닐, 테트라하이드로피라닐, 디히드로피라닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티올라닐, 1,3-옥사티아닐, 1,3-디티아닐, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 아자비시클로[3.3.1]노닐, 아자비시클로[4.3.0]노닐, 옥사비시클로[2.2.1]헵틸 및 1,5,9-트리아자시클로도데실을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0077] 본 발명의 화합물 중 일부에서, 헤테로시클로알킬 기는 1개의 헤�테로원자를 함유하는 4원 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 옥세타닐, 티에타닐 및 아제티디닐을 포함한다.

[0078] 본 발명의 다른 화합물에서, 헤�테로시클로알킬 기는, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 헤�테로원자를 함유하고, 임의로 1 또는 2개의 추가의 질소 원자를 함유하거나 또는 임의로 1개의 추가의 산소 또는 황 원자를 함유하는 5원 헤�테로시클로알킬 기, 예컨대 피롤리딜 (또는 피롤리디닐), 테트라하이드로푸릴 (또는 테트라하이드로푸라닐), 테트라하이드로티에닐, 디히드로푸릴, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 이미다졸리닐, 피라졸리닐, 1,3-디옥솔라닐 및 1,3-옥사티올란-2-온-일을 포함한다.

[0079] 본 발명의 다른 화합물에서, 헤�테로시클로알킬 기는, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 헤�테로원자를 함유하고, 임의로 1 또는 2개의 추가의 질소 원자 또는 1개의 추가의 산소 또는 황 원자를 함유하는 6원 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 피페리딜 (또는 피페리디닐), 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1,1디옥소이도-티

오모르폴린-4-일, 테트라히드로피라닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로-2H-1,4-티아지닐, 1,4-디옥사닐, 1,3-옥사티아닐 및 1,3-디티아닐이다.

[0080] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 비롯한 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 포함하는 기 또는 모이어티를 나타낸다. 이 용어는 또한 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 비롯한 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는, 헤테로시클로알킬 고리 모이어티에 융합된 아릴 고리 모이어티를 함유하는 비시클릭 헤테로시클릭-아릴 화합물을 포함한다. 헤테로아릴의 예시적인 예는 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸릴 (또는 푸라닐), 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피리딜 (또는 피리디닐), 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조[b]티에닐, 이소벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 크로메닐, 크로마닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프트리디닐, 퀴나졸리닐, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 신놀리닐, 프테리디닐 및 이소티아졸릴을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0081] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 존재하는 헤테로아릴 기는 5원 및/또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 기이다. 선택된 5원 헤테로아릴 기는 1개의 질소, 산소 또는 황 고리 헤테로원자를 함유하고, 임의로 1, 2 또는 3개의 추가의 질소 고리 원자를 함유한다. 선택된 6원 헤테로아릴 기는 1, 2, 3 또는 4개의 질소 고리 헤테로원자를 함유한다. 선택된 5 또는 6원 헤테로아릴 기는 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸릴 (푸라닐), 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴 또는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아지닐을 포함한다.

[0082] 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물에 존재하는 헤테로아릴 기는 9원 또는 10원 모노시클릭 헤테로아릴 기이다. 선택된 9-10원 헤테로아릴 기는 1개의 질소, 산소 또는 황 고리 헤테로원자를 함유하고, 임의로 1, 2, 3 또는 4개의 추가의 질소 고리 원자를 함유한다.

[0083] 본 발명의 화합물 중 일부에서, 헤테로아릴 기는 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 이소벤조푸릴, 2,3-디히드로벤조푸릴, 벤족사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 1,3-벤족사티올-2-온-일 (2-옥소-1,3-벤족사티올), 퓨리닐 및 이미다조피리디닐을 포함하는 9원 헤테로아릴 기를 포함한다.

[0084] 본 발명의 화합물 중 일부에서, 헤테로아릴 기는 크로메닐, 크로마닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 신놀리닐 및 프테리디닐을 포함하는 10원 헤테로아릴 기를 포함한다.

[0085] 용어 헤테로시클릭, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 고리 질소 헤테로원자가 임의로 산화된 경우 (예를 들어, N-옥시드를 함유하는 헤테로시클릭 기, 예컨대 피리딘-N-옥시드) 또는 고리 황 헤테로원자가 임의로 산화된 경우 (예를 들어, 술폰 또는 술폭시드 모이어티를 함유하는 헤테로시클릭 기, 예컨대 테트라히드로티에닐-1-옥시드 (테트라히드로티에닐 술폭시드) 또는 테트라히드로티에닐-1,1-디옥시드 (테트라히드로티에닐 술폰))의 안정한 헤테로시클릭 기를 포함하도록 의도되는 것으로 이해해야 한다.

[0086] "옥소"는 이중-결합 산소 모이어티를 나타내고; 예를 들어, 탄소 원자에 직접 부착되는 경우에 카르보닐 모이어티 ($C = O$)를 형성한다. 용어 "할로겐" 및 "할로"는 클로로, 플루오로, 브로모 또는 아이오도 치환기를 나타낸다. "히드록시" 또는 "히드록실"은 라디칼 $-OH$ 를 의미하는 것으로 의도된다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "본 발명의 화합물(들)" 또는 "이 발명의 화합물(들)"은 임의의 형태, 즉 그의 임의의 염 또는 염이 아닌 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 염기 형태로서, 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서) 및 그의 임의의 물리적 형태 (예를 들어, 비-고체 형태 (예를 들어, 액체 또는 반-고체 형태) 및 고체 형태 (예를 들어, 무정형 또는 결정질 형태, 특정 다형체 형태, 용매화물 형태, 예컨대 수화물 형태 (예를 들어, 1수화물, 2수화물 및 반수화물)) 포함) 및 다양한 형태의 혼합물인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 의미한다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "임의로 치환된"은 기 (예컨대 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 기) 또는 고리 또는 모이어티 (예컨대 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 또는 모이어티)가 치환되지 않을 수 있거나, 또는 기, 고리 또는 모이어티가 정의된 바와 같은 1개 이상의 치환기(들)로 치환될 수 있음을 나타낸다. 기가 다수의 대안적인 기로부터 선택될 수 있는 경우, 선택된 기는 동일 또는 상이할 수 있다.

[0089] 용어 "독립적으로"는, 1개 초과의 치환기가 다수의 가능한 치환기로부터 선택되는 경우에, 이를 치환기가 동일

하거나 상이할 수 있음을 의미한다.

[0090] 또한, 본 발명의 화합물이 추가의 치환에 따라 다른 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것을 당업자는 인지 할 것이다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 명명된 화합물에 대한 임의의 언급은 명명된 화합물의 모든 호변이성질체 및 명명된 화합물의 호변이성질체의 임의의 혼합물을 포함하도록 의도되는 것으로 이해해야 한다.

[0091] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 한 실시양태에서,

[0092] R^1 은 H, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-CO(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 (C_1-C_4) 알킬이고;

[0093] R^2 는 $-SR^a$, $-SOR^a$, 또는 $-SO_2R^a$ 이고, 여기서 R^a 는 (C_1-C_6) 알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, 4-7원 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서

[0094] 상기 (C_1-C_6) 알킬은 시아노, 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시(C_2-C_6)알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, 폐닐, 5-6원 헤테로아릴, 9-10원 헤테로아릴, 4-7원 헤테로시클로알킬 및 (폐닐)(C_1-C_4 알킬)아미노-로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고, 이때의 (C_3-C_7)시클로알킬, 폐닐, (폐닐)(C_1-C_4 알킬)아미노-, 5-6원 헤�테로아릴, 9-10원 헤�테로아릴 또는 4-7원 헤테로시클로알킬은 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, ((C_1-C_4)알킬)아미노-, ((C_1-C_4)알킬)((C_1-C_4)알킬)아미노-, (C_1-C_4)알킬, 폐닐(C_1-C_4)알킬-, 히드록시(C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

[0095] 상기 (C_3-C_7) 시클로알킬 또는 4-7원 헤�테로시클로알킬은 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, ((C_1-C_4)알킬)아미노-, ((C_1-C_4)알킬)((C_1-C_4)알킬)아미노-, (C_1-C_4)알킬, 폐닐(C_1-C_4)알킬-, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 옥소 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

[0096] 상기 아릴 또는 헤�테로아릴은 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, ((C_1-C_4)알킬)아미노-, ((C_1-C_4)알킬)((C_1-C_4)알킬)아미노-, (C_1-C_4)알킬, 폐닐(C_1-C_4)알킬-, 히드록시(C_1-C_4)알킬- 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0097] R^3 은 H, 할로겐, 히드록시, (C_1-C_4) 알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, 할로(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_4)알콕시-, 할로(C_1-C_4)알콕시(C_1-C_6)알킬-, 할로(C_1-C_4)알콕시(C_1-C_6)알킬-, (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_6)알콕시-, 할로(C_1-C_4)알콕시(C_2-C_6)알콕시-, 히드록시(C_1-C_6)알킬-, 히드록시(C_2-C_6)알콕시-, 시아노(C_1-C_4)알킬-, 시아노(C_2-C_6)알콕시-, 카르복시-(C_1-C_6)알콕시-, (C_1-C_4)알콕시카르보닐(C_1-C_6)알콕시-, (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알콕시-, (C_3-C_6)시클로알콕시-, 4-6원-헤테로시클로알킬(C_1-C_4)알콕시-, 또는 4-6원-헤테로시클로알콕시-이고,

[0098] 여기서 할로(C_1-C_4)알킬-, 할로(C_1-C_4)알콕시-, 할로(C_1-C_4)알콕시(C_1-C_6)알킬-, 또는 할로(C_1-C_4)알콕시(C_2-C_6)알콕시- 기는 2 또는 3개의 할로 원자를 함유하고;

[0099] (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알콕시- 또는 (C_3-C_6)시클로알콕시-의 (C_3-C_6)시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C_1-C_6)알콕시 및 (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_6)알콕시로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

[0100] 4-6원-헤테로시클로알킬(C_1-C_4)알콕시- 또는 4-6원-헤테로시클로알콕시-의 4-6원-헤테로시클로알킬 모이어티는 시아노, 할로, 히드록실, (C_1-C_6)알콕시 및 (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_6)알콕시로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고;

[0101] Z는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 에 의해 치환된 폐닐 또는 아릴(C_1-C_4)알킬-이고, 여기서

[0102] R^4 는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 폐녹시, 폐닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 폐녹시 또는 폐닐(C_1-C_4)알콕시-의 폐닐 모이어티

는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0103] 각각의 R^5 , R^6 및 R^7 은 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

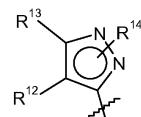
[0104] Z는 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 여기서

[0105] R^8 및 R^9 는 인접한 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 혼테로원자를 함유하는 5-원 혼테로시클릭 기를 형성하고, 여기서 5-원 혼테로시클릭기는 R^{11} 에 의해 치환되고;

[0106] 여기서 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 페녹시, 페닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C_1-C_4)알콕시의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0107] R^{10} 또는 R^{11} 중 다른 하나는 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이거나; 또는

[0108] Z는 하기 화학식을 갖는 피라졸릴이고,



[0109]

[0110] 여기서

[0111] R^{12} 는 H, 메틸 또는 히드록시메틸이고;

[0112] R^{13} 은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 히드록시메틸이고;

[0113] R^{14} 는 H, OH, 또는 (C_1-C_3)알킬이거나; 또는

[0114] R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^{15} 및 R^{16} 에 의해 치환된 6원 카르보시클릭 고리 또는 혼테로시클릭 고리를 형성하고, 여기서 혼테로시클릭 고리는 1개의 질소 원자를 함유하고;

[0115] 여기서 R^{15} 및 R^{16} 은 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 페녹시, 페닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 및 아미노카르보닐로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C_1-C_4)알콕시의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0116] 선택된 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 에틸 5-[(4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐]티오]펜타노에이트; 에틸 4-[(4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메톡시)-6-퀴나졸리닐]티오]헵타노에이트; 7-(메톡시)-N-[1-(페닐메틸)-1H-인다졸-5-일]-6-[(트리플루오로메틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민; 또는 에틸 4-[(4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-(메틸옥시)-6-퀴나졸리닐]술포닐]헵타노에이트를 포함하지 않는다.

[0117] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^1 은 H이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 (C_1-C_3)알킬; 구체적으로, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 일반적으로, 본 발명의 화합물에서, R^1 은 H이다.

- [0118] 한 실시양태에서, R^2 는 $-SR^a$ 또는 $-SO_2R^a$ 이다. 추가 실시양태에서, R^2 는 $-SOR^a$ 이다. 추가의 실시양태에서, R^2 는 $-SO_2R^a$ 이다.
- [0119] 본 발명의 화합물의 한 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 4-6-원 헤테로시클로알킬, 5-6-원 헤테로아릴 또는 페닐 기이고;
- [0120] 여기서 상기 (C_1-C_6) 알킬은 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, 및 (C_3-C_6) 시클로알킬, 페닐, 4-6-원 헤테로시클로알킬, 5-6-원 헤�테로아릴, 또는 9-10-원 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고, 이때의 (C_3-C_6) 시클로알킬, 페닐, 4-6-원 헤�테로시클로알킬, 5-6-원 헤�테로아릴, 또는 9-10-원 헤�테로아릴은 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, (C_1-C_4) 알킬, 페닐(C_1-C_4)알킬-, 히드록시(C_1-C_4)알킬- 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고;
- [0121] 상기 (C_3-C_6) 시클로알킬, 4-6-원 헤�테로시클로알킬, 5-6-원 헤�테로아릴 또는 페닐은 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, (C_1-C_4) 알킬, 페닐(C_1-C_4)알킬-, 히드록시(C_1-C_4)알킬- 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환된다.
- [0122] 적합하게는, R^a 는 비치환된 (C_1-C_6) 알킬, 또는 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$ 알킬, 및 (C_3-C_6) 시클로알킬, 페닐, 4-6-원 헤�테로시클로알킬, 5-6-원 헤�테로아릴 또는 9-10-원 헤�테로아릴인 시클릭 치환기로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고, 여기서 (C_3-C_6) 시클로알킬, 페닐, 4-6-원 헤�테로시클로알킬, 5-6-원 헤�테로아릴 또는 9-10-원 헤�테로아릴은 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, (C_1-C_4) 알킬, 페닐(C_1-C_4)알킬-, 히드록시(C_1-C_4)알킬- 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환된다.
- [0123] 적합하게는, R^a 는 임의로 치환된 (C_3-C_6) 시클로알킬, 4-6-원 헤�테로시클로알킬, 5-6-원 헤�테로아릴 또는 페닐 기이고, 여기서 (C_3-C_6) 시클로알킬, 4-6-원 헤�테로시클로알킬, 5-6-원 헤�테로아릴 또는 페닐은 할로겐, $-CF_3$, 히드록실, 아미노, (C_1-C_4) 알킬, 페닐(C_1-C_4)알킬-, 히드록시(C_1-C_4)알킬- 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환된다.
- [0124] R^a 가 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 기인 경우에, 상기 헤�테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴 기는 고리 탄소 원자에 의해 $-SR^a$, $-SOR^a$ 또는 $-SO_2R^a$ 모이어터의 황 원자에 결합됨을 이해해야 한다.
- [0125] 추가의 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 또는 4-6-원 헤�테로시클로알킬 기이고, 여기서
- [0126] 상기 (C_1-C_6) 알킬은 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, (C_1-C_2) 알콕시(C_2-C_3)알콕시-, $-SO_2(C_1-C_2)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 기, 및 (C_3-C_6) 시클로알킬 ((C_1-C_4)알킬 또는 히드록시(C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환됨), 4-6-원 헤�테로시클로알킬 ((C_1-C_4)알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환됨), 5-6-원 헤�테로아릴 ((C_1-C_4)알킬 또는 히드록시(C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환됨), 페닐 및 9-10-원 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고,
- [0127] 상기 (C_3-C_6) 시클로알킬 또는 4-6-원 헤�테로시클로알킬은 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 및 히드록시(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,
- [0128] 여기서 상기 5-6원 헤�테로시클로알킬 기 중 임의의 것은 N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 특히, 이 실시양태에서, R^a 가 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬인 경우에, 상기 (C_1-C_6) 알킬은 히드록실,

(C_1-C_2) 알콕시, 및 (C_1-C_2) 알콕시 (C_2-C_3) 알콕시-로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환된다.

[0129] 추가의 실시양태에서, R^a 는 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 또는 5-6-원 헤테로시클로알킬 기이고, 여기서

[0130] 상기 (C_1-C_6) 알킬은 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, (C_1-C_2) 알콕시 (C_2-C_3) 알콕시-, 아미노, (C_1-C_3) 알킬)아미노-, (C_1-C_3) 알킬 (C_1-C_2) 알킬)아미노-, 5-6-원 헤테로시클로알킬 ((C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환됨), 및 C_3-C_6 시클로알킬 ((C_1-C_4) 알킬 또는 히드록시 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환되고,

[0131] 상기 5-6원 헤테로시클로알킬은 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 및 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0132] 여기서 상기 5-6원 헤테로시클로알킬 중 임의의 것은 N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다.

[0133] 또 다른 실시양태에서, R^a 는 1-9개의 할로겐 원자를 함유하는 할로 (C_1-C_4) 알킬이다. 특정한 실시양태에서, R^a 는 할로 (C_1-C_2) 알킬, 구체적으로 1-5개의 할로겐 원자를 함유하는 할로 (C_1-C_2) 알킬, 보다 구체적으로 3개의 할로겐 원자를 함유하는 할로 (C_1-C_2) 알킬이다.

[0134] 또 다른 실시양태에서, R^a 는 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, 및 (C_1-C_2) 알콕시 (C_2-C_3) 알콕시-로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^a 는 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 (C_1-C_4) 알킬 기에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헤테로시클로알킬 기이다.

[0135] 특정한 실시양태에서, R^a 는 비치환된 (C_1-C_5) 알킬이다. 본 발명의 화합물의 추가의 실시양태에서, R^a 는 비치환된 (C_1-C_4) 알킬 기이다. 또 다른 실시양태에서, R^a 는 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, 또는 (C_1-C_2) 알콕시 (C_2-C_3) 알콕시-기에 의해 치환된 (C_1-C_5) 알킬 기이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, R^a 는 1개의 히드록실 기에 의해 치환된 (C_1-C_5) 알킬이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, R^a 는 테트라하이드로페라닐 기이다.

[0136] 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $-C(CH_3)_3$ 이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, R^a 는 $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ 이다. 또 다른 특정한 실시양태에서, R^a 는 테트라하이드로-2H-피란-4-일이다.

[0137] 한 실시양태에서, R^b 는 (C_1-C_6) 알킬 또는 4-7원 헤테로시클로알킬이고, 여기서

[0138] 상기 (C_1-C_6) 알킬은 히드록실, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알콕시 (C_2-C_6) 알콕시, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, (C_1-C_4) 알킬)아미노-, (C_1-C_4) 알킬 (C_1-C_4) 알킬)아미노-, 5-6원 헤테로아릴, 및 4-7원 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 5-6원 헤테로아릴 또는 4-7원 헤테로시클로알킬은 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

[0139] 상기 4-7원 헤테로시클로알킬은 히드록실, 아미노, (C_1-C_4) 알킬, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬-, 옥소 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

[0140] R^c 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이거나;

[0141] 또는 R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 질소 및 산소로부터 선택된 1개의 추가 고리 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-7원 헤테로시클로알킬 기를 형성하고, 여기서 상기 5-7원 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬, 히드록시, $-CO_2H$ 및 $-CO(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의

로 치환된다.

[0142] 또 다른 실시양태에서, R^b 는 (C_1-C_6) 알킬이고, 상기 (C_1-C_6) 알킬은 히드록실, (C_1-C_4) 알콕시, (C_1-C_4) 알콕시- (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_4) 알킬아미노-, (C_1-C_4) 알킬 (C_1-C_4) 알킬아미노-, $-CO_2(C_1-C_4)$ 알킬, 및 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 4-6-원 헤테로시클로알킬 또는 5-6-원 헤�테로아릴은 히드록실, 아미노, (C_1-C_4) 알킬, 히드록시 (C_1-C_4) 알킬- 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환된다.

[0143] 추가 실시양태에서, R^b 는 비치환된 (C_1-C_6) 알킬이고, 특히 R^b 는 비치환된 (C_1-C_4) 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^b 는 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, (C_1-C_2) 알콕시 (C_2-C_3) 알콕시-, (C_1-C_3) 알킬아미노-, (C_1-C_3) 알킬 (C_1-C_2) 알킬아미노-, $-CO_2(C_1-C_2)$ 알킬, 및 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된 4-6-원 헤�테로시클로알킬, 또는 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 (C_1-C_6) 알킬이다.

[0144] 특히, R^b 는 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, (C_1-C_3) 알킬아미노-, (C_1-C_3) 알킬 (C_1-C_2) 알킬아미노-, (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된 4-6-원 헤�테로시클로알킬, 또는 (C_1-C_4) 알킬에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헤�테로아릴에 의해 치환된 (C_1-C_4) 알킬이다.

[0145] 한 실시양태에서, R^b 는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^b 는 $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, 또는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이다. 추가 실시양태에서, R^b 는 -옥세탄-3-일, 테트라히드로-2H-페란-4-일, $-CH_2$ -테트라히드로-2H-페란-4-일, 또는 $-CH_2CH_2-1H$ -테트라졸-5-일이다.

[0146] 본 발명의 한 실시양태에서, R^c 는 H 또는 (C_1-C_4) 알킬이다. 일부 특정한 실시양태에서, R^c 는 $-CH_3$ 이다. 다른 특정한 실시양태에서, R^c 는 H이다.

[0147] 추가 실시양태에서, R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 질소 및 산소로부터 선택된 1개의 추가 고리 헤테로원자를 임의로 함유하는 5-7원 헤테로시클로알킬 기를 형성하고, 여기서 5-7원 헤테로시클로알킬은 (C_1-C_4) 알킬, 히드록시, $-CO_2H$ 및 $-CO(C_1-C_4)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환된다.

[0148] 추가의 실시양태에서, R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, N 및 O로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하고, 히드록실, (C_1-C_4) 알킬, 카르복시 또는 (C_1-C_4) 알킬카르보닐- 기에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헤�테로시클로알킬을 형성한다.

[0149] 또 다른 실시양태에서, R^b 및 R^c 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 모르폴린-4-일, 4-메틸카르보닐-페페라진-1-일 (즉, 4-아세틸-페페라진-1-일), 퍼롤리딘-1-일, 3-히드록시-퍼롤리딘-1-일, 또는 2-(카르복시)-1-퍼롤리딘-1-일 기를 형성한다.

[0150] 본 발명의 한 실시양태에서, R^3 은 H이다.

[0151] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^3 은 할로겐, 히드록시, (C_1-C_3) 알킬-, (C_2-C_3) 알케닐-, 할로 (C_1-C_2) 알킬-, 히드록시 (C_2-C_3) 알케닐-, (C_1-C_4) 알콕시-, (C_2-C_3) 알케닐-옥시-, 할로 (C_1-C_3) 알콕시-, (C_5-C_6) 시클로알킬 (C_1-C_3) 알콕시-, 5-6-원-헤테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시 (C_1-C_4) 알킬-, (C_1-C_3) 알콕시 (C_2-C_4) 알콕시-, (C_1-C_3) 알킬-티오-(C_2-C_4)알콕시-, (C_1-C_3) 알킬-술포닐-(C_2-C_4)알콕시-, 카르복시-(C_1-C_4)알콕시-, 카르복시-(C_2-C_4)알케닐-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐 (C_1-C_4) 알콕시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐 (C_2-C_4) 알케닐-옥시-, 아미노카르보닐 (C_1-C_4) 알콕-

시-, 아미노카르보닐(C_2-C_4)알케닐-옥시-, 또는 히드록시(C_2-C_4)알콕시-이다.

[0152] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^3 은 할로겐, 히드록시, (C_1-C_3)알킬-, (C_2-C_3)알케닐-, 할로(C_1-C_2)알킬-, 히드록시(C_2-C_3)알케닐-, (C_1-C_4)알콕시-, (C_2-C_3)알케닐-옥시-, 할로(C_1-C_3)알콕시-, (C_5-C_6)시클로알킬(C_1-C_3)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_3)알콕시(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_3)알콕시(C_2-C_3)알콕시-, (C_1-C_3)알킬-티오-(C_2-C_3)알콕시-, (C_1-C_3)알킬-술포닐(C_2-C_3)알콕시-, 카르복시-(C_1-C_4)알콕시-, 카르복시-(C_2-C_4)알케닐-옥시-, (C_1-C_3)알콕시카르보닐(C_1-C_4)알콕시-, (C_1-C_3)알콕시카르보닐(C_2-C_4)알케닐-옥시-, 아미노카르보닐(C_1-C_3)알콕시-, 아미노카르보닐(C_2-C_3)알케닐-옥시-, 또는 히드록시(C_2-C_4)알콕시-이다.

[0153] 또 다른 실시양태에서, R^3 은 H이거나, 또는 R^3 은 할로겐, 히드록시, (C_1-C_4)알킬-, (C_2-C_4)알케닐-, 할로(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_4)알콕시-, 할로(C_1-C_4)알콕시-, (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_6)알킬-, (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_6)알콕시-, 카르복시-(C_1-C_6)알콕시-, (C_1-C_4)알콕시카르보닐(C_1-C_6)알콕시-, 히드록시(C_1-C_6)알킬-, 또는 히드록시(C_2-C_6)알콕시-이다.

[0154] 추가 실시양태에서, R^3 은 H, 할로겐, 히드록시, (C_1-C_3)알킬-, (C_2-C_3)알케닐-, 할로(C_1-C_2)알킬-, (C_1-C_4)알콕시-, 할로(C_1-C_3)알콕시-, (C_5-C_6)시클로알킬(C_1-C_3)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_3)알콕시(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_3)알콕시(C_2-C_4)알콕시-, 카르복시-(C_1-C_4)알콕시-, (C_1-C_3)알콕시카르보닐(C_1-C_4)알콕시-, 또는 히드록시(C_2-C_4)알콕시-이다.

[0155] 특정한 실시양태에서, R^3 은 클로로, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2OH$, $-OCH=CH_2$, $-OCH=CH-CO_2H$, $-OCH=CH-CO_2CH_3$, $-OCH=CH-CONH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CH_2SCH_3$, $-OCH_2CH_2SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2SO_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CO_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OC(CH_3)_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CONH_2$, $-OCH_2$ -시클로헥실, 또는 $-O$ -테트라하이드로-2H-페란-4-일이다.

[0156] 보다 특정한 실시양태에서, R^3 은 H, 클로로, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CO_2CH_2CH_3$, 시클로헥실메틸옥시-, 또는 테트라하이드로-2H-페란-4-일옥시-이다.

[0157] 또 다른 실시양태에서, Z는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 에 의해 치환된 페닐이고, 여기서

[0158] R^4 는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 또는 히드록시(C_1-C_4)알킬- σ 고;

[0159] 각각의 R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, 히드록실, 할로겐, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0160] 구체적으로, Z는 히드록실, 할로겐, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개 (보다 구체적으로는, 1 또는 2개)의 치환기에 의해 치환된 페닐이다. 특정한 실시양태에서, Z는 2-메틸-5-히드록시-페닐, 2-플루오로-4-클로로-페닐, 3-메톡시-4-클로로-페닐, 또는 3-히드록시-4-클로로-페닐이다. 선택된 실시양태에서, Z는 2-메틸-5-히드록시-페닐이다.

[0161] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 추가의 실시양태에서, Z는 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 여기서

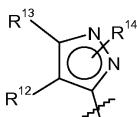
[0162] R^8 및 R^9 는 인접한 원자 (탄소 원자) 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 각각

독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 혼합원자를 함유하는 5-원 고리를 형성하고, 여기서 5-원 고리는 R^{11} 에 의해 치환되고;

[0163] 여기서 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 폐녹시, 폐닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 폐녹시 또는 폐닐(C_1-C_4)알콕시의 폐닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0164] R^{10} 또는 R^{11} 중 다른 하나는 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시이거나;

[0165] 또는 Z는 하기 화학식을 갖는 피라졸릴이고,



[0166]

[0167] 여기서

[0168] R^{12} 는 H, 메틸 또는 히드록시메틸이고;

[0169] R^{13} 은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 히드록시메틸이고;

[0170] R^{14} 는 H, OH, 또는 (C_1-C_3) 알킬이거나;

[0171] 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^{15} 및 R^{16} 에 의해 치환된 6-원 고리를 형성하고, 여기서 6-원 고리는 1개의 질소 원자를 함유하고;

[0172] 여기서 R^{15} 및 R^{16} 은 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 폐녹시, 폐닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 및 아미노카르보닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 폐녹시 또는 폐닐(C_1-C_4)알콕시의 폐닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0173] 당업자라면 R^8 및 R^9 와 이들이 부착되어 있는 원자로부터 형성된 5-원 고리가 비-방향족 (부분 불포화) 또는 방향족 (완전 불포화)일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 당업자라면 또한, R^{12} 및 R^{13} 과 이들이 부착되어 있는 원자로부터 형성된 6-원 고리가 비-방향족 (부분 불포화) 또는 방향족 (완전 불포화)일 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0174] 본 발명의 화합물의 또 다른 실시양태에서, Z는 폐닐 또는 아릴(C_1-C_4)알킬-이 아니고, 여기서 폐닐 기 또는 아릴(C_1-C_4)알킬- 기의 아릴 모이어티는 R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 에 의해 치환되고, 여기서 R^4 는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 폐녹시, 폐닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 폐녹시 또는 폐닐(C_1-C_4)알콕시의 폐닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고; 각각의 R^5 , R^6 및 R^7 은 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0175] 또 다른 실시양태에서, Z는 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 폐닐이고, 여기서 R^8 및 R^9 는 인접한 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 혼합원자를 함유하는 5-원 고리를 형성하고, 여기서 5-원 고리는 R^{11} 에 의해 치환되고; 여기서 R^{10} 및 R^{11} 은 각각

H이거나, R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C_1-C_4)알콕시의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, R^{10} 또는 R^{11} 중 다른 하나는 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시이다. 이 실시양태에서, Z는 9-원 비시클릭 헤테로아릴 기의 6-원 페닐 모이어티의 치환가능한 탄소 고리 원자를 통해 화학식 I의 아미노 (NR^1) 모이어티에 결합된 9-원 비시클릭 헤테로아릴 기이다.

[0176] 구체적으로, Z는 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸릴이다. 따라서, 한 실시양태에서, Z는 비치환된 벤조티아졸릴이다. 또 다른 실시양태에서, Z는 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 치환된 벤조티아졸릴이다. 보다 구체적으로, Z는 클로로, 플루오로, $-CF_3$, 메틸, 또는 메톡시에 의해 임의로 치환된 벤조[d]티아졸-5-일이다. 특정한 실시양태에서, Z는 벤조[d]티아졸-5-일이다.

[0177] 또 다른 실시양태에서, Z는 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 피리딜이고, 여기서 R^8 및 R^9 는 인접한 원자 (탄소 원자) 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 고리를 형성하고, 여기서 5-원 고리는 R^{11} 에 의해 치환되고; 여기서 R^{10} 또는 R^{11} 중 하나는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C_1-C_4)알콕시의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, R^{10} 또는 R^{11} 중 다른 하나는 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시이다. 이 실시양태에서, Z는 9-원 비시클릭 헤테로아릴 기의 6-원 피리딜 모이어티의 치환가능한 탄소 고리 원자를 통해 화학식 I의 아미노 (NR^1) 모이어티에 결합된 9-원 비시클릭 헤테로아릴 기이다.

[0178] 한 실시양태에서, Z는 피라졸릴이고, R^{12} 는 H 또는 히드록시메틸이고, R^{13} 은 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 는 H 또는 메틸이거나; 또는 R^{12} 는 H 또는 메틸이고, R^{13} 은 히드록시메틸이고, R^{14} 는 H 또는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, Z는 피라졸릴이고, R^{12} 는 H 또는 메틸이고, R^{13} 은 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 는 OH이다. 또 다른 실시양태에서, Z는 피라졸릴이고, R^{12} 는 H 또는 메틸이고, R^{13} 은 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 는 H 또는 메틸이다. 추가 실시양태에서, Z는 피라졸릴이고, R^{12} 및 R^{13} 은 둘 다 메틸이고, R^{14} 는 H이다. 특정한 실시양태에서, Z는 5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일, 1,3,4-트리메틸-1H-피라졸-5-일, 또는 4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일이다.

[0179] 추가의 실시양태에서, Z는 R^{12} 및 R^{13} 에 의해 치환된 피라졸릴이고, 여기서

[0180] R^{12} 및 R^{13} 은 인접한 탄소 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^{15} 및 R^{16} 에 의해 치환된 6원 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0181] 여기서 R^{15} 는 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C_1-C_4)알콕시의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

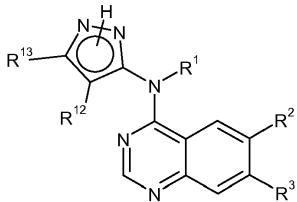
[0182] R^{16} 은 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이다.

[0183] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Z가 어느 한 고리 상에서 할로겐, 시아노, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬- 또는 아미노카르보닐에 의해 임의로 치환된 9-원 비-시클릭 헤테로아릴 기이고, 여기서 9-원 비-시클릭 헤테로아릴 기가 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]페리디닐 기의 5-원 피라졸릴 고리 모이어티의 치환가능한 탄소 고리 원자를 통해 아미노 (NR^1) 모이어티에 결합된 임의로 치환된 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]페리디닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0184] 추가 실시양태에서, Z는 임의로 치환된 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]페리디닐이고, 여기서 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]페리디닐은 히드록실, 클로로, 플루오로, $-CF_3$, 시아노, 히드록시메틸-, 메틸, 메톡시 또는 아미노카르보닐에 의해 임의로 치환된다. 특정한 실시양태에서, Z는 5-플루오로-1H-인다졸-3-일, 1H-인다졸-6-일 또는 3-메틸-1H-인다졸-6-일이다. 선택된 실시양태에서, Z는 5-플루오로-1H-인다졸-3-일이다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0186] <화학식 II>



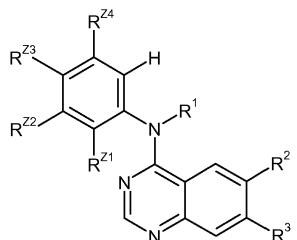
[0187]

[0188] 상기 식에서,

[0189] R^1 , R^2 , R^3 , R^{12} 및 R^{13} 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0190] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 세포를 하기 화학식 III에 따른 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염과 접촉시키는 것을 포함하는, RIP2 키나제를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0191] <화학식 III>



[0192]

[0193] 상기 식에서,

[0194] R^1 , R^2 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같고,

[0195] R^{21} 은 H, 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고; 특히, R^{21} 은 H 또는 메틸이고;

[0196] R^{22} 은 H, 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고;

[0197] R^{23} 은 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 페녹시, 페닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C_1-C_4)알콕시-의 페닐 모이어티는 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기

에 의해 임의로 치환되고;

[0198] R^{24} 는 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이다.

[0199] 한 실시양태에서, 본 발명은

[0200] R^1 이 H 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0201] R^2 가 $-SR^a$ 또는 $-SO_2R^a$ 이고, R^a 가 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 또는 4-6-원 헤테로시클로알킬기이고, 여기서

[0202] 상기 (C_1-C_6)알킬이 히드록실, (C_1-C_2)알콕시, (C_1-C_2)알콕시(C_2-C_3)알콕시-, $-SO_2(C_1-C_2)$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 기, 및 (C_3-C_6)시클로알킬 ((C_1-C_4)알킬 또는 히드록시(C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환됨), 4-6-원 헤테로시클로알킬 ((C_1-C_4)알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환됨), 5-6-원 헤테로아릴 ((C_1-C_4)알킬 또는 히드록시(C_1-C_4)알킬에 의해 임의로 치환됨), 페닐 및 9-10-원 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 기에 의해 임의로 치환되고,

[0203] 상기 (C_3-C_6)시클로알킬 또는 4-6-원 헤�테로시클로알킬이 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 및 히드록시(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 기에 의해 임의로 치환되고,

[0204] 여기서 상기 5-6원 헤�테로시클로알킬 기 중 임의의 것이 N, O 및 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하고;

[0205] R^3 이 H, 할로겐, 히드록시, (C_1-C_4)알킬-, (C_2-C_4)알케닐-, 할로(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_4)알콕시-, 할로(C_1-C_4)알콕시-, (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알콕시-, 5-6-원-헤테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_6)알킬-, (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_6)알콕시-, 카르복시-(C_1-C_6)알콕시-, (C_1-C_4)알콕시카르보닐(C_1-C_6)알콕시-, 히드록시(C_1-C_6)알킬-, 또는 히드록시(C_2-C_6)알콕시-이고;

[0206] Z가 히드록실, 할로겐, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐이거나,

[0207] 또는 Z가 R^8 , R^9 및 R^{10} 에 의해 치환된 페닐이고, 여기서

[0208] R^8 및 R^9 가 인접한 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, N, O 및 S로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤�테로원자를 함유하는 5-원 고리를 형성하고, 여기서 5-원 고리가 R^{11} 에 의해 치환되고;

[0209] 여기서 R^{10} 및 R^{11} 이 각각 H이거나, R^{10} 또는 R^{11} 중 하나가 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4)알킬, $-CF_3$, (C_1-C_4)알콕시, 페녹시, 페닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C_1-C_4)알콕시의 페닐 모이어티가 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4)알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, R^{10} 또는 R^{11} 중 다른 하나가 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이거나,

[0210] 또는 Z가 피라졸릴이고, 여기서 R^{12} 가 H 또는 메틸이고, R^{13} 이 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 가 H 또는 메틸이거나,

[0211] 또는 Z가 R^{12} 및 R^{13} 에 의해 치환된 피라졸릴이고, 여기서

[0212] R^{12} 및 R^{13} 이 인접한 탄소 원자 상에 위치하고, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^{15} 및 R^{16} 에 의해 치환된 6-원 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

- [0213] 여기서 R^{15} 가 H, 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알콕시, 페녹시, 페닐(C_1-C_4)알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬-, 또는 아미노카르보닐이고, 여기서 상기 페녹시 또는 페닐(C_1-C_4)알콕시의 페닐 모이어티가 할로겐, $-CF_3$, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;
- [0214] R^{16} 이 H, 히드록실, 할로겐, $-CF_3$, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 특히, 이 실시양태에서, R^2 는 $-SO_2R^a$ 이고/거나 R^3 은 할로겐, 히드록시, (C_1-C_4) 알킬-, (C_2-C_4) 알케닐-, 할로(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_4) 알콕시-, 할로(C_1-C_4)알콕시-, (C_3-C_6) 시클로알킬(C_1-C_4)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_4) 알콕시(C_1-C_6)알킬-, (C_1-C_4) 알콕시(C_2-C_6)알콕시-, 카르복시- (C_1-C_6) 알콕시-, (C_1-C_4) 알콕시카르보닐(C_1-C_6)알콕시-, 히드록시(C_1-C_6)알킬-, 또는 히드록시(C_2-C_6)알콕시-이고/거나 Z는 히드록실, 할로겐, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐 이외의 것이다.
- [0215] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
- [0216] R^1 이 H이고;
- [0217] R^2 가 $-SR^a$, $-SOR^a$ 또는 $-SO_2R^a$ 이고, 여기서 R^a 가 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, 및 (C_1-C_2) 알콕시(C_2-C_3)알콕시-로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기이거나,
- [0218] 또는 R^3 가 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 (C_1-C_4) 알킬 기에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헵테로시클로알킬 기이고;
- [0219] R^3 이 할로겐, 히드록시, (C_1-C_3) 알킬-, (C_2-C_3) 알케닐-, 할로(C_1-C_2)알킬-, 히드록시(C_2-C_3)알케닐-, (C_1-C_4) 알콕시-, (C_2-C_3) 알케닐-옥시-, 할로(C_1-C_3)알콕시-, (C_5-C_6) 시클로알킬(C_1-C_3)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_3) 알콕시(C_2-C_3)알콕시-, (C_1-C_3) 알킬-티오- (C_2-C_3) 알콕시-, (C_1-C_3) 알킬-술포닐- (C_2-C_3) 알콕시-, 카르복시- (C_1-C_4) 알콕시-, 카르복시- (C_2-C_4) 알케닐-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐(C_1-C_4)알콕시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐(C_2-C_4)알케닐-옥시-, 아미노카르보닐(C_1-C_3)알콕시-, 아미노카르보닐(C_2-C_3)알케닐-옥시-, 또는 히드록시(C_2-C_4)알콕시-이고;
- [0220] Z가 히드록실, 할로겐, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 페닐이거나,
- [0221] 또는 Z가 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸릴이거나,
- [0222] 또는 Z가 피라졸릴이고, 여기서 R^{12} 가 H 또는 메틸이고, R^{13} 이 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 가 H 또는 메틸이거나,
- [0223] 또는 Z가 어느 한 고리 상에서 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록실, 히드록시(C_1-C_4)알킬- 또는 아미노카르보닐에 의해 임의로 치환된 9-원 비-시클릭 헵테로아릴 기이고, 여기서 9-원 비-시클릭 헵테로아릴 기가 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]페리디닐 기의 5-원 피라졸릴 고리 모이어티의 치환가능한 탄소 고리 원자를 통해 아미노 (NR¹) 모이어티에 결합된 임의로 치환된 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]페리디닐인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0224] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
- [0225] R^1 이 H이고;

- [0226] R^2 가 $-SR^a$, $-SOR^a$ 또는 $-SO_2R^a$ 이고, 여기서 R^a 가 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, 및 (C_1-C_2) 알콕시(C_2-C_3)알콕시-로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기이고;
- [0227] R^3 이 할로겐, 히드록시, (C_1-C_3) 알킬-, (C_2-C_3) 알케닐-, 할로(C_1-C_2)알킬-, 히드록시(C_2-C_3)알케닐-, (C_1-C_4) 알콕시-, (C_2-C_3) 알케닐-옥시-, 할로(C_1-C_3)알콕시-, (C_5-C_6) 시클로알킬(C_1-C_3)알콕시-, 5-6-원-헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_3) 알콕시(C_2-C_3)알콕시-, (C_1-C_3) 알킬-티오-(C_2-C_3)알콕시-, (C_1-C_3) 알킬-술포닐-(C_2-C_3)알콕시-, 카르복시-(C_1-C_4)알콕시-, 카르복시-(C_2-C_4)알케닐-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐(C_1-C_4)알콕시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐(C_2-C_4)알케닐-옥시-, 아미노카르보닐(C_1-C_3)알콕시-, 아미노카르보닐(C_2-C_3)알케닐-옥시-, 또는 히드록시(C_2-C_4)알콕시-이고;
- [0228] Z가 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸릴이거나,
- [0229] 또는 Z가 피라졸릴이고, 여기서 R^{12} 가 H 또는 메틸이고, R^{13} 이 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 가 H 또는 메틸이거나,
- [0230] 또는 Z가 어느 한 고리 상에서 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록시(C_1-C_4)알킬- 또는 아미노카르보닐에 의해 임의로 치환된 9-원 비-시클릭 헵테로아릴 기이고, 여기서 9-원 비-시클릭 헵테로아릴 기가 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]페리디닐 기의 5-원 피라졸릴 고리 모이어티의 치환 가능한 탄소 고리 원자를 통해 아미노(NR¹) 모이어티에 결합된 임의로 치환된 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]페리디닐인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0231] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
- [0232] R^1 이 H 또는 $-CH_2CH_3$ 이고; 특히, R^1 이 H이고;
- [0233] R^2 가 $-SR^a$ 또는 $-SO_2R^a$ 이고, 여기서
- [0234] R^a 가 히드록실, (C_1-C_2) 알콕시, 및 (C_1-C_2) 알콕시(C_2-C_3)알콕시-로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기에 의해 임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬 기이거나,
- [0235] 또는 R^a 가 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 (C_1-C_4) 알킬 기에 의해 임의로 치환된 5-6-원 헵테로시클로알킬 기이고;
- [0236] R^3 이 H, 할로겐, 히드록시, (C_1-C_3) 알킬-, (C_2-C_3) 알케닐-, 할로(C_1-C_2)알킬-, (C_1-C_4) 알콕시-, 할로(C_1-C_3)알콕시-, (C_5-C_6) 시클로알킬(C_1-C_3)알콕시-, 5-6-원 헵테로시클로알킬-옥시-, (C_1-C_3) 알콕시(C_1-C_4)알킬-, (C_1-C_3) 알콕시(C_2-C_4)알콕시-, 카르복시-(C_1-C_4)알콕시-, (C_1-C_3) 알콕시카르보닐(C_1-C_4)알콕시-, 또는 히드록시(C_2-C_4)알콕시-이고;
- [0237] Z가 히드록실, 할로겐, 히드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알킬 및 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환된 페닐이거나,
- [0238] 또는 Z가 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4) 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸릴이거나,
- [0239] 또는 Z가 피라졸릴이고, 여기서 R^{12} 가 H 또는 메틸이고, R^{13} 이 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 가 H 또는 메틸이거나,
- [0240] 또는 Z가 어느 한 고리 상에서 할로겐, 시아노, (C_1-C_4) 알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 히드록

시(C_1 - C_4)알킬- 또는 아미노카르보닐에 의해 임의로 치환된 9-원 비-시클릭 헤테로아릴 기이고, 여기서 9-원 비-시클릭 헤�테로아릴 기가 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]피리디닐 기의 5-원 피라졸릴 고리 모이어티의 치환가능한 탄소 고리 원자를 통해 아미노 (NH) 모이어티에 결합된 임의로 치환된 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]피리디닐인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0241] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0242] R^1 이 H 이고;

[0243] R^2 가 $-SO_2R^a$ 이고, 여기서 R^a 가 비치환된 (C_1 - C_5)알킬 기이거나, 또는 R^a 가 히드록실, (C_1 - C_2)알콕시, 또는 (C_1 - C_2)알콕시(C_2 - C_3)알콕시- 기에 의해 치환된 (C_1 - C_5)알킬 기이고;

[0244] Z가 할로겐, (C_1 - C_4)알킬, 할로(C_1 - C_4)알킬 또는 (C_1 - C_4)알콕시에 의해 임의로 치환된 벤조티아졸릴이거나,

[0245] 또는 Z가 피라졸릴이고, 여기서 R^{12} 가 H 또는 메틸이고, R^{13} 이 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 가 H 또는 메틸이거나,

[0246] 또는 Z가 어느 한 고리 상에서 할로겐, 시아노, (C_1 - C_4)알킬, 할로(C_1 - C_4)알킬, (C_1 - C_4)알콕시, 히드록시(C_1 - C_4)알킬- 또는 아미노카르보닐 기에 의해 임의로 치환된 9-원 비-시클릭 헤�테로아릴이고, 여기서 9-원 비-시클릭 헤�테로아릴이 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]피리디닐 기의 5-원 피라졸릴 고리 모이어티의 치환가능한 탄소 고리 원자를 통해 아미노 (NR^1/NH) 모이어티에 결합된 임의로 치환된 인다졸릴 또는 피라졸로[3,4-b]피리디닐인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0247] 구체적으로, 본 발명은

[0248] R^1 이 H 또는 $-CH_2CH_3$ 이고; 특히, R^1 이 H 이고;

[0249] R^2 가 $-SR^a$ 또는 $-SO_2R^a$ 이고, R^a 가 $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$, 또는 테트라하이드로-2H-피란-4-일이고;

[0250] R^3 이 H, 클로로, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CO_2CH_2CH_3$, 시클로헥실메틸옥시-, 또는 테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시-이고;

[0251] Z가 2-메틸-4-히드록시-페닐, 벤조[d]티아졸-5-일 또는 5-플루오로-1H-인다졸-3-일이거나, 또는 Z가 피라졸릴이고, 여기서 R^{12} 가 H 또는 메틸이고, R^{13} 이 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 가 H 또는 메틸인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 구체적으로 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0252] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0253] R^1 이 H 이고;

[0254] R^2 가 $-SO_2R^a$ 이고, R^a 가 $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $-C(CH_3)_3$ 이고;

[0255] R^3 이 H, 클로로, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OC(CH_3)_2CO_2CH_2CH_3$, 시클로헥실메틸옥시-, 또는 테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시-이고;

[0256] Z가 벤조[d]티아졸-5-일 또는 5-플루오로-1H-인다졸-3-일이거나,

[0257] 또는 Z가 피라졸릴이고, 여기서 R^{12} 가 H 또는 메틸이고, R^{13} 이 메틸 또는 트리플루오로메틸이고, R^{14} 가 H 또는 메틸인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 구체적으로 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0258] 보다 구체적으로, 본 발명은

[0259] R^1 이 H 이고;

[0260] R^2 가 $-SR^a$ 또는 $-SO_2R^a$ 이고, R^a 가 $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$, 또는 테트라하이드로-2H-페란-4-일이고;

[0261] R^3 이 클로로, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2OH$, $-OCH=CH_2$, $-OCH=CH-CO_2H$, $-OCH=CH-CO_2CH_3$, $-OCH=CH-CONH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CH_2SCH_3$, $-OCH_2CH_2SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2SO_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CO_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OC(CH_3)_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CONH_2$, $-OCH_2$ -시클로헥실, 또는 $-O$ -테트라하이드로-2H-페란-4-일이고;

[0262] Z가 2-메틸-5-하이드록시-페닐, 2-플루오로-4-클로로-페닐, 3-메톡시-4-클로로-페닐, 3-하이드록시-4-클로로-페닐, 벤조[d]티아졸-5-일, 5-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-3-일, 1,3,4-트리메틸-1H-페라졸-5-일, 4,5-디메틸-1H-페라졸-3-일, 5-플루오로-1H-인다졸-3-일, 1H-인다졸-6-일 또는 3-메틸-1H-인다졸-6-일인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 구체적으로 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0263] 본 발명은 추가로

[0264] R^1 이 H 이고;

[0265] R^2 가 $-SO_2R^a$ 이고,

[0266] R^a 가 $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 또는 $-C(CH_3)_3$ 이거나, 또는

[0267] R^a 가 $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$ 이고;

[0268] R^3 이 클로로, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CH=CHCH_2OH$, $-OCH=CH_2$, $-OCH=CH-CO_2H$, $-OCH=CH-CO_2CH_3$, $-OCH=CH-CONH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_2H$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2Cl$, $-OCH_2CH_2Br$, $-OCH_2CH_2SCH_3$, $-OCH_2CH_2SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2SO_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OC(CH_3)_2CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CH_2OH$, $-OCH(CH_3)CO_2CH_3$, $-OCH_2CH(CH_3)OH$, $-OC(CH_3)_2CO_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CONH_2$, $-OCH_2$ -시클로헥실, 또는 $-O$ -테트라하이드로-2H-페란-4-일이고;

[0269] Z가 벤조[d]티아졸-5-일, 5-(트리플루오로메틸)-1H-페라졸-3-일, 1,3,4-트리메틸-1H-페라졸-5-일, 4,5-디메틸-1H-페라졸-3-일, 5-플루오로-1H-인다졸-3-일, 1H-인다졸-6-일 또는 3-메틸-1H-인다졸-6-일인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 염, 구체적으로 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0270] 본 발명의 대표적 화합물은 실시예 1-80의 화합물, 구체적으로

[0271] 4-메틸-3-{[6-(메틸티오)-4-퀴나졸리닐]아미노}페놀,

[0272] 4-메틸-3-{[6-(메틸술포닐)-4-퀴나졸리닐]아미노}페놀,

[0273] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-4-퀴나졸린아민,

[0274] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민,

[0275] 6-(tert-부틸술포닐)-N-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)퀴나졸린-4-아민,

[0276] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1-메틸에틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민,

[0277] 2-{[4-(1,3-벤조티아졸-5-일아미노)-6-퀴나졸리닐]술포닐}에탄올,

[0278] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-(테트라하이드로-2H-페란-4-일술포닐)-4-퀴나졸린아민,

- [0279] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일슬포닐)-4-퀴나졸린아민,
 [0280] 2-((4-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)슬포닐)에탄올,
 [0281] N-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-6-[(1-메틸에틸)슬포닐]-4-퀴나졸린아민,
 [0282] N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-6-[(1-메틸에틸)슬포닐]-4-퀴나졸린아민,
 [0283] 6-(tert-부틸슬포닐)-N-(5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민,
 [0284] 6-(tert-부틸슬포닐)-N-(1,3,4-트리메틸-1H-피라졸-5-일)퀴나졸린-4-아민,
 [0285] N-(6-(tert-부틸티오)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0286] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0287] N-(6-(이소프로필슬포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0288] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸슬포닐)퀴나졸린-7-올,
 [0289] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0290] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-에톡시퀴나졸린-4-일)-N-에틸벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0291] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸슬포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)에탄올,
 [0292] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-(디플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0293] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0294] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-(메톡시메톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0295] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-(시클로헥실메톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0296] 3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸슬포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-1-올,
 [0297] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-((테트라히드로-2H-피란-4-일)옥시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0298] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-(2-클로로에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0299] (R)-1-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸슬포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-2-올,
 [0300] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-프로포시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0301] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-(2-(메틸티오)에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0302] N-(7-(2-브로모에톡시)-6-(tert-부틸슬포닐)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0303] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸티오)퀴나졸린-7-올,
 [0304] N-(6-(tert-부틸티오)-7-이소프로포시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0305] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-이소프로포시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0306] 에틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸슬포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트,
 [0307] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸슬포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-1-올,
 [0308] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)슬포닐]-7-에테닐-4-퀴나졸린아민,
 [0309] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)슬포닐]-7-에틸-4-퀴나졸린아민,
 [0310] N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-클로로퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
 [0311] 6-(tert-부틸슬포닐)-7-클로로-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민,
 [0312] 6-[(1,1-디메틸에틸)슬포닐]-N-(5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]페리딘-3-일)-7-(메틸옥시)-4-퀴나졸린아민,
 [0313] 6-(tert-부틸슬포닐)-N-(4-클로로-3-메톡시페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민,
 [0314] 5-((6-(tert-부틸슬포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-클로로페놀,

- [0315] 6-(tert-부틸술포닐)-7-메톡시-N-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)퀴나졸린-4-아민,
- [0316] 6-(tert-부틸술포닐)-N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민,
- [0317] 6-(tert-부틸술포닐)-N-(1H-인다졸-6-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민,
- [0318] 6-(tert-부틸술포닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민,
- [0319] (E)-3-(4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)프로프-2-엔-1-올,
- [0320] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)술포닐)에탄올,
- [0321] (R)-메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트,
- [0322] (S)-메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트,
- [0323] 메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트,
- [0324] (R)-2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-1-올,
- [0325] (S)-2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-1-올,
- [0326] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-1-올,
- [0327] 6-(tert-부틸술포닐)-4-((4-클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-7-올,
- [0328] N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
- [0329] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세트아미드,
- [0330] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세트산,
- [0331] N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-(2-(메틸술포닐)에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
- [0332] N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-(2-(이소프로필술포닐)에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
- [0333] (E)-메틸 3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴레이트,
- [0334] (E)-3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴아미드,
- [0335] (E)-3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴산,
- [0336] N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-(비닐옥시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
- [0337] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시-N,N-디메틸퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0338] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-N-이소프로필-7-메톡시퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0339] N-(7-메톡시)-6-(피롤리딘-1-일술포닐)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
- [0340] N-(7-메톡시)-6-(모르폴리노술포닐)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민,
- [0341] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-N-(2-히드록시에틸)-7-메톡시퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0342] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0343] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-N-(2-히드록시-2-메틸프로필)-7-메톡시퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0344] 1-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)술포닐)피롤리딘-3-올,
- [0345] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-N-(2-히드록시프로필)-7-메톡시퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0346] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시-N-(2-메톡시에틸)퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0347] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시-N-(옥세탄-3-일)퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0348] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-7-메톡시퀴나졸린-6-술폰아미드,
- [0349] 1-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)술포닐)피롤리딘-2-카르복실산,
- [0350] 1-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)술포닐)피페라진-1-일)에타논,

- [0351] N-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)-4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-슬폰아미드,
- [0352] 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시-N-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)퀴나졸린-6-슬폰아미드,
- [0353] 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0354] 구체적으로, 본 발명은 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)슬포닐]-4-퀴나졸린아민 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0355] 본 발명은 또한 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1-메틸에틸)슬포닐]-4-퀴나졸린아민 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0356] 본 발명은 추가로 N-(6-(tert-부틸슬포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0357] 구체적으로, 본 발명은 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸슬포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)에탄올 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0358] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0359] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물, 특히 본원에 기재된 구체적 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, RIP2 키나제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 또한 RIP2 키나제를 억제하고 /거나 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0360] 화학식 I에 따른 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 (키랄 중심으로도 지칭됨)을 함유할 수 있고, 이에 따라 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 다른 입체이성질체 형태, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 키랄 중심, 예컨대 키랄 탄소, 또는 특히 키랄 -SO- 모이어티가 또한 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물 (예를 들어 화합물 명칭)에 또는 본원에 예시된 임의의 화학 구조에 존재하는 키랄 중심의 입체화학이 명시되어 있지 않은 경우에, 화합물, 화합물 명칭 또는 구조는 모든 개별 입체이성질체 및 그의 모든 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 1개 이상의 키랄 중심을 함유하는 화학식 I에 따른 화합물은 라세미 혼합물, 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물 또는 거울상이성질체적으로 순수한 개별 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 각각의 (R)-N-(6-(tert-부틸슬피닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 및 (S)-N-(6-(tert-부틸슬피닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민은 화학 명칭 N-(6-(tert-부틸슬피닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민에 포함된다.
- [0361] 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하는 화학식 I에 따른 화합물의 개별 입체이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 분해될 수 있다. 예를 들어, 이러한 분해는 (1) 부분입체이성질체 염, 복합체 또는 다른 유도체의 형성; (2) 입체이성질체-특이적 시약과의 선택적 반응, 예를 들어 효소적 산화 또는 환원; 또는 (3) 키랄 환경, 예를 들어 키랄 지지체, 예컨대 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카 상에서의 또는 키랄 용매의 존재 하에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 당업자는, 목적한 입체이성질체가 상기 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 또 다른 화학 물질로 전환된 경우, 목적한 형태를 유리시키기 위해 추가의 단계가 필요함을 인지할 것이다. 대안적으로, 특정 입체이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해, 또는 하나의 거울상이성질체를 비대칭 변환에 의해 다른 것으로 전환시킴으로써 합성할 수 있다.
- [0362] 본 발명의 화합물의 고체 형태는 결정질 형태, 비-결정질 형태 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 이러한 결정질 형태는 또한 다형성 (즉, 다양한 결정질 형태로 존재하는 능력)을 나타낼 수 있다. 이러한 다양한 결정질 형태는 전형적으로 "다형체"로서 공지되어 있다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 패킹, 기하학적 배열 및 결정질 고체 상태의 다른 기술적 특성이 상이한 것이다. 따라서, 다형체는 상이한 물리적 특성, 예컨대 형상, 밀도, 경도, 변형성, 안정성 및 용해 특성을 가질 수 있다. 다형체는 전형적으로 확인에 사용될 수 있는, 상이한 용점, IR 스펙트럼 및 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 당업자는, 예를 들어 화합물을 결정화/제결정화하는데 사용되는 조건을 변화시키거나 조정함으로써 다양한 다형체를 제조할 수 있음을 인지할 것이다.

- [0363] 의약에서의 화학식 I의 화합물의 염의 잠재적인 용도 때문에, 이는 바람직하게는 제약상 허용되는 염이다. 적합한 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge, Bighley and Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19]에 기재된 것들을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염" 내에 포함되는 염은 본 발명의 화합물의 비-독성 염을 지칭한다.
- [0364] 본 발명의 화합물이 염기인 (염기성 모이어티를 함유하는) 경우에, 목적한 염 형태는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 이용하거나, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산 등을 이용하거나, 또는 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산을 이용하거나, 또는 알파-히드록시 산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산을 이용하거나, 또는 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산을 이용하거나, 또는 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산을 이용하거나, 또는 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 등을 이용한 유리 염기의 처리에 의해 제조될 수 있다.
- [0365] 적합한 부가염은 아세테이트, p-아미노벤조에이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 비카르보네이트, 비스메틸렌살리실레이트, 비술페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 에데트산칼슘, 캄실레이트, 카르보네이트, 클라불라네이트, 시트레이트, 시클로헥실술파메이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 에탄디술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 히드라바민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 디히드로클로라이드, 히드로푸마레이트, 히드로겐 포스페이트, 히드로아이오다이드, 히드로말레이트, 히드로숙시네이트, 히드록시나프토에이트, 이세티오네이트, 이타코네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 모노포타슘 말레에이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민, 옥살레이트, 옥살로아세테이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔메이트, 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 피루베이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오콜레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드, 트리플루오로아세테이트 및 발레레이트를 포함한다.
- [0366] 다른 예시적인 산 부가염은 피로술페이트, 술파이트, 비술파이트, 테카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 수베레이트, 세바케이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부트레이트, 락테이트, γ -히드록시부티레이트, 만델레이트, 및 술포네이트, 예컨대 크실렌술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트 및 나프탈렌-2-술포네이트를 포함한다.
- [0367] 본 발명의 염기성 화합물이 염으로서 단리되는 경우, 상기 화합물의 상응하는 유리 염기 형태는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 무기 또는 유기 염기, 적합하게는 화합물의 유리 염기 형태보다 더 높은 pK_a 를 갖는 무기 또는 유기 염기를 사용한 염의 처리에 의해 제조될 수 있다.
- [0368] 본 발명의 화합물이 산인 (산성 모이어티를 함유하는) 경우에, 목적한 염은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법, 예를 들어 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (1급, 2급 또는 3급), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등을 이용한 유리 산의 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예는 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 1급, 2급 및 3급 아민, 및 시클릭 아민, 예컨대 N-메틸-D-글루카민, 디에틸아민, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 에틸렌 디아민, 디시클로헥실아민, 에탄올아민, 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진으로부터 유도된 유기 염, 뿐만 아니라 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망가니즈, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염을 포함한다.
- [0369] 본 발명의 특정 화합물은 산 (화합물이 염기성 모이어티를 함유하는 경우) 또는 염기 (화합물이 산성 모이어티를 함유하는 경우)의 하나 이상의 등가물과의 염을 형성할 수 있다. 본 발명은 그 범위 내에 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 염 형태를 포함한다.
- [0370] 염기성 및 산성 모이어티 둘 다를 갖는 본 발명의 화합물은 콤비터이온, 염기성 모이어티의 산 부가염 또는 산성 모이어티의 염기 염의 형태일 수 있다.
- [0371] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 하나의 제약상 허용되는 염을 본 발명의 화합물의 또 다른 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 것을 제공한다.
- [0372] 결정질 형태인 화학식 I의 화합물의 염의 용매화물을 비롯한 화학식 I의 화합물의 용매화물에 대해, 당업자는 용매 분자가 결정화 동안 결정질 격자에 혼입된 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있음을 인지할 것이다.

용매화물은 비수성 용매, 예컨대 에탄올, 이소프로판을, DMSO, 아세트산, 에탄올아민 및 EtOAc를 포함할 수 있거나, 또는 이들은 결정질 격자 내로 혼입된 용매로서의 물을 포함할 수 있다. 물이 결정질 격자 내로 혼입된 용매인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다. 수화물은 가변량의 물을 함유하는 화학량론적 수화물 뿐만 아니라 조성물을 포함한다. 본 발명은 이러한 모든 용매화물, 특히 수화물을 포함한다. 용어 "그의 염, 특히 제약상 허용되는 염, 또는 그의 수화물"은 화학식 I의 화합물의 염, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염, 화학식 I의 화합물의 수화물, 화학식 I의 화합물의 염의 수화물 및 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염의 수화물을 포함하는 것으로 이해해야 한다.

[0373] 화학식 I의 화합물은 제약 조성물에 사용하기 위한 것이기 때문에, 이는 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 60% 이상의 순도, 보다 적합하게는 75% 이상의 순도, 바람직하게는 85% 이상의 순도, 특히 98% 이상의 순도 (%는 중량 대 중량 기준임)로 제공된다는 것을 용이하게 이해할 것이다. 화합물의 불순한 제조물은 제약 조성물에 사용되는 보다 순수한 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

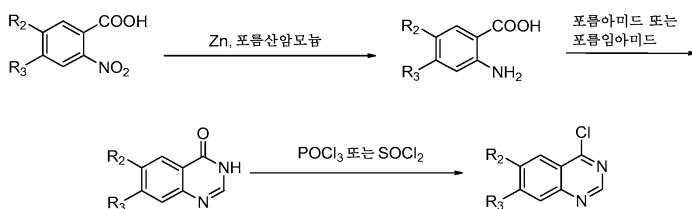
[0374] 일반적 합성 방법

[0375] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 예시된 합성 절차를 이용하거나 또는 숙련된 유기 화학자의 지식을 바탕으로 하여 수득할 수 있다. 이를 반응식에 제공된 합성은, 필요한 경우 적합하게 보호하여 본원에 요약된 반응과의 상용성을 달성하는 적절한 전구체를 이용하여 다양한 상이한 치환기를 갖는 본 발명의 화합물을 제조하는데 적용가능하다. 필요한 경우, 후속적인 탈보호는 일반적으로 개시된 특성의 화합물을 제공한다. 반응식은 단지 화학식 I의 화합물로 제시되었으나, 이는 본 발명의 화합물의 제조에 이용될 수 있는 방법의 예시이다.

[0376] 중간체 (본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 화합물)는 또한 염으로서도 존재할 수 있다. 따라서, 중간체에 관하여, 어구 "화학식 (번호)의 화합물(들)"은 그 구조 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다.

[0377] 4-클로로퀴나졸린 중간체는 적절하게 관능화된 니트로벤조산으로부터 니트로 기의 아닐린으로의 환원 후 포름아미드 또는 포름임아미드와의 축합 및 4-퀴나졸리논으로의 고리화를 통해 제조할 수 있다. 클로로퀴나졸린으로의 전환은 승온에서 POCl_3 또는 SOCl_2 로 달성할 수 있다.

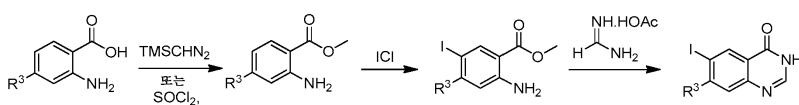
[0378] <반응식 1>



[0379]

[0380] 추가의 출발 아닐린은 벤조산을 통해 산을 에스테르로서 보호한 후 할로겐화에 의해 합성할 수 있다. 이어서, 반응식 1에서와 같이 포름임아미드와의 반응은 퀴나졸리논을 제공하고, 이는 이어서 4-클로로퀴나졸린으로 전환될 수 있다.

[0381] <반응식 2>

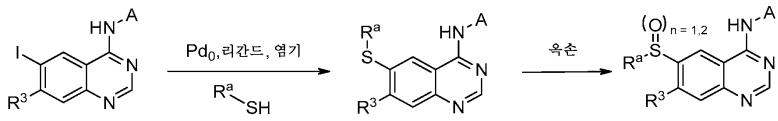


[0382]

[0383] 팔라듐 촉매된 아이오도퀴나졸린과 티올의 커플링은 6-알킬티오퀴나졸린을 제공할 수 있고, 이는 최종 생성물일 수 있거나 또는 추가로 옥손에 의한 산화에 적용되어 상응하는 술폰 최종 생성물을 제공할 수 있다. 술포시드는 또한 주의깊게 반응을 모니터링하는 것을 통하여 이 경로에 의해 수득할 수 있다. 추가로, R^3 에서의 임의의 술포드는 이러한 방식으로 술폰으로 산화될 수 있다.

[0384]

<반응식 3>

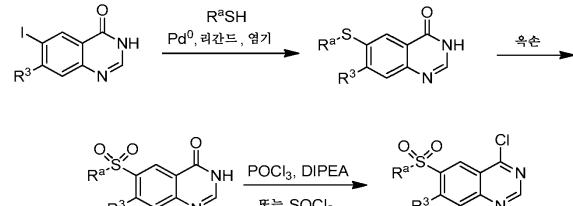


[0385]

C6에서의 치환기는 또한 "A" 모이어티의 부착 전에 부착될 수 있다. 팔라듐 촉매된 티올과 6-아이오도퀴나졸린의 커플링은 술피드를 제공할 수 있고, 이는 후속적으로 술플론으로 산화될 수 있다. POCl_3 또는 SOCl_2 로의 염소화는 4-클로로퀴나졸린을 제공할 수 있다.

[0387]

<반응식 4>

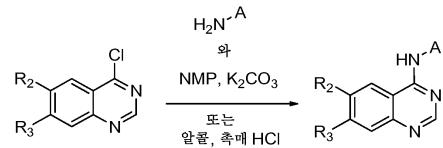


[0388]

아닐린/아민을 염기성 또는 산성 조건 하에 4-클로로-퀴나졸린과 반응시켜 최종 화합물일 수 있거나 추가의 합성을 위한 중간체로서 이용될 수 있는 4-클로로퀴나졸린을 수득할 수 있다.

[0390]

<반응식 5>



[0391]

7-히드록시퀴나졸린은 소듐 알킬티올레이트를 이용한 7-메톡시퀴나졸린의 탈알킬화에 의해 합성할 수 있다.

[0393]

<반응식 6>

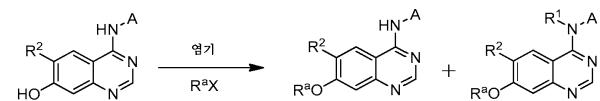


[0394]

C7에서의 추가적 알콕시 치환기는 7-히드록시퀴나졸린의 알킬화에 의해 부착될 수 있다. 일부 경우에는, 2급 아민의 알킬화가 관찰될 수 있다. Boc-보호된 할로알킬아민을 사용하는 경우에는, HCl의 처리를 이용하는 후속 단계가 Boc 보호기를 제거하는데 필요하다.

[0396]

<반응식 7>

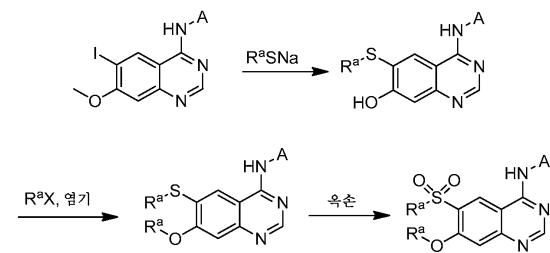


[0397]

선택된 경우에, C6에서의 술피드는 적절한 소듐 알킬티올레이트를 이용하여 C7 메톡시퀴나졸린을 탈알킬화시키는 동안 부착될 수 있다. 최종 생성물은 생성된 C7 히드록실의 알킬화 및 술플론으로의 산화 후에 수득될 수 있다.

[0399]

<반응식 8>

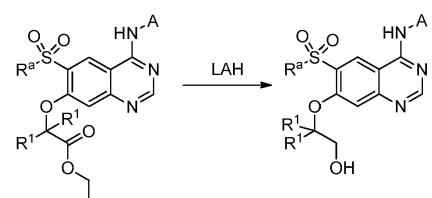


[0400]

[0401] C7에서의 치환된 히드록시에틸 쇄는 반응식 8에서와 같이 부착된 에스테르의 환원을 통하여 접근할 수 있다.

[0402]

<반응식 9>

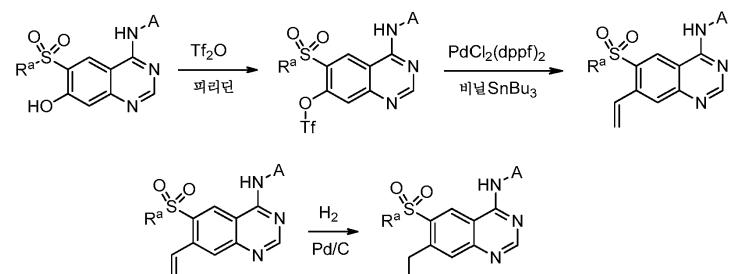


[0403]

[0404] 7-에틸퀴나졸린은 C7 트리플레이트와의 스틸(Stille) 커플링으로 에틸렌벤젠을 제공한 후 가수소분해를 통해 합성할 수 있다.

[0405]

<반응식 10>

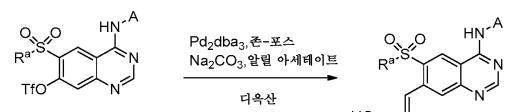


[0406]

[0407] 대안적으로, 트리플레이트는 알릴 알콜을 부착하기 위한 팔라듐 촉매 반응을 겪을 수 있다.

[0408]

<반응식 11>



[0409]

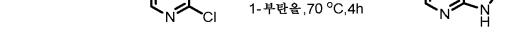
[0410] 5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민은 2-클로로-5-플루오로-3-피리딘카르복실산으로부터 합성할 수 있다. 아실클로라이드의 형성 후 암모니아의 첨가로 아미드를 제공할 수 있고, 이는 후속적으로 니트릴로 전환될 수 있다. 히드라진으로의 처리는 아자인디졸을 제공할 수 있다.

[0411]

<반응식 12>



[0412]



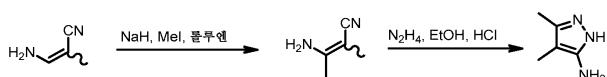
[0413]

3,4-디 메틸-1H-피라졸-5-아민은 3-아미노-2-메틸아크릴로니트릴의 알킬화 후 히드라진으로의 고리화에 의해 합

성할 수 있다.

[0414]

<반응식 13>

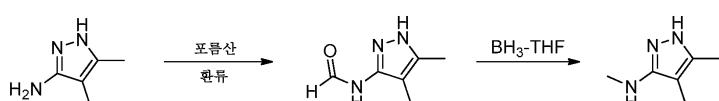


[0415]

피라졸아민은 포름산과의 반응 후 보로히드라이드로의 환원에 의해 추가로 메틸화될 수 있다.

[0416]

<반응식 14>

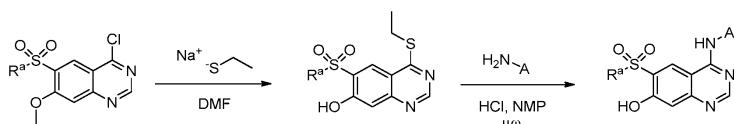


[0417]

"A"기는 C4 술피드 중간체를 통해 부착될 수 있다. 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린의 소듐 에탄티올레이트로의 처리는 4-에틸술피드-7-히드록시퀴나졸린을 제공한다. 이러한 4-알킬티오-퀴나졸린 중간체를 산성 마이크로웨이브 조건 하에 과량의 아민 ($A\text{-NH}_2$)으로 직접 처리하여 최종 생성물을 제공할 수 있다. 대안적으로는, 아민 ($A\text{-NH}_2$)과의 반응을 겪기 전에 중간체를 R^3 에서 알킬화하여 히드록시에틸 에테르를 제공할 수 있다.

[0418]

<반응식 15>

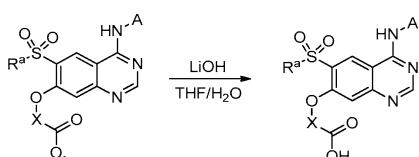


[0419]

(R^3 측쇄 상) 에스테르의 카르복실산으로의 가수분해는 LiOH로 달성할 수 있다 ($X =$ 임의의 알킬 쇄).

[0420]

<반응식 16>

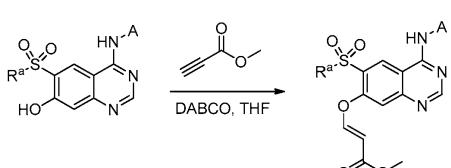


[0421]

R^3 폐놀의 아크릴레이트와의 직접 반응은 불포화 에스테르를 제공한다.

[0422]

<반응식 17>

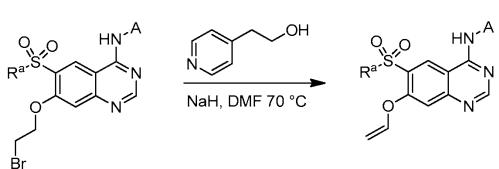


[0423]

열적 조건 하에서의 알킬 브로마이드의 제거는 비닐 에테르를 제공한다.

[0424]

<반응식 18>



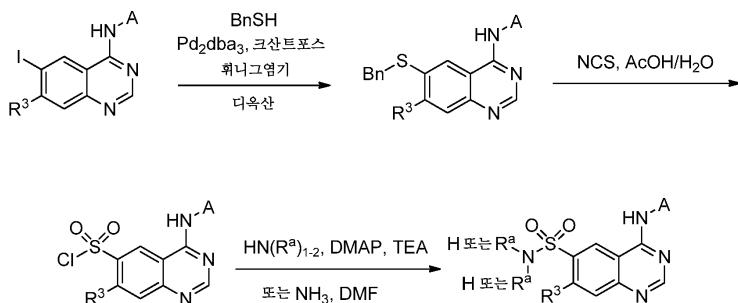
[0425]

술폰아미드는 술폰닐 클로라이드를 통하여 수득할 수 있다. 6-아이오도퀴나졸린에서의 팔라듐 촉매 반응을 통한 벤질티오에테르의 형성 후 산성 조건 하에서의 NCS로의 처리는 술폰닐 클로라이드를 제공한다. 아민 또는

암모니아로의 처리는 술폰아미드를 제공한다.

[0432]

<반응식 19>



[0433]

[0434]

본 발명의 화합물은 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애, 특히 포도막염, 인터류킨-1 전환 효소 (ICE, 카스파제-1로도 공지됨) 연관 열 증후군, 피부염, 급성 폐 손상, 제2형 당뇨병, 관절염 (구체적으로 류마티스 관절염), 염증성 장 장애 (예컨대, 궤양성 결장염 및 크론병), 조기 발병 장외 염증성 장 질환, 심장 수술, 기관 이식, 폐 혈증 및 다른 상해에 의해 유발된 반응 허혈에서의 실질 기관 (구체적으로 신장) 내 허혈 재관류 손상의 예방, 간 질환 (비-알콜 지방간염, 알콜 지방간염 및 자가면역 간염), 알레르기성 질환 (예컨대, 천식), 이식 반응 (예컨대, 이식편 대 속주 질환), 자가면역 질환 (예컨대, 전신 홍반성 루푸스 및 다발성 경화증) 및 육아종성 장애 (예컨대, 사르코이드증, 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증, 베게너 육아종증 및 간질성 폐 질환)의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0435]

본 발명의 화합물은 포도막염, ICE 열, 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증, 궤양성 결장염, 크론병, 베게너 육아종증 및 사르코이드증의 치료에 특히 유용할 수 있다.

[0436]

RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료, 또는 보다 광범위하게는 비제한적으로 알레르기성 질환, 자가면역 질환을 비롯한 면역 매개 질환의 치료, 이식 거부의 예방 등은 단독요법으로서, 또는 특히 난치성 사례의 치료를 위한 이중 또는 다중 조합 요법에서, 예컨대 당염계에 공지된 바와 같은 치료 유효량으로 투여될 수 있는 다른 항염증 및/또는 항-TNF 작용제와 조합하여 본 발명의 화합물을 사용함으로써 달성될 수 있다.

[0437]

예를 들어, 본 발명의 화합물은 블라우 증후군, 조기 발병 사르코이드증을 치료하기 위해 코르티코스테로이드 및/또는 항-TNF 작용제와 조합하거나; 크론병을 치료하기 위해 항-TNF 생물제제 또는 다른 항염증 생물제제와 조합하거나; 궤양성 결장염을 치료하기 위해 5-ASA (메살라민) 또는 술파살라진과 조합하거나; 베게너 육아종증 또는 사르코이드증 또는 간질성 폐 질환을 치료하기 위해 저용량 코르티코스테로이드 및/또는 메토트렉세이트와 조합하거나; 류마티스 관절염을 치료하기 위해 생물제제 (예를 들어, 항-TNF, 항-IL-6 등)와 조합하거나; ICE 열을 치료하기 위해 항-IL6 및/또는 메토트렉세이트와 조합하여 투여될 수 있다.

[0438]

적합한 항염증제의 예는 코르티코스테로이드, 특히 저용량 코르티코스테로이드 (예컨대, 델타손(Deltasone)® (프레드니손) 및 항염증 생물제제 (예컨대, 악테르마(Acterma)® (항-IL6R mAb) 및 리툭시맙(Rituximab)® (항-CD20 mAb))를 포함한다. 적합한 항-TNF 작용제의 예는 항-TNF 생물제제 (예컨대, 엔브렐(Enbrel)® (에타네세르프트)), 휴미라(Humira)® (아달리무맙), 레미케이드(Remicade)® (인플럭시맙) 및 심포니(Simponi)® (골리무맙))를 포함한다.

[0439]

본 발명은 또한 요법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 구체적으로 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 언급된 질환 및 장애의 치료; 보다 구체적으로 RIP2 키나제의 억제에 의해 조정되는 질환의 치료에 사용하기 위한 활성 치료 물질로서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0440]

본 발명은 또한 RIP2 키나제-매개 질환 또는 장애, 예를 들어 본원에 언급된 질환 및 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0441]

치료 "유효량"은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여 시, 본원에 정의된 바와 같은 치료를 달성하기에 충분한 화합물의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은, 그를 필요로 하는 인간에게 투여 시, RIP2 키나제의 활성을 조절하거나 억제함으로써 상기 활성에 의해 매개되는 질환 상태를 감소, 완화 또는 예방하기에 충분한 본 발명의 작용제의 양이다. 이러한 양에 상응할 것으로 주어진 화합물의 양은 특정한 화합물 (예를 들어, 특정한 화합물의 효력 (pIC_{50}), 효능

(EC₅₀) 및 생물학적 반감기), 질환 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 환자의 신상명세 (예를 들어, 연령, 사이즈 및 체중)와 같은 요인에 따라 달라질 것이다, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다. 마찬가지로, 치료의 지속기간 및 화합물의 투여 기간 (투여 사이의 기간 및 투여 시기, 예를 들어 식전/식중/식후)은 치료를 필요로 하는 포유동물의 신상명세 (예를 들어, 체중), 특정한 화합물 및 그의 특성 (예를 들어, 제약적 특성), 질환 또는 장애 및 그의 중증도, 및 특정한 조성물 및 사용 방법에 따라 달라질 것이다, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0442] "치료하는" 또는 "치료"는 적어도 환자에서의 질환 또는 장애의 완화를 의미하는 것으로 의도된다. 질환 또는 장애의 완화를 위한 치료 방법은 본 발명의 화합물을 임의의 통상적으로 허용되는 방식으로, 예를 들어 매개되는 질환 또는 장애의 방지, 자연, 예방, 치료 또는 치유를 위해 사용하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물을 사용하는 치료에 특히 감수성일 수 있는 구체적인 질환 및 장애는 본원에 기재되어 있다.

[0443] 본 발명의 화합물은 전신 투여 및 국소 투여 둘 다를 포함하는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신 투여는 경구 투여, 비경구 투여, 경피 투여, 직장 투여 및 흡입에 의한 투여를 포함한다. 비경구 투여는 경장, 경피 또는 흡입 이외의 투여 경로를 지칭하며, 전형적으로 주사 또는 주입에 의한 투여이다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내 및 피하 주사 또는 주입을 포함한다. 흡입은 구강을 통해 흡입되는지 비도를 통해 흡입되는지의 여부에 관계없이 환자의 폐로 투여하는 것을 지칭한다. 국소 투여는 피부에의 적용을 포함한다.

[0444] 본 발명의 화합물은 1회 투여될 수 있거나 또는 다수의 용량이 주어진 기간 동안 다양한 시간 간격으로 투여되는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여될 수 있다. 용량은 목적하는 치료 효과가 달성되거나 또는 목적하는 치료 효과가 무기한 유지될 때까지 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법은 상기 화합물의 약동학적 특성, 예컨대 흡수, 분포 및 반감기에 따라 달라지며, 이는 당업자에 의해 결정될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물에 적합한 투여 요법, 예컨대 이러한 요법이 투여되는 지속기간은 치료되는 질환 또는 장애, 치료되는 질환 또는 장애의 중증도, 치료되는 환자의 연령 및 신체적 상태, 치료되는 환자의 병력, 병용 요법의 특성, 목적하는 치료 효과 및 당업자의 지식 및 전문지식 내의 기타 요인에 따라 달라진다. 당업자는 적합한 투여 요법이 투여 요법에 대한 개별 환자의 반응을 고려하여 또는 시간이 지나 개별 환자 요구가 변화함에 따라 조정을 필요로 할 수 있음을 추가로 이해할 것이다.

[0445] 요법에 사용하기 위해, 본 발명의 화합물은 반드시는 아니지만 통상적으로 환자에게 투여하기 전에 제약 조성물로 제제화될 것이다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0446] 본 발명의 제약 조성물은, 유효량의 본 발명의 화합물을 추출한 다음, 예컨대 분말, 시럽 및 주사용 용액으로 환자에게 제공할 수 있는 벌크 형태로 제조 및 포장될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제약 조성물은 단위 투여 형태로 제조 및 포장될 수 있다. 경구 적용을 위해, 예를 들어 하나 이상의 정제 또는 캡슐을 투여할 수 있다. 제약 조성물의 용량은 적어도 치료 유효량의 본 발명의 화합물 (즉, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약상 허용되는 염)을 함유한다. 단위 투여 형태로 제조하는 경우에, 제약 조성물은 본 발명의 화합물 1 mg 내지 1000 mg을 함유할 수 있다.

[0447] 본 발명의 제약 조성물은 전형적으로 본 발명의 하나의 화합물을 함유한다. 그러나, 특정 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 하나 초과의 화합물을 함유한다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 임의로 하나 이상의 추가의 제약 활성 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0448] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 조성물에 형태 또는 점조도를 부여하는데 관련되는 물질, 조성물 또는 비허클을 의미한다. 각각의 부형제는, 환자에게 투여 시 본 발명의 화합물의 효능을 실질적으로 감소시킬 상호작용 및 제약상 허용되지 않는 제약 조성물을 초래할 상호작용이 방지되도록, 혼합되었을 때 제약 조성물의 다른 성분과 상용적이어야 한다. 또한, 각각의 부형제는 물론, 이를 제약상 허용되도록 하기에 충분히 높은 순도의 것이어야 한다.

[0449] 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제 또는 부형제들은 전형적으로 목적한 투여 경로에 의해 환자에게 투여하기에 적합화된 투여 형태로 제제화될 것이다. 통상의 투여 형태는 (1) 경구 투여에 적합화된 것, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 트로키, 분말, 시럽, 엘리시르, 혼탁액, 용액, 에멀젼, 사쉐 및 카쉐; (2) 비경구 투여에 적합화된 것, 예컨대 재구성용 멸균 용액, 혼탁액 및 분말; (3) 경피 투여에 적합화된 것, 예컨대 경피 패치; (4) 직장 투여에 적합화된 것, 예컨대 좌제; (5) 흡입에 적합화된 것, 예컨대 에어로졸 및 용액; 및 (6) 국소 투여에 적합화된 것, 예컨대 크림, 연고, 로션, 용액, 페이스트, 스프레이, 발포체 및 젤을 포함한다.

[0450] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 또한, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이들이 조성물 중에서 수행할 수 있는 특정한 기능 때문에 선택될 수도 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 부형제는 균질한 투여 형태의 생성을 용이하게 하는 그의 능력 때문에 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 생성을 용이하게 하는 그의 능력 때문에 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자에게 투여되었을 때 본 발명의 화합물 또는 화합물들을 한 기관 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 것을 용이하게 하는 그의 능력 때문에 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 그의 능력 때문에 선택될 수 있다.

[0451] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제: 희석제, 충전제, 결합제, 봉해제, 윤활제, 활력제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 혼탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 험습제, 퀄레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 및 완충제를 포함한다. 당업자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 하나 초과의 기능을 수행할 수 있고, 제제 중에 얼마나 많은 부형제가 존재하는지 및 제제 중에 존재하는 다른 성분이 무엇인지에 따라 대안적 기능을 수행할 수 있음을 인지할 것이다.

[0452] 당업자는 본 발명에 사용하기에 적절한 양으로 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택할 수 있게 하는 당업계의 지식 및 기술을 보유하고 있다. 또한, 제약상 허용되는 부형제가 기재되어 있으며 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는, 당업자에게 이용가능한 다수의 자료가 존재한다. 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)]을 포함한다.

[0453] 본 발명의 제약 조성물은 당업자에게 공지된 기술 및 방법을 이용하여 제조된다. 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법 중 일부는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.

[0454] 한 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 및 희석제 또는 충전제를 포함하는 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐에 관한 것이다. 적합한 희석제 및 충전제는 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비-젤라틴화 전분), 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스), 황산칼슘 및 이염기성 인산칼슘을 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 결합제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비-젤라틴화 전분), 젤라틴, 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 트라가칸트, 구아 검, 포비돈, 및 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스)를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 추가로 봉해제를 포함할 수 있다. 적합한 봉해제는 크로스포비돈, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스, 알긴산 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 경구 고체 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 윤활제는 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 활석을 포함한다.

[0455] 실시예

[0456] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니라, 오히려 당업자에게 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 제조하고 사용하는 것에 대한 지침을 제공하고자 하는 것이다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되어 있지만, 당업자는 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

[0457] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 다양한 중수소화 형태를 포함한다. 탄소 원자에 부착된 각각의 이용가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자로 대체될 수 있다. 당업자는 화학식 I의 화합물의 중수소화 형태를 합성하는 방법을 알고 있을 것이다. 예를 들어, 중수소화 피라졸 알킬 기 또는 중수소화 알킬-티오퀴나졸린 또는 알킬-술포닐퀴나졸린은 통상의 기술 (예를 들어: 각각 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리치 케미칼 캄파니 (Aldrich Chemical Co.)로부터 이용가능한 아이오도메탄-d₃, 카탈로그 번호 176036을 이용하는 제조법 7의 방법 또는 메탄-d₃-티올, 카탈로그 번호 614904를 이용하는 반응식 13의 방법 참조)에 의해 제조할 수 있다. 이러한 화합물을 사용하는 것은 다양한 수소 원자가 중수소 원자로 대체된 화학식 I의 화합물의 제조를 가능하게 할 것이다. 또한 퀴나졸린 코어 상의 할로겐 치환기는 리튬 할로겐 교환 후 MeOH-d₄로의 켄칭을 통해 중수소화 형태로 전환될 수 있다.

[0458]

본원에 기재된 중간체 및 최종 화합물에 대한 명칭은 캐나다 엠5씨 1티4 온타리오주 토론토 포틴쓰 플로어 윤지 스트리트 110 소재의 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트 인크.(Advanced Chemistry Development, Inc.) (<http://www.acdlabs.com/>)로부터 이용가능한 소프트웨어 네이밍 프로그램 ACD/네임 프로(Name Pro) V6.02 또는 미국 02140 매사추세츠주 캠브리지 캠브리지파크 드라이브 100 소재의 캠브리지소프트(CambridgeSoft) (www.cambridgesoft.com)로부터 이용가능한 캠바이오드로우 울트라(ChemBioDraw Ultra)의 일부로서의 캠드로우(ChemDraw), 스트럭트=네임 프로(Struct=Name Pro) 12.0에서의 네이밍 프로그램을 사용하여 생성하였다. 당업자라면 각각의 네이밍 프로그램이 구조적으로 도시된 동일한 화학적 기/모이어티에 대해 상이한 명칭을 생성할 수도 있다는 것을 인지할 것이고, 예를 들어 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 는 tert-부틸술포닐로서 또는 (1,1-디메틸에틸)술포닐 기/모이어티로서 명명될 수 있다. 또한, 당업자라면 특정 경우에 이 프로그램이 구조적으로 도시된 화합물을 상기 화합물의 호변이성질체로서 명명할 것임을 인지할 것이다. 명명된 화합물 또는 구조적으로 도시된 화합물에 대한 임의의 언급은 이러한 화합물의 모든 호변이성질체 및 그의 호변이성질체의 임의의 혼합물을 포함하도록 의도되는 것으로 이해해야 한다.

[0459]

하기 실험 설명에서, 하기 약어가 사용될 수 있다:

약어	의미
AcOH	아세트산
aq	수성
염수	포화 수성 염화나트륨
CH_2Cl_2 또는 DCM	메틸렌 클로라이드
CH_3CN 또는 MeCN	아세토니트릴
CH_3NH_2	메틸아민
d	일
DCE	1,2-디클로로에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸су魄시드
EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드
equiv	당량
Et	에틸
Et_3N 또는 TEA	트리에틸아민
Et_2O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
h, hr	시간
HATU	0-(7-아자벤조트리아졸-1일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트
HCl	염산
ICl	아이오딘 모노클로라이드
i- Pr_2NEt	$\text{N}^+ \text{,N}'^+$ -디이소프로필에틸아민
KOt-Bu	포타슘 tert-부톡시드
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광분석법
LiHDMS	리튬 혼사메틸디실라지드
Me	메틸
MeOH 또는 CH_3OH	메탄올
MgSO_4	황산마그네슘
min	분
MS	질량 스펙트럼
μw	마이크로웨이브
NaBH_4	수소화붕소나트륨
Na_2CO_3	탄산나트륨
NaHCO_3	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
Na_2SO_4	황산나트륨
N_2H_2	히드라진

[0460]

NH ₄ Cl	염화암모늄
NiCl ₂ •6H ₂ O	염화니켈 (II) 6수화물
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
Ph	페닐
POCl ₃	포스포릴 클로라이드
rt	실온
satd.	포화
SPE	고체 상 추출
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
t _R	체류 시간

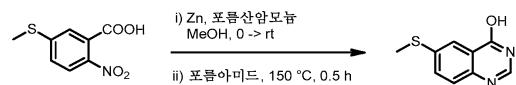
[0461]

[0462]

제조예 1

[0463]

6-(메틸티오)-4(1H)-퀴나졸리논



[0464]

[0465]

5-(메틸티오)-2-니트로벤조산 (1.0 g, 4.7 mmol), 아연 (1.8 g, 28 mmol), 및 MeOH (38 mL)를 질소로 10분 동안 퍼징하고, 0°C로 냉각시켰다. 포름산암모늄 (2.96 g, 46.9 mmol)을 여러 번으로 나누어 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 18시간 후, 우윳빛-백색 반응물을 아세톤으로 희석하고, 여과하였다. 고체를 수집하고, 포름아미드 (9.35 mL, 235 mmol)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 반응물을 150°C로 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 NaHCO₃과 Et₂O 사이에 분배하였다. 수성 층을 Et₂O (5x)로 추출하였다. 합한 유기부를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 350 mg을 수득하였다. 이를 실리카 상에 건조-로딩하고 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 SP-1, 100% EtOAc)를 통해 정제하여 순수한 물질 120 mg을 수득하였다. 수성 층을 15% MeOH/EtOAc (3x)로 다시 추출하였다. 합한 유기부를 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 포름아미드 및 목적 생성물 4 g을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 상에 건조-로딩하고 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 SP-1, 100% EtOAc)를 통해 정제하여 포름아미드 ~35%를 제거하였다. 크로마토그래피를 반복 (2x)하여 순수한 생성물 (100 mg)을 수득하고 이를 상기의 120 mg과 합하여 6-(메틸티오)-4(1H)-퀴나졸리논 (215 mg, 1.12 mmol, 23.9% 수율)을 수득하였다.

MS (m/z) 193 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (br,

s., 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H),

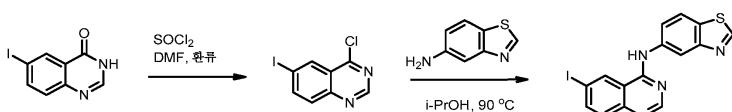
2.57 (s, 3H)

[0466]

제조예 2

[0467]

N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-아이오도-4-퀴나졸린아민



[0468]

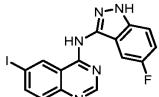
[0469]

단계 1. 4-클로로-6-아이오도퀴나졸린: 6-아이오도-4(1H)-퀴나졸리논 (10 g, 37 mmol)을 250 mL 플라스크에 청량하여 넣었다. 티오닐 클로라이드 (100 mL, 1.4 mmol) 및 DMF (0.5 mL, 6.5 mmol)를 첨가하여 회색 현탁액을 수득하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 가열을 6시간 동안 계속한 다음, 혼합물을 냉장에서 1시간 동안 냉각시켰다. 황색 고체가 침전되었고, 이를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 8.6 g (77%)을 수득하였다.

[0470]

단계 2. N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-아이오도-4-퀴나졸린아민: 이소프로판올 (60 mL) 중 4-클로로-6-아이오도퀴나졸린 (2.60 g, 8.95 mmol)의 용액에 1,3-벤조티아졸-5-아민 (1.479 g, 9.85 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 90°C로 예열된 오일조에 넣었다. 반응은 30분 내에 완결되었고, 용액을 실온으로 냉각되도록 하였다. 황색 고체가 침전되었고, 이를 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 3.6 g (91%)을 수득하였다.

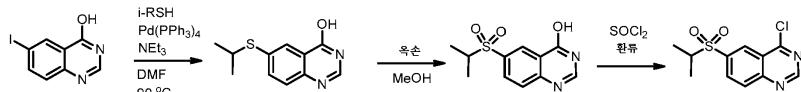
[0472] 다음의 중간체, N-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-6-아이오도-4-퀴나졸린아민을 동일한 방식으로 제조하였다:



[0473]

[0474] 제조예 3

[0475] 4-클로로-6-[(1-메틸에틸)술포닐]퀴나졸린



[0476]

[0477] 단계 1. 6-[(1-메틸에틸)티오]-4(1H)-퀴나졸리논: DMF (40 mL) 중 6-아이오도-4(1H)-퀴나졸리논 (3.0 g, 11.0 mmol), 2-프로판티올 (1.1 mL, 12.1 mmol) 및 Et₃N (4.6 mL, 33.1 mmol)의 용액에 질소 하에 Pd(Ph₃P)₄ (1.27 g, 1.10 mmol)를 첨가하였다. 용액을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, DMF를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 5% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 6-[(1-메틸에틸)티오]-4(1H)-퀴나졸리논 (1.8 g, 7.4 mmol, 67% 수율)을 수득하였다.

[0478]

MS (m/z): 221 (M+H).

[0479]

단계 2. 6-[(1-메틸에틸)술포닐]-4(1H)-퀴나졸리논: 6-[(1-메틸에틸)티오]-4(1H)-퀴나졸리논 (500 mg, 2.27 mmol)을 MeOH 및 물 중에 용해시켰다. 이어서, 옥손 (2.8 g, 4.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 용액을 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (100% EtOAc → 80%의 IPA 중 10% NH₄OH를 포함하는 20% EtOAc의 혼합물)에 의해 정제하였다. 수집물을 Et₂O로 연화처리하여 700 mg 생성물을 70% 순도로 수득하였다.

[0480]

MS (m/z): 253 (M+H).

[0481]

단계 3. 4-클로로-6-[(1-메틸에틸)술포닐]퀴나졸린: 6-[(1-메틸에틸)티오]-4(1H)-퀴나졸리논 (0.20 g, 0.91 mmol), DMF (0.1 mL) 및 디오닐 클로라이드 (5 mL)를 밀봉된 투브에 넣고 5시간 동안 85°C에서 가열하였다. LCMS는 출발 물질 85%가 생성물로 전환되었음을 나타내었다. 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 (0.20 g 조 물질)을 수득하였다.

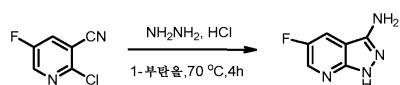
[0482]

MS (m/z): 271 (M+H).

[0483]

제조예 4

[0484] 5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민



[0485]

[0486] 단계 1. 2-클로로-5-플루오로-3-피리딘카르복스아미드: 2-클로로-5-플루오로-3-피리딘카르복실산 (20 g, 110 mmol)을 CH₂Cl₂ (400 mL) 중에 용해시킨 다음, DMF (88 μL, 1.1 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. DMF 첨가 후, 옥살릴 클로라이드 (26 mL, 300 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 황색 액체를 1,4-디옥산 (400 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, NH₃ (가체) (19.4 g, 1140 mmol)을 용액을 통해 30분 동안 벌브링하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적 생성물을 백색 고체 (18 g, 89% 수율)로서 수득하였다.

MS (m/z) 175 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (d,

1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.00 (dd, 1 H), 7.88 (s, 1 H).

[0487]

단계 2. 2-클로로-5-플루오로-3-파리딘카르보니트릴: 2-클로로-5-플루오로-3-파리딘카르복스아미드 (18 g, 102 mmol)를 CH₂Cl₂ (500 mL) 중에 혼탁시킨 다음, Et₃N (31 mL, 220 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 트리플루오로아세트산 무수물 (TFAA) (16 mL, 110 mmol)을 반응 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 백색 카르복스아미드 출발 물질이 0°C에서 20분 후 사라졌고, 이것은 반응의 완결을 가리키는 것이었다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 헤석한 다음, 포화 NaHCO₃ (수성)으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 갈색 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (8%-20% EtOAc/헥산; 330g 칼럼)에 의해 정제하였다. 수집된 분획을 합하고, 농축시켜 목적 생성물을 백색 고체 (15 g, 96% 수율)로서 수득하였다.

MS (m/z) 157 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (dd, 1

H), 8.83 (d, 1 H).

[0489]

단계 3. 5-플루오로-1H-파리졸로[3,4-b]파리딘-3-아민: 2-클로로-5-플루오로-3-파리딘카르보니트릴 (15.3 g, 98 mmol)을 1-부탄올 (300 mL) 중에 용해시킨 다음, 히드라진 1수화물 (16.82 mL, 293 mmol)을 첨가한 후, 염산 (1,4-디옥산 중 4N) (0.244 mL, 0.977 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 4시간 동안 유지하고, 생성된 황색 결정질 고체 (12.5 g, 84% 수율)를 여과에 의해 수집하였다.

MS (m/z) 153 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.56 (s, 2 H),

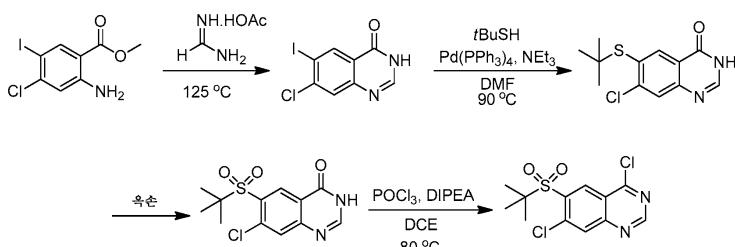
7.97 (dd, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 12.07 (s, 1 H).

[0491]

제조예 5

[0493]

6-(tert-부틸су포닐)-4,7-디클로로퀴나졸린



[0494]

단계 1. 7-클로로-6-아이오도-4(1H)-퀴나졸리논: 2-메톡시에탄올 (15 mL) 중 메틸 2-아미노-4-클로로-5-아이오도벤조에이트 (3.4 g, 10.9 mmol) 및 이미도포름아미드 (3.4 g, 32.7 mmol)의 용액을 125°C에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 잔류물을 물 중에 혼탁시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조 (50°C)시켜 표제 화합물 3.2 g (96%)을 수득하였다.

[0496]

MS: m/z: 307 [M+H]⁺.

[0497]

단계 2. 7-클로로-6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-4(1H)-퀴나졸리논: DMF (5 mL) 중 6,7-비스[(1,1-디메틸에틸)티오]-4(1H)-퀴나졸리논 (500 mg, 1.6 mmol), 2-메틸-2-프로판티올 (162 mg, 1.8 mmol), Et₃N (0.68 mL, 4.9 mmol)의 용액에 Pd(Ph₃P)₄ (189 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 5% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.37 g (84%)을 수득하였다.

[0498]

MS: m/z: 269 [M+H]⁺.

[0499]

단계 3. 7-클로로-6-[(1,1-디메틸에틸)су포닐]-4(1H)-퀴나졸리논: THF (8 mL) 및 물 (2 mL) 중 7-클로로-6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-4(1H)-퀴나졸리논 (370 mg, 1.4 mmol)의 용액에 옥손 (1.9 g, 3.0 mmol)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 수성 NaHCO₃를 첨가하여 용액을 pH=7로 중화시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 8% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하

여 0.30 g 생성물 (수율 64%)을 수득하였다.

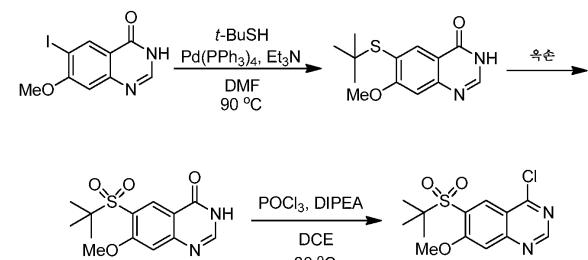
[0500] MS: *m/z*: 301 [M+H]⁺.

[0501] 단계 4. 4,7-디클로로-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]퀴나졸린: 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중 7-클로로-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-4(1H)-퀴나졸리논 (180 mg, 0.60 mmol), POCl₃ (0.22 mL, 2.39 mmol)의 용액에 DIPEA (0.52 mL, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 고진공 하에 제거하였다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 유기 추출물을 여과하고 농축시켜 후속 단계에 사용하였다 (표제 화합물 166 mg).

[0502] MS: *m/z*: 319 [M+H]⁺.

[0503] 제조예 6

[0504] 6-(*tert*-부틸술포닐)-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린



[0505] [0506] 단계 1. 6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-7-(메틸옥시)-4(1H)-퀴나졸리논: DMF (5 mL) 중 6-아이오도-7-(메틸옥시)-4(1H)-퀴나졸리논 (1.0 g, 3.3 mmol), 2-메틸-2-프로판티올 (0.36 g, 4.0 mmol), Et₃N (1.4 mL, 9.9 mmol)의 용액에 Pd(Ph₃P)₄ (0.38 g, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 5% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.90 g (93%)을 수득하였다.

[0507] MS: *m/z*: 265 [M+H]⁺.

[0508] 단계 2. 6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-7-(메틸옥시)-4(1H)-퀴나졸리논: 6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-7-(메틸옥시)-4(1H)-퀴나졸리논 (900 mg, 3.4 mmol)을 MeOH (10 mL), THF (10 mL) 및 물 (0.4 mL) 중에 용해시켰다. 옥손 (4.2 g, 6.8 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 여과하고, 고체를 CH₂Cl₂ 및 MeOH로 세척하였다. 용매를 증발시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 1.1 g을 74%의 순도로 수집하였다.

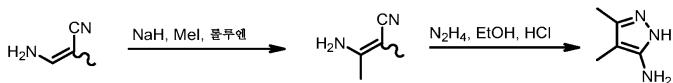
[0509] MS: *m/z*: 297.2 [M+H]⁺.

[0510] 단계 3. 4-클로로-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-7-(메틸옥시)퀴나졸린: 6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-7-(메틸옥시)-4(1H)-퀴나졸리논 (60 mg, 0.20 mmol) 및 POCl₃ (2 mL, 21.5 mmol) 및 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하였다. POCl₃를 고진공 하에 제거하였다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[0511] MS: *m/z*: 315, 317 [M+H]⁺.

[0512] 제조예 7

[0513] 3,4-디메틸-1H-페라졸-5-아민



[0514]

단계 1. 3-아미노-2-메틸-2-부텐니트릴: 30°C에서 톨루엔 (100 mL) 중 NaH (11.7 g, 292 mmol)의 혼탁액에 톨루엔 (400 mL) 중 (2Z)-3-아미노-2-부텐니트릴 (20 g, 244 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (15.23 mL, 244 mmol)을 첨가하고, 반응물을 냉수로 냉각시켜 온도를 40°C로 유지하였다. 이어서, 반응물을 30°C로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 오렌지색 고체가 형성되었고 이를 톤루엔으로 세척하면서 여과를 통해 수집하였다. 고체를 물 (400 mL) 중에 혼탁시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 고체를 물로 세척하면서 여과하고 15분 동안 공기 전조시킨 다음, 진공 하에 밤새 두었다 (6.7 g, 29%). 모액을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켜 광유를 포함하는 2상 용액을 수득하였다. 층을 분리하고, EtOAc를 진공 하에 제거하고, 생성된 고체를 벤젠으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (2.8 g, 12%)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,DMSO-*d*₆) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 6.12 (br. s., 2 H); MS (m/z) 97 (M+H⁺).

[0516]

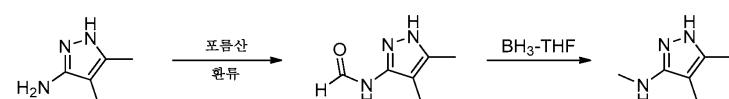
단계 2. 3,4-디메틸-1H-페라졸-5-아민: 에탄올 (10.4 mL) 중 3-아미노-2-메틸-2-부텐니트릴 (1.0 g, 10.4 mmol)의 용액에 히드라진 (0.60 mL, 10.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 공기에 개방시켜 75°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 실리카겔 상에 농축시키고 플래시 크로마토그래피를 통해 CH₂Cl₂ 중 0-10% MeOH로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 오일 (710 mg, 61%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.72 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 3.99 - 4.50 (m, 2 H)10.72 - 11.07 (m, 1 H); MS (m/z) 112 (M+H⁺).

[0518]

제조예 8

[0520] N,4,5-트리 메틸-1H-페라졸-3-아민



[0521]

단계 1. (4,5-디메틸-1H-페라졸-3-일)포름아미드. 포름산 (10 mL) 중 4,5-디메틸-1H-페라졸-3-아민 (1.92 g, 17.3 mmol)의 혼합물을 질소 하에 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

LCMS (m/z): 140 (M+H⁺).

[0524]

단계 2. N,4,5-트리메틸-1H-페라졸-3-아민. (4,5-디메틸-1H-페라졸-3-일)포름아미드 (2.47 g, 17.7 mmol) 및 BH₃ · THF (THF 중 1.0 M 용액 53.1 mL, 53.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, MeOH (적가)로 켄칭하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 0-7% MeOH:CH₂Cl₂ 구배, 80 g 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 무색의 점성 오일 0.70 g으로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 -

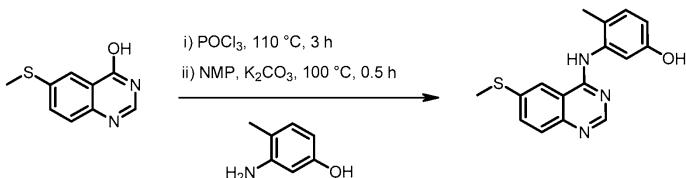
11.36 (m, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 2.64 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (s, 3H); LCMS (m/z): 126

(M+H⁺).

[0525]

실시예 1

[0527] 4-메틸-3-{[6-(메틸티오)-4-퀴나졸리닐]아미노}페놀



[0528]

6-(메틸티오)-4(1H)-퀴나졸리논 (200 mg, 1.1 mmol) 및 옥시염화인 (5.0 mL, 53 mmol)의 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 가열하였다. 톨루엔을 첨가하고, 반응물을 농축 건조시켰다. NMP (9.6 mL) 중 조 4-클로로-6-(메틸티오)퀴나졸린 (249 mg, 1.18 mmol)에 탄산칼륨 (490 mg, 3.5 mmol) 및 3-아미노-4-메틸페놀 (145 mg, 1.18 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 30분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc와 포화 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (3x)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 실리카 상에 건조-로딩하고, 크로마토그래피 (바이오타지 SP-1, 25%-100% EtOAc/헥산)하여 4-메틸-3-{[6-(메틸티오)-4-퀴나졸리닐]아미노}페놀 (140 mg, 0.471 mmol, 39.9% 수율)을 수득하였다.

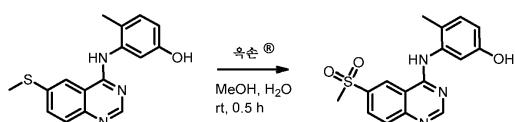
MS (m/z)

298 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.78 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

[0530]

실시 예 2

[0532] 4-메틸-3-{[6-(메틸술포닐)-4-퀴나졸리닐]아미노}페놀



[0533]

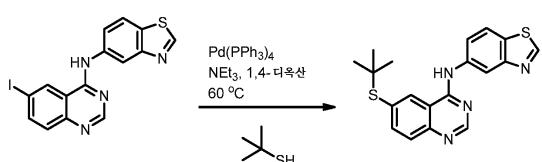
MeOH (2.5 mL) 및 물 (2.5 mL) 중 4-메틸-3-{[6-(메틸티오)-4-퀴나졸리닐]아미노}페놀 (130 mg, 0.44 mmol)의 혼탁액에 옥손® (322 mg, 0.525 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 질소 기류 하에 거의 건조되도록 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수 (1x)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켜 순수한 4-메틸-3-{[6-(메틸술포닐)-4-퀴나졸리닐]아미노}페놀 (110 mg, 0.334 mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

MS (m/z) 330 (M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

[0535]

실시 예 3

[0537] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-4-퀴나졸린아민



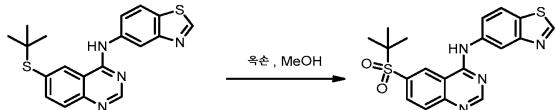
[0538]

20 mL 마이크로웨이브 바이알에 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-아이오도-4-퀴나졸린아민 (182 mg, 0.270 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (31.2 mg, 0.027 mmol) 및 2-메틸-2-프로판ти올 (0.032 mL, 0.284 mmol)을 채웠다. 이어서, 플라스크를 배기시키고 질소로 3회 재충전하였다. 이어서, 1,4-디옥산 (10 mL)을 첨가한 후, Et₃N (0.25 mL, 1.794 mmol)을 첨가하였다. 황색 혼탁액을 아르곤으로 5분 동안 폭기한 다음 밀봉하고 가열 블록에서 60°C로 가열하

였다. 18시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 바로 농축시켜 암적색 오일을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (25 g 스냅(SNAP) 칼럼, 0-15% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 합한 분획은 ~80% 순도인 것으로 보였다.

[0540] 실시예 4

[0541] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민



[0542]

[0543] 20 mL 마이크로웨이브 바이알에 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-아이오도-4-퀴나졸린아민 (182 mg, 0.270 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (31.2 mg, 0.027 mmol) 및 2-메틸-2-프로판ти올 (0.032 mL, 0.284 mmol)을 채웠다. 이어서, 플라스크를 배기시키고 질소로 3회 재충전하였다. 이어서, 1,4-디옥산 (10 mL)을 첨가한 후, Et₃N (0.25 mL, 1.794 mmol)을 첨가하였다. 황색 혼탁액을 아르곤으로 5분 동안 폭기한 다음, 밀봉하고 가열 블록에서 60°C로 가열하였다. 18시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 바로 농축시켜 암적색 오일을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (25 g 스냅 칼럼, 0-15% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 합한 분획은 ~80% 순도인 것으로 보였다.

[0544]

대안적으로, 이 반응은 각각 기질에 대해 적절한 경우 1,4-디옥산 이외의 용매, 예컨대 DMF 중에서, 및 60°C 이외의 온도에서 수행할 수 있다.

[0545]

N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-4-퀴나졸린아민 (150 mg, 0.327 mmol)을 20 mL 섬광 바이알에서 MeOH (10 mL) 중에 용해시켰다. 이 짙은 적색 용액에 옥손 (300 mg, 0.488 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 5분 동안 (5:1 Na₂S₂O₃/NaHCO₃) 5 mL로 처리한 다음, 50mL 포화 수성 중탄산염 용액에 부었다. 혼합물을 50mL H₂O로 희석한 다음, CH₂Cl₂ (50 mL x 3) 및 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 농축시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (25g 스냅 칼럼, 0 - 8% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제하여 표제 화합물 37 mg (26%)을 수득하였다.

MS

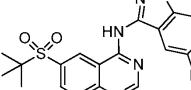
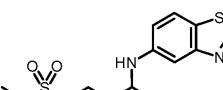
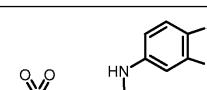
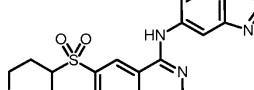
(m/z) 399.1 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.65 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 - 8.28 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

[0546]

[0547] 선택된 화합물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다.

[0548]

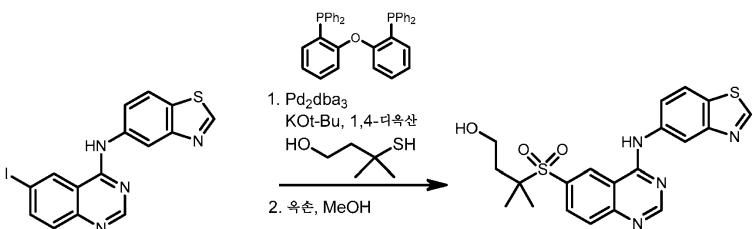
하기 실시예를 동일한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
5		401	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.34 (s, 9 H), 7.28 (td, J = 9.03, 2.15 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 8.97, 4.17 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 12.25(br. S, 1 H)	실시예 4와 같음
6		385.1	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.64 (br. s., 1 H), 9.44 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.14 - 8.29 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.87 - 7.96 (m, 1 H), 3.49 - 3.65 (m, 1 H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	실시예 4와 같음
7		387	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.23 (s, 1 H), 8.73 (br. s., 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.75 - 7.83 (m, 1 H), 7.61 - 7.75 (m, 2H), 7.39 (br. s., 2H), 4.27 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.15 (dd, J = 5.4, 3.4 Hz, 2H), 3.70 (t, 2H).	실시예 4와 같음
8		427	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10.62 (br. s., 1 H), 9.44 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.15 - 8.27 (m, 2H), 7.89 - 8.07 (m, 2H), 4.94 - 5.07 (m, 1 H), 4.09 (q, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 2H), 3.58 - 3.74 (m, 1 H), 3.18 (d, J = 5.3 Hz, 4H).	실시예 4와 같음

[0549]

실시예 9

[0551] N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-(테트라히드로-2H-피란-4-일술포닐)-4-퀴나졸린아민



[0552]

단계 1. 3-{{4-(1,3-벤조티아졸-5-일아미노)-6-퀴나졸리닐}티오}-3-메틸-1-부탄올: 디옥산 (4 mL) 중 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-아이오도-4-퀴나졸린아민 (202 mg, 0.500 mmol), 3-메르캅토-3-메틸-1-부탄올 (60 mg, 0.50 mmol), 포타슘 tert-부톡시드 (168 mg, 1.50 mmol) 및 (옥시디-2,1-페닐렌)비스(디페닐 포스핀) (27 mg, 0.05 mmol)의 용액에 Pd₂dba₃ (46 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 N₂로 10분 동안 폭기하였다. 반응은 2시간 내에 완결되었다. 용매를 제거하고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 5% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제하여 표제 화합물 142 mg (72%)을 수득하였다.

[0554]

MS: *m/z*: 397 [M+H]⁺

[0555]

탄산세슘을 상기 커플링 반응에서 염기로 사용할 수도 있다. 출발 퀴나졸린이 HCl 염인 경우에는, 당량의 트리에틸아민을 첨가할 수도 있다.

[0556]

단계 2. 3-{{4-(1,3-벤조티아졸-5-일아미노)-6-퀴나졸리닐}술포닐}-3-메틸-1-부탄올: 3-{{4-(1,3-벤조티아졸-5-일아미노)-6-퀴나졸리닐}티오}-3-메틸-1-부탄올 (140 mg, 0.35 mmol) 및 옥손 (434 mg, 0.71 mmol)을 MeOH

(2 mL) 중에 혼탁시키고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 여과 후 케이크를 MeOH로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 8% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제하여 3-{{[4-(1,3-벤조티아졸-5-일아미노)-6-퀴나졸리닐]-3-메틸-1-부탄올} (67 mg, 0.15 mmol, 42% 수율)을 수득하였다.

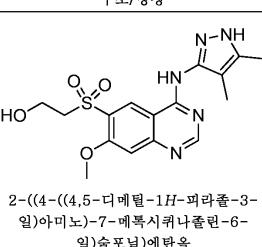
MS: *m/z*: 429

[M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.66 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.30 (m, 2H), 7.89 - 8.07 (m, 2H), 4.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 1.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H).

[0557]

[0558] EtOH 및 물 (1:1)을 용매 혼합물로 사용할 수도 있다.

[0559] 하기 실시예를 유사한 방식으로 제조하였다.

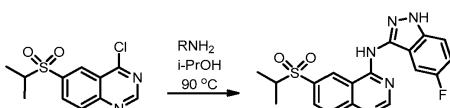
실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
10	 2-((4-((4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)술포닐)에탄올	378	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1.95 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.73 (t, <i>J</i> =5.68 Hz, 2 H), 3.93 - 3.97 (m, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 9.15 (br.s., 1 H)	단계 1에서 염기로서 Cs ₂ CO ₃ ; 단계 2에서 용매로서 EtOH / H ₂ O

[0560]

실시예 11

[0562]

N-(5-플루오로-1H-인다졸-3-일)-6-[(1-메틸에틸)술포닐]-4-퀴나졸린아민



[0563]

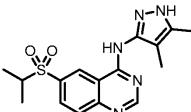
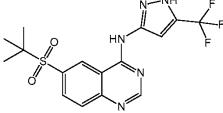
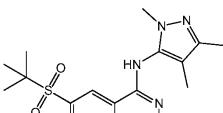
[0564] 이소프로판올 (1 mL) 중 4-클로로-6-[(1-메틸에틸)술포닐]퀴나졸린 (100 mg, 0.37 mmol)의 용액에 5-플루오로-1H-인다졸-3-아민 (56 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 23 mg을 수득하였다.

MS (*m/z*):

386 (M+H). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 13.01 (br. s., 1H), 9.19 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.58 (dd, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.29 (td, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 3.48 - 3.65 (m, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0565]

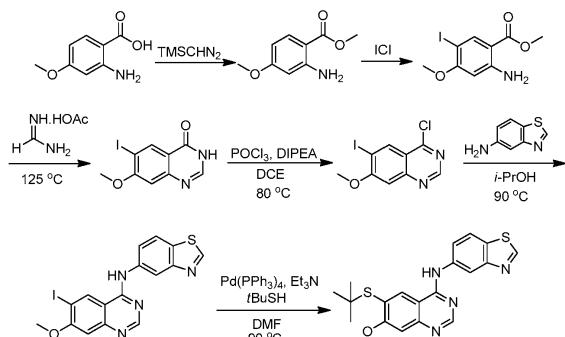
[0566] 하기 화합물을 적절한 상업용 아민을 사용하여 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 실시예 11 및 12를 Et₃N로 중화시킨 후, 정제를 위해 농축시켰다. 일부 반응은 온도 및 용매가 달랐다.

실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
12		346	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 12.31 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.53 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 6.60 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.81 ppm (s, 3 H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	실시예 11과 같음
13		400	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 13.65 (br. s., 1H), 11.70 (br. s., 1H), 8.42 - 9.17 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 6.79 (br. s., 1H), 1.30 (s, 9H)	용매로서 1,4- 디옥산을 사용하여 실시예 11과 같이 수행함
14		374	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.38 (br. s., 1H), 9.10 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.17 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)	150°C에서 용매로서 1,4- 디옥산을 사용하여 실시예 11과 같이 수행함

[0567]

[0568] 실시예 15

[0569] N-(6-(tert-butylsulfonyl)-7-methoxy-4-aminopyrazole-4-yl)benzo[d]imidazole-5-amine



[0570]

[0571]

단계 1. 메틸 2-아미노-4-메톡시벤조에이트: MeOH (30 mL) 및 툴루엔 (60 mL) 중 2-아미노-4-(메틸옥시) 벤조산 (5 g, 30 mmol)의 용액에 트리메틸실릴디아조메탄 (30 mL, 60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 15% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 4.2 g (74%)을 수득하였다.

[0572]

MS: m/z: 182 [M+H]⁺.

[0573]

단계 2. 메틸 2-아미노-5-아이오도-4-메톡시벤조에이트: 메틸 2-아미노-4-(메틸옥시) 벤조에이트 (3.78 g, 20.86 mmol)를 물 25 mL, 에탄올 15 mL 및 진한 HCl 2.2 mL 중에 용해시켰다. 진한 HCl 3.8 mL 및 물 14 mL 중 ICl (1.1 mL, 21.9 mmol)의 용액을 5°C에서 아닐린 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 여과하여 밝은 갈색 고체 6.9 g을 수득하였다.

[0574]

MS: m/z: 308 [M+H]⁺

[0575]

단계 3. 6-아이오도-7-메톡시퀴나졸린-4(1H)-온: 2-메톡시에탄올 (15 mL) 중 메틸 2-아미노-5-아이오도-4-(메틸옥시) 벤조에이트 (2 g, 6.5 mmol) 및 이미도포름아미드 (2.0 g, 19.5 mmol)의 용액을 125°C에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 물 중에 혼탁시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조 (50°C) 시켜 표제 화합물 2.1 g (96% 순도)을 수득하였다.

[0576] MS: *m/z*: 303 [M+H]⁺.

[0577] 단계 4. 4-클로로-6-아이오도-7-(메틸옥시)퀴나졸린: 6-아이오도-7-(메틸옥시)-4(1H)-퀴나졸리논 (2.0 g, 6.6 mmol), POCl_3 (3.1 mL, 33.1 mmol) 및 DIPEA (6.9 mL, 40 mmol)를 DCE (50 mL) 등근 바닥 플라스크 중에서 합하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 가열한 후, 70°C에서 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 황색 고체가 침전되었다. 고체를 여과하였다. 용액을 농축시키고, 포화 NaHCO_3 로 중화시키고, CH_2Cl_2 로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 고체 부분을 합하여 표제 화합물 2.0 g (88%)을 수득하였다.

[0578] MS: *m/z*: 321 [M+H]⁺.

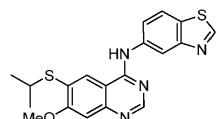
[0579] 단계 5. N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-아이오도-7-(메틸옥시)-4-퀴나졸린아민: 이소프로판올 (30 mL) 중 4-클로로-6-아이오도-7-(메틸옥시)퀴나졸린 (2.0 g, 5.4 mmol)의 용액에 1,3-벤조티아졸-5-아민 (1.2 g, 8.1 mmol)을 첨가하였다. 혼탁액을 90°C (예열된) 오일조에서 가열하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하였을 때 황색 고체가 침전되었다. 고체를 여과하여 표제 화합물 2.1 g (77%, 93% 순도)을 수득하였다.

[0580] MS: *m/z*: 471 [M+H]⁺.

[0581] 단계 6. N-(6-(*tert*-부틸티오)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민: DMF (5 mL) 중 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-아이오도-7-(메틸옥시)-4-퀴나졸린아민 (2.1 g, 4.5 mmol), 2-메틸-2-프로판티올 (483 mg, 5.35 mmol), Et_3N (1.9 mL, 13.4 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (516 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 대부분의 DMF를 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 MeOH 로 연화처리하였다. 적색 고체를 여과하고, Et_2O 로 세척하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 1.7 g (96%) 수득하였다.

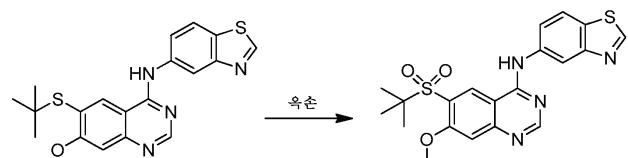
[0582] MS: *m/z*: 397 [M+H]⁺.

[0583] 하기 화합물, N-(6-(이소프로필티오)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (중간체로서만 사용되고 RIP2 키나제에 대한 시험용으로 제공되지는 않음)을 유사한 방식으로 제조하였다.



[0584]

[0585] 실시예 16

[0586] N-(6-(*tert*-부틸술포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민

[0587]

[0588] THF (20 mL) 및 물 (2 mL) 중 N-(6-(*tert*-부틸티오)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (1.2 g, 2.5 mmol)의 용액에 옥손 (3.1 g, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO_3 을 반응 혼합물에 첨가하여 pH ~7로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2) 및 CH_2Cl_2 (100 mL x 2)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하여 표제 화합물 530 mg (19%)을 수득하였다.

MS: m/z : 429 [M+H]⁺;

[0589] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34 (s, 9 H), 4.01 (s, 3 H), 7.40 (s, 1 H), 7.89 (dd, J =8.80, 1.78 Hz, 1 H), 8.17 (d, J =8.80 Hz, 1 H), 8.59 (d, J =1.78 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H).

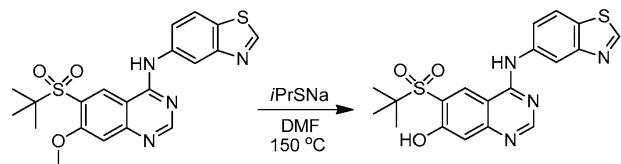
[0590] 하기 실시예를 유사한 방식으로 제조하였다.

실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
17		415	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.23 (d, J =6.82 Hz, 6 H), 3.79 (dt, J =13.71, 6.66 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 7.43 (s, 1 H), 7.89 (d, J =8.84 Hz, 1 H), 8.16 (d, J =8.84 Hz, 1 H), 8.63 (d, J =13.39 Hz, 2 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.56 (br. s., 1 H).	실시예 16과 같음

[0591]

실시예 18

4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-올



[0594]

[0595]

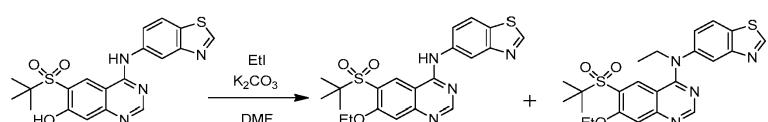
DMF (30 mL) 중 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (2.0 g, 4.7 mmol)의 용액에 소듐 이소프로필티올레이트 (2.7 g, 28.0 mmol)를 첨가하고, 용액을 150°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 1 N 수성 HCl을 반응 혼합물에 첨가하여 pH=6으로 중화시켰다. 황색 고체가 침전되었으며, 이를 여과하고, 칼럼 크로마토그래피 (0에서 5% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 1.5 g (65%)을 수득하였다.

MS: m/z : 415 [M+H]⁺; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 - 1.46 (s, 9 H), 7.21 (s, 1 H), 7.89 (dd, J =8.72, 1.78 Hz, 1 H), 8.16 (d, J =8.72 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.58 (d, J =1.78 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H), 11.45 (br. s., 1 H).

[0596]

실시예 19 및 20

N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-에톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 및 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-에톡시퀴나졸린-4-일)-N-에틸벤조[d]티아졸-5-아민



[0599]

[0600]

DMF (1 mL) 중 4-(1,3-벤조티아졸-5-일아미노)-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-7-퀴나졸린을 (66 mg, 0.15 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (62 mg, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 아이오도에탄 (35 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체 침전물을 여과하고, 용액을 정제를 위해 농축시켰다. 조 물질을 HPLC에 의해 정제하였다. 2개 생성물을 분리할 수 없었다. 카르보네이트 카트리지를 통해 상기 물질을 통과시켜 TFA 염을 중화시켰다. 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 4% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 다시 정제하여 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-에톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 13 mg (20%)을 단리시켰다.

MS: *m/z*: 443 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35 (s, 9 H), 1.42 (t, *J* = 6.96 Hz, 3 H), 4.30 (q, *J* = 6.96 Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.84 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J* = 8.84 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H).

[0601]

[0602]

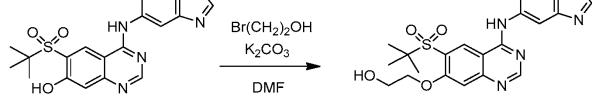
또한, 알킬화를 통해 생성물 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-에톡시퀴나졸린-4-일)-N-에틸벤조[d]티아졸-5-아민 7%를 수득하고 단리시켰다.

MS:m/z: 471 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 - 1.38 (m, 12 H), 1.41 (t, J = 6.95 Hz, 3 H), 4.15 (q, J = 7.07 Hz, 2 H), 4.33 (q, J = 7.07 Hz, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.34, 1.77 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.52 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.59 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H).

[0603]

[0604]

[0605]



[0606]

[0607]

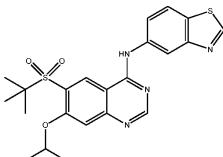
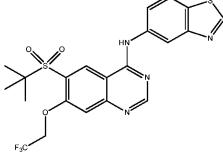
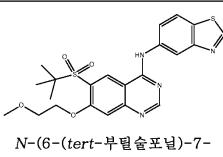
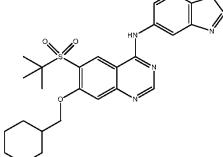
4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸솔포닐)퀴나졸린-7-올 (8.0 g, 19.3 mmol) 및 K_2CO_3 (5.9 g, 42.5 mmol)을 98 mL DMF 중에 용해시키고 2분간 교반한 후 2-브로모에탄올 (5.1 mL, 72.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 18시간 동안 교반하였다. 물 (300 mL)을 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하였다. 습윤 케이크를 물 중에 다시 슬러리화하고 여과하여 황갈색 고체를 수득하였다. 고체를 뜨거운 EtOAc/MeOH (150 mL/50 mL) 중에 용해시키고 실온으로 냉각시켜 백색 고체 침전물을 수득하였고, 이를 여과하고 진공 하에 건조시켜 생성물을 백색 고체 (2.4 g)로서 수득하였다. 생성된 여과물을 증발 건조시키고, EtOAc로 연화처리하고, 여과하고, 건조시켜 밝은 갈색 고체 (3.1 g)를 수득하였다. 고체를 합하였다 (5.5 g, 62% 수율). 이 물질의 여러 배치를 합하여 투입 물질 15 g을 수득하였다. 이 고체에 물 (150 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 초음파처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 진공 하에 70°C에서 3일 동안 건조시켜 표제 화합물을 고체 (14.8 g, 98% 회수율)로서 수득하였다.

MS: *m/z*: 459 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 9 H), 3.81 (q, *J* = 4.80 Hz, 2 H), 4.28 (t, *J* = 4.80 Hz, 2 H), 4.81 (t, *J* = 4.80 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H).

[0608]

[0609]

하기 화합물을 적절한 알킬화제를 사용하여 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 단리 및 정제 방법은 기질에 따라 다양하였다.

실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
22	 <p><i>N</i>-(6-(<i>tert</i>-부틸суль포닐)-7-(디플루오로메톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민</p>	465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.37 (s, 9 H), 3.17 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H)	실시예 21과 같음
23	 <p><i>N</i>-(6-(<i>tert</i>-부틸суль포닐)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민</p>	497	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.35 (s, 9 H), 5.08 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.83 Hz, 1 H), 8.56 (br. s., 2 H), 9.17 (br. s., 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.63 (br. s., 1 H)	실시예 21과 같음
24	 <p><i>N</i>-(6-(<i>tert</i>-부틸суль포닐)-7-(메톡시메톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민</p>	473	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.35 (s, 9 H), 3.35 (s, 3 H), 3.67 - 3.84 (m, 2 H), 4.28 - 4.53 (m, 2 H), 7.39 (br. 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 9.13 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 10.55 (br s, 1 H)	실시예 21과 같음
25	 <p><i>N</i>-(6-(<i>tert</i>-부틸суль포닐)-7-(시클로헥실메톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민</p>	511	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.98 - 1.31 (m, 6 H), 1.35 (s, 9 H), 1.59 - 2.03 (m, 5 H), 4.04 (d, <i>J</i> = 6.32 Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.72, 1.64 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.84 Hz, 1 H), 8.58 (d, <i>J</i> = 1.52 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H)	실시예 21과 같음

[0611]

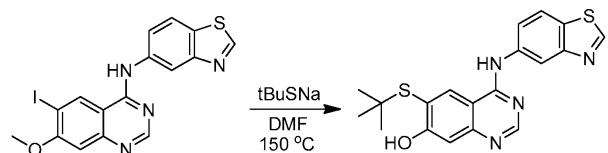
30		457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.51 - 10.62 (m, 1 H), 9.38 - 9.47 (m, 1 H), 9.07 - 9.20 (m, 1 H), 8.62 - 8.68 (m, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 1 H), 8.09 - 8.23 (m, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H), 4.13 - 4.24 (m, 2 H), 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 1.07 (t, J=7.45 Hz, 3 H)	실시 예 21 과 같음
31		488	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.58 - 8.69 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.36 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.02 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H)	실시 예 21 과 같음
32		521	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.58 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.17 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.64 (t, J=5.31 Hz, 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 2 H), 1.36 (m, 9 H)	실시 예 21 과 같음

[0612]

실시 예 33

[0614]

4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸티오)퀴나졸린-7-올



[0615]

DMF (2 mL) 중 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-아이오도-7-(메틸옥시)-4-퀴나졸린아민 (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 소듐 2-메틸-2-프로판ти올레이트 (258 mg, 2.30 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 150°C에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 45 mg (49%)을 수득하였다.

[0616]

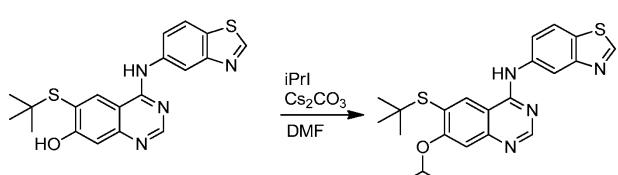
MS: *m/z*: 383 [M+H]⁺.

[0617]

실시 예 34

[0618]

N-(6-(tert-부틸티오)-7-아이소프로포록시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[0619]

DMF (1 mL) 중 4-(1,3-벤조티아졸-5-일아미노)-6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-7-퀴나졸린올 (25 mg, 0.065 mmol) 및 Cs₂CO₃ (63.9 mg, 0.20 mmol)의 용액에 2-아이오도프로판 (22 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (0에서 10%

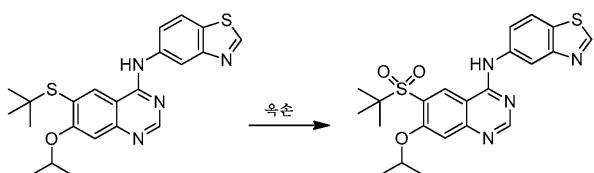
MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 표제 화합물 14 mg (48%)을 수득하였다.

MS: *m/z*: 425

[M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.04 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.90 (dt, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.31 (s, 9H).

[0622] 실시 예 35

[0624] N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-օ]소프로폭시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민

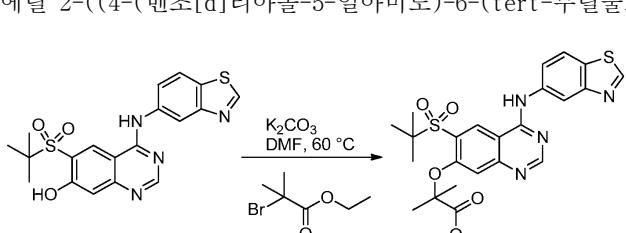


[0626] MeOH (2 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)티오]-7-[(1-메틸에틸)옥시]-4-퀴나졸린아민 (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 옥손 (290 mg, 0.47 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 나머지 용액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하고, 카르보네이트 카트리지에 의해 염기성화시켜 표제 화합물 25 mg (22%)을 수득하였다.

MS: *m/z*: 457 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (s, 9 H), 1.38 (d, *J* = 6.06 Hz, 6 H), 4.90 (dt, *J* = 12.13, 6.06 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.94 (dd, *J* = 8.72, 1.89 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 8.59 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.70 (d, *J* = 1.77 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H)

[0627] 실시 예 36

[0629] 에틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트



[0631] DMF (3 mL) 중 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-올 (250 mg, 0.60 mmol) 및 탄산칼륨 (250 mg, 1.81 mmol)의 혼탁액을 실온에서 2분 동안 교반한 후, 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 (99 μl, 0.66 mmol)를 첨가한 다음, 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 유기부를 포화 NH₄Cl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 오일로 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc로 30%에서 100%; 40g 실리카 겔 카트리지 칼럼)를 통해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 농축시켜 백색 고체인 에틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (101 mg, 32% 수율)를 수득하였다.

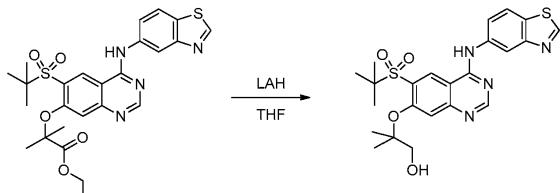
¹H

NMR (클로로포름-*d*) δ: 9.06 (s, 1 H), 8.68 - 8.79 (m, 2 H), 8.51 - 8.63 (m, 1 H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.15 (br. s., 1 H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.79 (s, 6 H), 1.47 (s, 9 H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). MS (*m/z*): 529.0 (M+H⁺).

[0632] 실시 예 37

[0634]

2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-1-올



[0635]

[0636]

실온에서 THF (2.4 mL) 중 애틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)-2-메틸프로파노에이트 (134 mg, 0.25 mmol)의 용액에 LAH (127 μ l, 0.13 mmol)를 천천히 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 오일로 농축시키고 실리카 상에 미리 흡착시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc에서 IPA 용액 중 10% NH_4OH :EtOAc의 3:5 혼합물; 40g 실리카 젤 카트리지 칼럼)를 통해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 농축시켜 백색 고체인 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)-2-메틸프로판-1-올 (43 mg, 35% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR

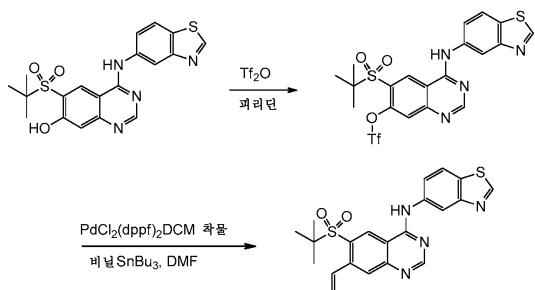
(클로로포름-d) δ : 9.07 (s, 1 H), 8.67 - 8.78 (m, 2 H), 8.52 - 8.63 (m, 1 H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.58 - 3.76 (m, 2 H), 1.64 (s, 6 H), 1.43 (s, 9 H). MS (m/z) 487.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0637]

실시 예 38

[0639]

N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-7-에테닐-4-퀴나졸린아민



[0640]

[0641]

단계 1. 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트: 피리딘 (6 mL) 중 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-올 (346 mg, 0.83 mmol)의 병냉 용액에 트리플산 무수물 (421 μ l, 2.50 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 5분에 걸쳐 가온하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로부터 연화처리하였다. 고체 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc로 10%에서 100%; 40 g 실리카 젤 카트리지 칼럼)를 통해 정제하였다. 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트를 황색 고체 (72 mg, 18% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR

(클로로포름-d) δ : 9.02 - 9.13 (m, 1 H), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.77 - 8.85 (m, 1 H), 8.58 - 8.66 (m, 1 H), 8.15 - 8.25 (br. s., 1 H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.95 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H). MS (m/z) 546.9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0642]

[0643]

단계 2. N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-비닐퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민: DMF (1.01 mL) 중 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트 (60.0 mg, 0.091 mmol) 및 비닐트리-n-부틸주석 (37.1 μ l, 0.126 mmol)의 용액에 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (18 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 150°C에서 20분 동안 가열하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc로 10%에서 100%; 40 g 실리카 젤 카트리지 칼럼)를 통해 정제하였다. 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-비닐퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (40 mg, 86% 수율)을 오일로서 수득하였다.

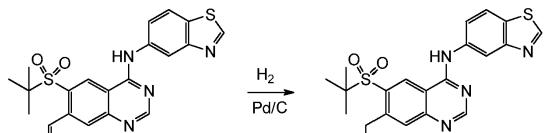
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.64 - 10.78 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.83 (m, 1H), 7.46 - 7.68 (m, 1H), 6.05 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). MS (m/z) 425.0 (M+H⁺).

[0644]

실시 예 39

[0646]

N-1,3-벤조티아졸-5-일-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-7-에틸-4-퀴나졸린아민



[0647]

EtOH/THF (9.4 mL) 중 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-비닐퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (40 mg, 0.094 mmol)의 용액에 10% Pd/C (15 mg)를 첨가하였다. 또 다른 Pd/C 20 mg을 첨가하였을 때, 용액을 질소로 퍼징한 다음 수소 풍선으로 21시간 동안 대기압에서 수소화하였다. 반응물을 추가로 4시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물에는 일부 올레핀이 여전히 존재하였다. 혼합물을 유리 여과지를 통해 여과하고, 잔류물을 원래 반응 조건에 적용하고 수소화를 18시간 내에 완결될 때까지 계속하였다. 반응 혼합물을 유리 여과지를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피 (물 중 0.1% TFA 중 MeCN 중 0.1% TFA로 6%에서 75%; 5um 30x150 mm 워터스 선파이어 칼럼(Waters Sunfire column), 15분 구배)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 EtOAc와 포화 NaHCO₃ 사이에 분배하고, 유기 층을 염수로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-에틸퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (7.5 mg, 19% 수율)을 수득하였다.

¹H

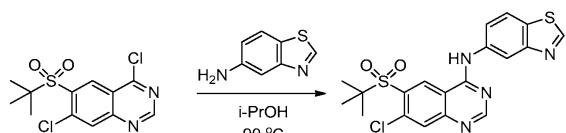
NMR (DMSO-d₆) δ: 10.67 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.20 (td, J = 7.3 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (m/z) 427.1 (M+H⁺).

[0649]

실시 예 40

[0651]

N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-클로로퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[0652]

N-메틸-2-피롤리돈 (1 mL) 중 4,7-디클로로-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]퀴나졸린 (60 mg, 0.15 mmol)의 용액에 1,3-벤조티아졸-5-아민 (27 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 20분 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 HPLC에 의해 정제하고, 카르보네이트 SPE 카트리지로 유리 염기화하여 표제 화합물 21 mg (32%)을 수득하였다.

MS: m/z: 433.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 (d, 9

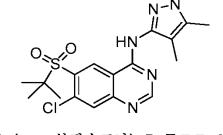
H), 7.87 - 8.07 (m, 2 H), 8.14 - 8.31 (m, 2 H), 8.66 (d, J = 1.77 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.27

(d, J = 1.52 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H).

[0654]

[0655]

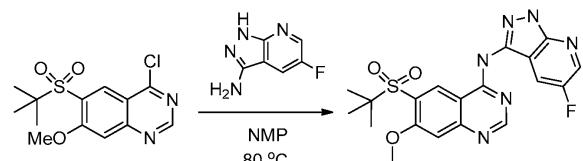
하기 화합물을 적절한 아민을 사용하여 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
41	 <p>6-(tert-부틸суль포닐)-7-클로로-<i>N</i>-(4,5-디메틸-1<i>H</i>-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민</p>	394	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.37 (s, 9 H), 2.18 (s, 6 H), 7.97 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 10.72 (br. s., 1 H), 12.26 (br. s., 1 H)	실시예 40과 같음

[0656]

실시예 42

[0658]

6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-*N*-(5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-b]페리딘-3-일)-7-(메틸옥시)-4-퀴나졸린아민

[0659]

[0660]

플라스크에서 NMP (1 mL) 중 4-클로로-6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-7-(메틸옥시)퀴나졸린 (100 mg, 0.32 mmol), 5-플루오로-1*H*-피라졸로[3,4-b]페리딘-3-아민 (58 mg, 0.38 mmol)을 합하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하였다. 고체를 여과하고, 나머지 용액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 20 mg을 수득하였다.

MS:m/z: 431 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.24 - 1.36 (s, 9 H),

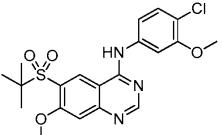
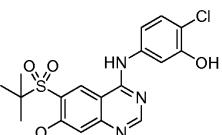
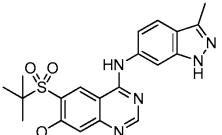
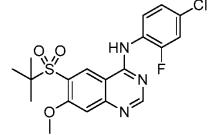
3.98 (s, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 8.02 (s, J = 8.72, 2.65 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.54 (s, 2 H),

9.04 (s, 1 H).

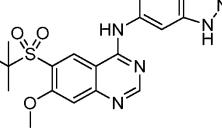
[0661]

대안적으로, 이들 반응은 EtOH 중에서 촉매량의 HCl로 수행할 수 있다.

[0663] 하기 화합물을 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

실시 예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
43	 6-(<i>tert</i> -부틸술포닐)-N-(4-클로로-3-메톡시페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민	436	¹ H NMR (DMSO-d6) δ: 10.38 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	HCl/EtOH
44	 5-((6-(<i>tert</i> -부틸술포닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노)-2-클로로페놀	422	¹ H NMR (DMSO-d6) δ: 10.30 (br. s., 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 1.32 (s, 9H)	HCl/EtOH
45	 6-(<i>tert</i> -부틸술포닐)-7-메톡시-N-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)퀴나졸린-4-아민	426	¹ H NMR (DMSO-d6) δ: 9.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)	HCl/EtOH
46	 6-(<i>tert</i> -부틸술포닐)-N-(4-클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민	424	¹ H NMR (DMSO-d6) δ: 10.74 (br. s., 1H), 9.05 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.52 - 7.65 (m, 2H), 7.34 - 7.45 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	HCl/EtOH

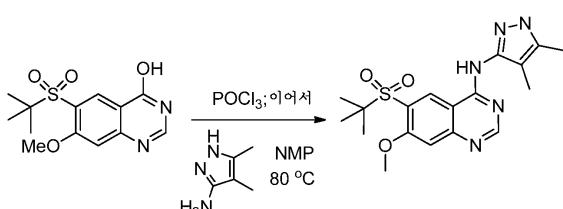
[0664]

실시 예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
47	 6-(<i>tert</i> -부틸술포닐)-N-(1H-인다졸-6-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민	412	¹ H NMR (DMSO-d6) δ: 13.03 (br. s., 1H), 10.51 (br. s., 1H), 9.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	HCl/EtOH

[0665]

[0666] 실시 예 48

[0667] 6-(*tert*-부틸술포닐)-N-(4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민



[0668]

[0669] 플라스크에서 6-[(1,1-디메틸에틸)술포닐]-7-(메틸옥시)-4(1H)-퀴나졸리논 (60 mg, 0.20 mmol) 및 POCl₃ (2 mL, 21.5 mmol)를 합하고, 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하였다.

POCl₃을 고진공 하에 제거하였다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 조물질을 NMP (1 mL) 중에 용해시킨 후, 4,5-디메틸-1H-페라졸-3-아민 (27 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각되도록 하였다. 고체를 여과하고, 나머지 용액을 농축시키고, 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 표제화합물 6.0 mg을 수득하였다.

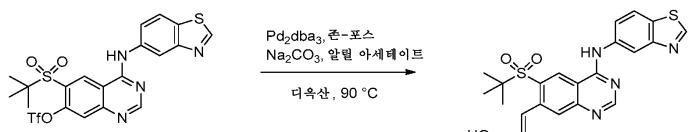
MS (m/z): 390 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (s, 9 H), 2.21

(s, 6 H), 4.00 (s, 3 H), 7.91 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 10.19 (br. s., 1 H), 12.32 (br. s., 1 H).

[0670]

실시예 49

[0672] (E)-3-(4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)프로프-2-엔-1-올



[0673]

바이알에 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일 트리플루오로메탄술포네이트 (820 mg, 1.50 mmol), Pd₂dba₃ (137 mg, 0.15 mmol), 트리-tert-부틸포스핀, 테트라플루오로보레이트 (87 mg, 0.30 mmol), 및 탄산나트륨 (318 mg, 3.00 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 배기시키고 질소로 3회 재충전한 후, 1,4-디옥산 (15 mL) 및 알릴 아세테이트 (0.24 mL, 2.25 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 90°C로 3일 동안 가열하였다. 완결 시, 이것을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 C13 SPE 카트리지를 통해 통과시켰지만 분리는 관찰되지 않았다. 수집된 분획을 합하고, 농축시키고, RP HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 (78 mg, 10 %)을 수득하였다.

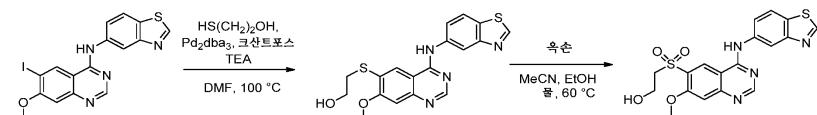
¹H NMR (DMSO-d₆) δ

9.35 (s, 1H), 8.61 (br. s., 1H), 8.10 - 8.22 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.96 (m, 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.20 (s, 1H), 5.86 - 6.07 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 1.32 (s, 9H); MS (m/z) 455.1 (M+H⁺).

[0675]

실시예 50

[0677] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)술포닐)에탄올



[0678]

단계 1. 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)티오)에탄올: 플라스크에 N-(6-아이오도-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (1 g, 2.30 mmol), Pd₂dba₃ (0.21 g, 0.23 mmol), 및 크산트포스 (0.13 g, 0.23 mmol)를 첨가한 다음, 이를 배기시키고 질소로 3회 재충전한 후, DMF (15 mL), TEA (0.96 mL, 6.91 mmol) 및 메르캅토에탄올 (0.17 mL, 2.42 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100°C로 밤새 가열하였다. 이어서, 이것을 실온으로 냉각시키고 부분적으로 농축시켰다. 생성된 잔류물을 MeOH로 연화처리하였다. 최소량의 고체가 침전되었으며, 이를 여과하여 암녹색 잔류물을 수득하였다. 이어서, 여과물을 에테르 (100 mL)로 희석하지만 고체가 형성되지 않았다. 용액을 실온에서 3일 동안 포화시켰다. 혼탁액이 관찰되었고, 이를 여과하고, 케이크를 에테르로 세척하여 목적 생성물을 황색 고체 (603 mg, 65 %)로서 수득하였다.

MS (m/z) 385.1 (M+H⁺).

[0681]

단계 2. 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)술포닐)에탄올: 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)티오)에탄올 (603 mg, 1.57 mmol)을 아세토니트릴 (10 mL), 에탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL)에 녹인 후, 옥손 (2.89 g, 4.71 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다.

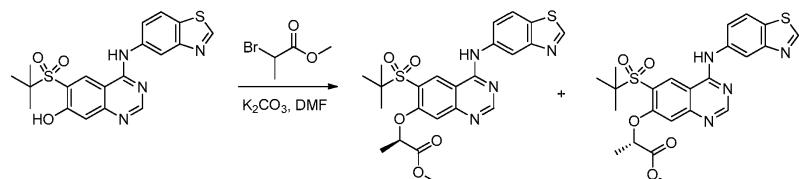
이어서, 이것을 포화 수성 NaHCO_3 (100 mL)로 희석하고, DCM (2 x 200 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 수성 층은 혼탁액이었으므로 이를 여과하여 제2 수화 물질을 수득하였으며, 이는 농축된 유기부로부터의 물질보다 더 순수한 것이었다. 제2 수화 물질을 DMSO 1 mL 중에 용해시키고, RP HPLC (0.1% TFA를 포함하는 물 중 10 \rightarrow 50 % MeCN)에 의해 5 μM C18 OBD 선파이어 30 x 100 mm 상에서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 생성물을 황색빛 고체 (33 mg, 17 %)로서 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.27 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.63 - 3.84 (m, 4H), 2.55 (s, 1H);

MS (m/z) 417.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0682] 실시예 51

[0684] (R)-메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트 및 (S)-메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트



[0685]

[0686] N,N -디메틸포름아미드 (DMF) (6.3 mL) 중 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-올 (0.50 g, 1.21 mmol) 및 탄산칼륨 (0.50 g, 3.62 mmol)의 혼탁액을 2분 동안 교반한 후, 메틸 2-브로모프로파노에이트 (0.15 mL, 1.57 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (20 mL)을 첨가하였다. 생성물을 황색 고체로서 여과하고 건조되도록 한 다음, 5mL MeOH로 연화처리하였다. 메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트 (350 mg, 58% 수율)를 여과하였다. 라세미 혼합물을 분해하여 (키랄랙 AD-H 칼럼, 0.1% DIEA를 포함하는 헥산 중 60% EtOH), 더 빠르게 용리되는 이성질체 (R_t =8.6분) 및 더 느리게 용리되는 이성질체 (R_t =13.5분)를 분리하였다.

[0687]

각각의 거울상이성질체를 용매의 증발에 의해 단리시켜 (R 및 S)-메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트 (각각 115 mg, 합한 수율: 38%)를 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.58 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, J =1.77 Hz, 1H), 8.17 (d, J =8.59 Hz, 1H), 7.77 - 7.97 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.32 - 5.50 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.61 (d, J =6.57 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H). LC/MS: $\text{M}+\text{H}$ 501.2

[0688]

[0689] 분해를 제외하고 유사한 방법으로 라세미체를 제조하였다.

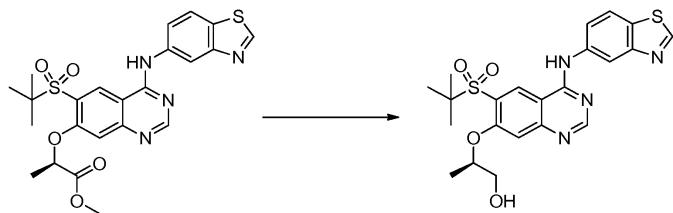
실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
52	 메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트	501	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.58 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, J =1.77 Hz, 1H), 8.17 (d, J =8.59 Hz, 1H), 7.77 - 7.97 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.32 - 5.50 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.61 (d, J =6.57 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H)	실시예 51과 같음

[0690]

[0691] 실시예 53

[0692] (R)-2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-1-올 (도시됨) 및 (S)-

2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-1-올



[0693]

[0694] THF (2mL) 중 (R 또는 S)-메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로파노에이트 (110 mg, 0.22 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬 (220 μ l, 0.22 mmol, THF 중 1M; 또는 110 μ l, 0.11 mmol, THF 중 1M)을 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 교반하였다. 오렌지색 침전물이 즉시 형성되었고 생성물을 여과하였다. 고체를 1.5 mL DMSO 중에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 생성물을 길슨(Gilson) 역상 크로마토그래피 (물 중 0.1% TFA 중 MeCN 중 0.1% TFA로 8%에서 70% 또는 물 중 0.1% TFA 중 MeCN 중 0.1% TFA로 8%에서 60%; 5um 30x150 mm 워터스 선파이어 칼럼)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 수집하고, EtOAc 와 물/포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 (R 또는 S)-2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-1-올을 백색 고체로서 수득하였다.

[0695]

거울상이성질체 1 (실시예 51의 더 느리게 용리되는 이성질체로부터 제조함):

¹H NMR

(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.64 (m, 2 H), 8.06 (br.

s., 1 H), 8.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.73 (d, *J*=4.0 Hz, 2 H), 3.79 (t, *J*=4.4 Hz, 3 H), 3.61 - 3.72 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H). LC/MS: 473.2

[0696]

거울상이성질체 2 (실시예 51의 더 빠르게 용리되는 이성질체로부터 제조함):

¹H NMR

(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H), 8.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 4.73 (d, *J*=4.0 Hz, 2 H), 3.79 (t, *J*=4.4 Hz, 3 H), 3.61 - 3.72 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H).

LC/MS: 473.2

[0699]

라세미체를 유사한 방식으로 제조하였다.

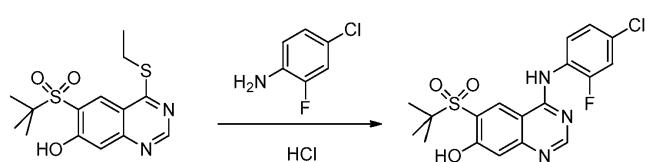
실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
54	 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)프로판-1-올	473	¹ H NMR (METHANOL- <i>d</i> ₄) δ : 9.31 (s, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.57 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 3.75 - 3.84 (m, 2 H), 2.70 (m, 3 H), 2.16 - 2.22 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H)	실시예 54와 같음

[0700]

실시예 55

[0702]

6-(tert-부틸술포닐)-4-((4-클로로-2-플루오로페닐)아미노)퀴나졸린-7-올



[0703]

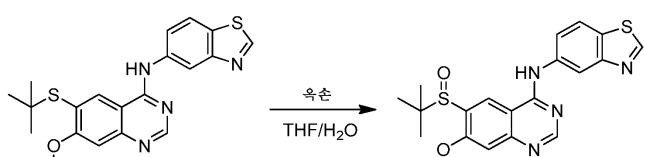
6-(tert-부틸술포닐)-4-(에틸티오)퀴나졸린-7-올 (144 mg, 0.44 mmol) 및 4-클로로-2-플루오로아닐린 (0.49

mL, 4.4 mmol)을 한 방울의 HCl과 합하고, 마이크로웨이브에서 150°C로 20분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 시킨 후, 혼합물을 에테르로 희석하고, 여과하였다. 고체 침전물을 MeOH (5 mL)에 녹이고, MP 카르보네이트 수지 (400 mg, 3 당량 @ 3.28 mmol/그램 로딩)로 처리하였다. 비드를 여과하고, 모액을 농축시키고, 실리카 젤 (0에서 100% EtOAc 후 0에서 10% MeOH/DCM) 상에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시켜 목적 생성물 2 mg (1.1%)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d6) δ: 10.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H),
8.43 (s, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 1.34 (s, 9H); MS
(m/z) 410.2, 412.0 (M+H⁺).

[0705] 실시예 56

[0707] N-(6-(tert-부틸суль피닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민



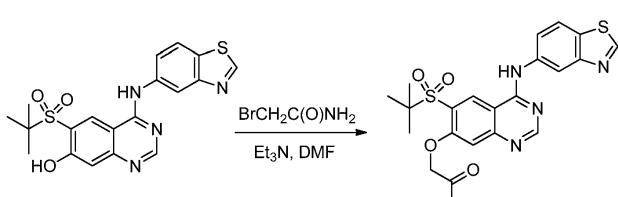
[0708] [0709] N-(6-(tert-부틸티오)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (106 mg, 0.27 mmol) 및 옥순 (36 mg, 0.06 mmol)의 혼합물을 1:1 THF:물 (2.6 mL) 중에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 생성된 오렌지색 고체를 여과하고, 1:1 DCM:MeOH 30 mL 중에 용해시키고 실리카 젤 상에 미리 흡수시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (이스코 콤비플래쉬 (Isco CombiFlash), 75%에서 100% EtOAc/헥산에서 MeOH 중 10% NH₄OH)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 전공 하에 농축시키고, 잔류물을 길슨 역상 크로마토그래피 (물 중 0.1% TFA 중 MeCN 중 0.1% TFA로 10%에서 75%; 5μm 30x150 mm 워터스 선파이어 칼럼)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 EtOAc와 수성 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 전공 하에 농축시켜 N-(6-(tert-부틸суль피닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민을 백색 고체 (40 mg, 36% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ ppm 10.46 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.15 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.92 (dd, J=8.34, 2.53 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 1.19 (s, 9 H). MS (m/z) 413.2 (M+H⁺).

[0710] 실시예 57

[0712] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸суль포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세트아미드



[0713]

[0714] DMF (0.63 mL) 중 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸суль포닐)퀴나졸린-7-올 (50.0 mg, 0.121 mmol) 및 트리에틸아민 (12 mg, 0.12 mmol)의 용액을 2분 동안 교반한 후 2-브로모아세트아미드 (17 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 70°C로 가열한 후에는 반응이 거의 발생하지 않았다. 고체 NaH (15 mg, 0.63 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 길슨 역상 크로마토그래피 (물 중 0.1% TFA 중 MeCN 중 0.1% TFA로 6%에서 75%; 5μm 30x150 mm 워터스 선파이어 칼럼)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 증발 건조시켜 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸суль포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세트아미드를 황색 고체 (13 mg, 23% 수율)로서 수득하였다.

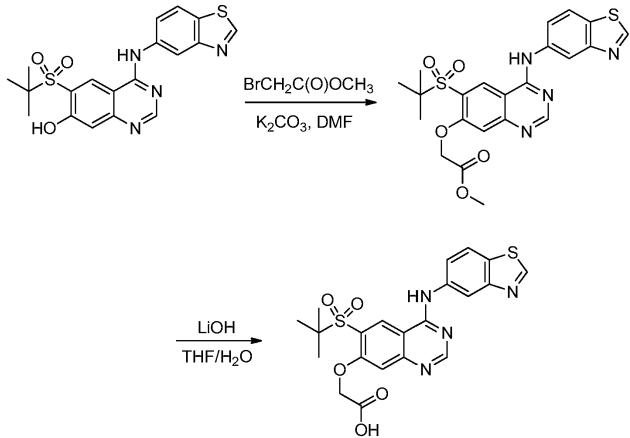
1H

NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.43 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 8.23 (d, J =8.6 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J =8.6, 1.77 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 1.48 (s, 9 H); MS (m/z) 471.9 ($M+H^+$).

[0715]

실시 예 58

[0717] 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세트산



[0718]

단계 1. 메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세테이트: DMF (4.4 mL) 중 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-올 (350 mg, 0.84 mmol) 및 탄산칼륨 (350 mg, 2.5 mmol)의 혼탁액을 2분 동안 교반한 후 메틸 2-브로모아세테이트 (108 μ l, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 15 mL 물에 첨가하고, 황색 고체를 여과에 의해 수집하고, 6 mL MeOH로 연화처리하여 농후한 백색 침전물을 수득하였다. 고체를 여과하여 메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세테이트 (200 mg, 49% 수율)를 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.56 - 10.61 (m, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.57 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J =8.6 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J =8.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.34 (s, 3 H); MS (m/z) 487.2 ($M+H^+$).

[0720]

단계 2. 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세트산: THF (3.5 mL) 중 메틸 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세테이트 (115 mg, 0.24 mmol)의 용액에 25°C에서 물 (1.2 mL) 중 LiOH (11 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔류물을 길슨 역상 크로마토그래피 (물 중 0.1% TFA 중 MeCN 중 0.1% TFA로 10%에서 60%; 5um 30x150 mm 워터스 선파이어 칼럼)를 통해 정제하였다. 합한 분획을 진공 하에 농축 건조시켜 2-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아세트산을 백색 고체 (29 mg, 26% 수율)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

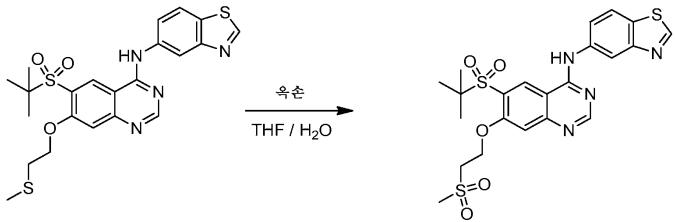
ppm 9.46 (s, 1 H), 9.22 - 9.27 (m, 1 H), 8.72 - 8.79 (m, 1 H), 8.47 - 8.56 (m, 1 H), 8.23 (d, J =8.3 Hz, 1 H), 7.83 (d, J =9.8 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 1.39 (s, 9 H); MS (m/z) 473.2 ($M+H^+$).

[0722]

실시 예 59

[0724]

N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-(2-(메틸술포닐)에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[0725]

[0726] 1:1 THF:H₂O (0.6 mL) 중 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-(2-(메틸티오)에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (30 mg, 0.061 mmol)의 용액을 25°C에서 옥손 (113 mg, 0.18 mmol)과 함께 25분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 수성 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켜 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-(2-(메틸술포닐)에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (12.4, 39% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.57 - 10.65 (m, 1 H), 9.38 -

9.51 (m, 1 H), 9.09 - 9.24 (m, 1 H), 8.65 - 8.74 (m, 1 H), 8.54 - 8.62 (m, 1 H), 8.09 - 8.22 (m, 1 H), 7.81 - 7.95 (m, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 1 H), 4.56 - 4.71 (m, 2 H), 3.64 - 3.75 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.29 - 1.40 (m, 9 H); MS (m/z) 521.1 (M+H⁺).

[0727]

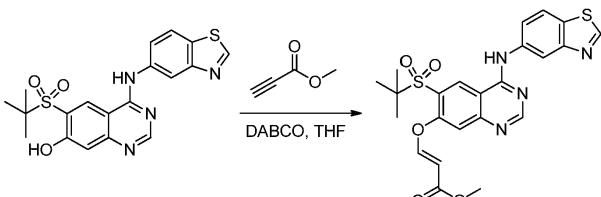
[0728] 하기 화합물을 적절한 티올을 사용하여 실시예 21 및 60에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
60	 <i>N</i> -(6-(tert-부틸술포닐)-7-(2-(이소프로필술포닐)에톡시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민	549	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.60 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.64 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 3.63 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 1.30 (dd, J=7.1 Hz, 6 H)	실시예 90과 같음

[0729]

[0730] 실시예 61

[0731] (E)-메틸 3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴레이트



[0732]

[0733] THF (4.8 mL) 중 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-올 (200 mg, 0.48 mmol) 및 DABCO (5 mg, 0.05 mmol)의 혼탁액을 25°C에서 2분 동안 교반한 후, 메틸 프로파일레이트 (41 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 EtOAc와 수성 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하고, DCM으로 역추출하였다. 합한 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc 중 이스코 콤비플래쉬 50%에서 100%; 40g 실리카 젤 카트리지 칼럼)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 진공 하에 농축시켜 (E)-메틸 3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴레이트를 백색 고체 (115 mg, 48% 수율)로서 수득하였다.

[0734] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.09 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 5.91 (d, J=12.1 Hz, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H); MS (m/z) 499.1 (M+H⁺).

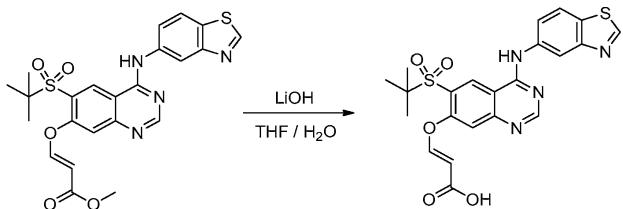
[0735] 하기 화합물을 적절한 알킨을 사용하여 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
62	<p>(E)-3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴아미드</p>	484	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.71 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.74 - 7.95 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.01 - 7.15 (m, 1 H), 5.91 (d, J=11.8 Hz, 1 H), 1.24 - 1.44 (m, 9 H)	실시예 92와 같음

[0736]

[0737] 실시예 63

[0738] (E)-3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴산



[0739]

[0740] THF (1.2 mL) 및 물 (1.2 mL) 중 (E)-메틸 3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴레이트 (115 mg, 0.23 mmol)의 혼탁액을 LiOH (11 mg, 0.46 mmol)와 함께 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 및 10% 시트르산 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 및 DCM/20% EtOH (각각 2x)로 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 유기부를 농축 건조시켰다. 잔류물을 길순 역상 크로마토그래피 (물 중 0.1% TFA 중 MeCN 중 0.1% TFA로 10%에서 75%; 5μm 30x150 mm 워터스 선파이어 칼럼)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 EtOAc와 포화 중탄산나트륨에 이어서 염수 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 (E)-3-((4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-7-일)옥시)아크릴산 (10.5 mg, 9% 수율)을 수득하였다.

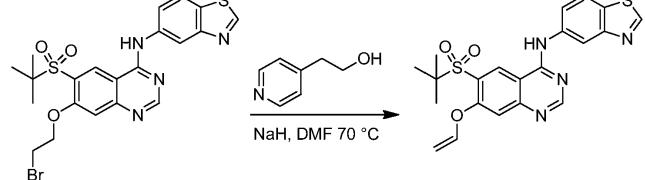
¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.01 - 11.17 (m, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 8.72 - 8.84 (m, 1 H), 8.49 - 8.60 (m, 1 H), 8.24 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 7.81 - 7.84 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 5.73 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 1.37 (s, 9 H); MS (m/z) 484.9 (M+H⁺).

[0741]

[0742] 실시예 64

[0743] N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-(비닐옥시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[0744]

[0745] N-(7-(2-브로모에톡시)-6-(tert-부틸술포닐)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (25 mg, 0.05 mmol) 및 2-(파리딘-4-일)에탄올 (15 mg, 0.12 mmol)의 용액을 DMF (939 μl) 중에서 70°C에서 가열하였다. 10분 후, 60%

NaH (10 mg, 0.25 mmol)를 첨가하고 1분 동안 가열하였다. 잔류물을 여과한 다음, 길순 역상 크로마토그래피 (물 중 0.1% TFA 중 MeCN 중 0.1% TFA로 10%에서 75%; 5μm 30x100 mm 위터스 선파이어 칼럼)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 EtOAc와 포화 중탄산나트륨 사이에 분배한 다음, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 N-(6-(tert-부틸술포닐)-7-(비닐옥시)퀴나졸린-4-일)벤조[d]티아졸-5-아민 (7.5 mg, 36% 수율)을 수득하였다.

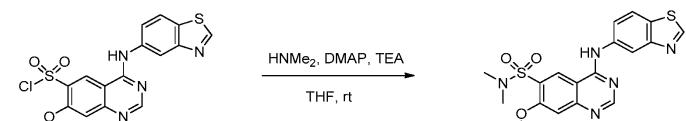
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.63 - 10.69 (m, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.17 - 9.33 (m, 1 H), 8.65 - 8.70 (m, 1 H), 8.50 - 8.63 (m, 1 H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.17 (dd, J=13.3, 5.8 Hz, 1 H), 5.02 (dd, J=13.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.81 (dd, J=5.8, 2.0 Hz, 1 H), 1.37 (s, 9 H); MS (m/z) 441.0 (M+H⁺).

[0746]

실시예 65

[0748]

4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시-N,N-디메틸퀴나졸린-6-술폰아미드



[0749]

바이알에 DMAP (3.75 mg, 0.03 mmol)를 첨가한 후 THF (2 mL) 중 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-술포닐 클로라이드 (125 mg, 0.31 mmol)의 혼탁액에 이어서 TEA (0.17 mL, 1.23 mmol) 및 최종적으로 디메틸아민 (THF 중 2.0 M, 0.30 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 이것을 농축시키고, 조 물질을 1:1 DMSO:MeOH 중에 용해시키고, RP HPLC (0.1 % TFA를 포함하는 물 중 10 → 50 % MeCN)에 의해 5 μM C18 OBD 선파이어 30 x 100 mm 상에서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 MeOH 중에 재용해시키고, MP-카르보네이트 수지로 처리하였다. 용액을 피펫팅하여 수지를 버리고 농축시켜 표제 화합물을 (19 mg, 14 %)을 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-d6) δ 11.05 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.83 (s, 6H); MS (m/z) 416.1 (M+H⁺).

[0751]

하기 화합물을 적절한 아민을 사용하여 상기 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다.

실시예	구조/명칭	MS (M+H) ⁺	NMR	방법
66	 4-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)-N-이소프로필-7-메톡시퀴나졸린-6-술폰아미드	430	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 11.29 (br. s., 1H), 9.46 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.28 - 3.43 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H)	실시예 65와 같음

[0753]

67		442	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 10.97 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 1.73 - 1.86 (m, 4H)	실시 예 65와 같음
68		458	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 10.73 (br. s., 1H), 9.43 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.58 - 3.67 (m, 4H), 3.18 - 3.24 (m, 4H)	실시 예 65와 같음
69		432	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 11.34 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.97 (m, 2H)	실시 예 65와 같음
70		472	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 11.52 (br. s., 1H), 9.48 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.14 - 3.28 (m, 2H), 1.40 - 1.60 (m, 4H)	실시 예 65와 같음
71		460	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 10.84 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.07 (s, 6H)	실시 예 65와 같음

72		458	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 10.46 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 3H), 3.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.93 (m, 2H)	실시예 65와 같음
73		446	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 10.49 (br. s., 1H), 9.42 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 (d, 1H), 2.64 - 2.87 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	실시예 65와 같음
74		446	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 10.48 (br. s., 1H), 9.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.64 (br. s., 2H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.03 (q, 2H)	실시예 65와 같음
75		444.1	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 10.60 (br. s., 1H), 9.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.64 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.37 - 4.63 (m, 5H), 4.09 (s, 3H)	실시예 65와 같음
76		459	¹ H NMR (DMSO-d6) δ 11.30 (br. s., 1H), 10.07 (br. s., 1H), 9.46 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.15 - 3.29 (m, 4H), 2.80 (br. s., 6H)	실시예 65와 같음

[0756]

[0757] 제약 조성물

[0758]

[0759] 정제를 통상의 방법을 이용하여 제조하고, 하기와 같이 제제화하였다:

[0760] 성분 정제 당 양

[0761] 화합물 5mg

[0762] 미세결정질 셀룰로스 100mg

[0763] 락토스 100mg

[0764] 소듐 전분 글리콜레이트 30mg

[0765] 스테아르산마그네슘 2mg

[0766] 총 237mg

[0767] 실시예 B

[0768] 캡슐을 통상의 방법을 이용하여 제조하고, 하기와 같이 제제화하였다:

[0769] 성분 정제 당 양

[0770] 화합물 15mg

[0771] 견조 전분 178mg

[0772] 스테아른산마그네슘 2mg

[0773] 총

[0775]

형광 편광 기반 결합 검정은 RIPK2의 ATP 결합 포켓에서의 신규한 시험 화합물의 상호작용을 형광 표지된 ATP 경쟁적 리간드와의 경쟁에 의해 정량화하도록 개발되었다. 전장 FLAG His 태그부착된 RIPK2를 바클로바이러스 발현 시스템으로부터 정제하여, KD결보기 2배의 최종 검정 농도로 사용하였다. 형광 표지된 리간드 (W02011/120025에 기재된 바와 같이 제조한 5-({2-({3-({4-[(5-히드록시-2-메틸페닐)아미노]-2-파리미디닐}아미노)페닐}카르보닐}아미노)에틸]아미노)카르보닐)-2-(6-히드록시-3-옥소-3H-크산텐-9-일)벤조산)를 5nM의 최종 검정 농도로 사용하였다. 효소 및 리간드 둘 다는 50mM 헤페스 pH7.5, 150mM NaCl, 10mM MgCl₂, 1mM DTT 및 1mM 캡스(CHAPS) 중의 용액으로 제조하였다. 시험 화합물은 100% DMSO 중에서 제조하고, 100nL을 멀티웰 플레이트의 개별 웰에 분배하였다. 그 다음, 5u1 RIPK2를 최종 검정 농도의 2배로 시험 화합물에 첨가하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 형광 표지된 리간드 용액 5u1를 최종 검정 농도의 2배로 각각의 반응물에 첨가하고, 실온에서 10분 이상 동안 인큐베이션하였다. 최종적으로, 샘플을 형광 편광을 측정할 수 있는 기기 상에서 판독하였다. 시험 화합물 억제는 내부 검정 대조군의 억제율 (%)로서 나타내었다.

[0776]

농도/용량 반응 실험을 위해, 정규화 데이터를 피팅하고, 통상의 기술을 이용하여 pIC₅₀을 결정하였다. pIC₅₀은 최소 2회의 실험에 대해 평균을 내어 평균 값을 결정하였다.

[0777]

상기 방법을 이용하여 결정된 바와 같이, 실시예 1-80의 화합물은 대략 5.0 내지 9.0의 pIC₅₀을 나타냈다. 예를 들어, 실시예 4 및 16의 화합물은 상기 방법에서 각각 대략 7.5 및 8.5의 평균 pIC₅₀으로 RIP2 키나제를 억제하였다. 실시예 4, 6, 16, 21 및 23의 화합물은 상기 방법에서 대략 7.0-9.0 범위의 평균 pIC₅₀으로 RIP2 키나제를 억제하였다.

[0778]

FLAG His 태그부착된 RIPK2 제조:

[0779]

전장 인간 RIPK2 (수용체-상호작용 세린-트레오닌 키나제 2) cDNA를 인비트로젠(Invitrogen) (미국 캘리포니아주 칼스배드 소재, 클론 ID: IOH6368, RIPK2-pENTR 221)으로부터 구입하였다. 게이트웨이(Gateway)® LR 클로닝을 이용하여 인비트로젠에 기재된 프로토콜에 따라 목적 벡터 pDEST8-FLAG-His6 내에 함유된 N-말단 FLAG-6His에 대한 하류에 RIPK2를 부위 특이적으로 재조합시켰다. 제조업체의 프로토콜에 따라 셀펙틴(Cellfectin)® (인비트로젠)을 사용하여 스포도프테라 프루기페르다(Spodoptera frugiperda) (Sf9) 곤충 세포로의 형질감염을 수행하였다.

[0780]

Sf9 세포를 진탕 플라스크 내의 엑셀(Excell) 420 (SAFC 바이오사이언시스(SAFC Biosciences), 미국 캔자스주 레넥사; 영국 햄프셔 앤도버 소재) 성장 배지에서 27°C, 80rpm으로, 생물반응기에 접종하기에 충분한 부피까지 성장시켰다. 세포를 27°C, 30% 용존 산소 및 60-140rpm의 교반 속도로, 대략 3.7xe6개 세포/mL의 세포 농도로 필요한 부피가 달성될 때까지 50 리터 작업 부피 생물반응기 (애플리콘(Applikon), 미국 캘리포니아주 포스터 시티; 네덜란드 스히담 소재)에서 성장시켰다. 곤충 세포를 바클로바이러스로 12.7의 감염 다중도 (MOI)로 감염시켰다. 배양을 43시간 발현기 동안 계속하였다. 비아퓨즈(Viafuge) (카르(Carr)) 연속 원심 분리기를 이용하여 80 리터/시간의 유량으로 2500 g에서 원심분리함으로써 성장 배지로부터 감염된 세포를 제거하였다. 세포 펠릿을 즉시 동결하고, 후속으로 정제에 제공하였다.

[0781]

정제 절차 I: 9.83 x 10¹⁰ 개 곤충 세포를 1.4 L 용해 완충제 (50mM 트리스 (pH 8.0), 150mM NaCl, 0.5mM NaF, 0.1% 트리톤 X-100, 1mL/리터 프로테아제 억제제 칵테일 세트 III (EMD 그룹; 칼바이오켐(CalBiochem)/머크 바이오사이언시스(Merck Biosciences) (미국 뉴저지주 깁스타운; 독일 담슈타트 소재)로부터 이용가능함) 중에 재현탁시키고, 얼음 상에서 다운스 균질화에 의해 처리하였다. 이어서, 혼탁액을 4°C에서 2시간 동안 47,900g에서 원심분리하여 투명하게 만들었다. 용해물을 불용성 펠릿으로부터 가만히 따르고, 10 칼럼 부피 완충제 A (50mM 트리스 (pH 8.0), 150mM NaCl, 0.5mM NaF, 1mL/리터 프로테아제 억제제 칵테일 세트 III)로 예비-평형화한 55mL FLAG-M2 친화성 칼럼 (2.6 x 10.4cm) 상에 16cm/h의 선형 유량으로 로딩하였다. 이어서, 칼럼을 15 칼럼 부피 완충제 A로 세척하고, 57cm/h의 선형 유량으로 6 칼럼 부피 완충제 B (완충제 A + 150 μg/mL 3X FLAG 웨პ티드)를 사용하여 용리시켰다. SDS-PAGE에 의해 관심 단백질을 함유하는 것으로 확인된 분획을 10 kDa MWCO 스네이크스킨 플리티드 다이알리시스 투빙(SnakeSkin Pleated Dialysis Tubing)을 사용하여 투석하여, 제조물로부터 5L의 완충제 A (프로테아제 억제제 칵테일은 함유하지 않음)에 대하여 밤새 3X FLAG 웨პ티드를 제거하였다. 정제 과정으로 총 단백질 11.3 mg이 수득되었으며, 겔 농도계 스캐닝에 의하면 RIPK2는 40% 순도로 존재하였고, 동일성은 웨პ티드 질량 평거프린팅에 의해 확인하였다. 제조물 중의 주요한 오염 단백질은 RIPK2의 저분자량 분해 종으로 확인되었다.

[0782]

정제 절차 II: 100g 세포 (10리터 규모 발효)를 동결하고, 해동하고, 1L 용해 완충제 (50mM 트리스 HCl pH7.5, 250 mM NaCl, 0.1mM TCEP, 3ml 프로테아제 억제제 카테일) 중에 재현탁시키고, 10,000 psi에서 1회 고압 균질화 (아베스틴(Avestin))에 의해 용해시켰다. 이어서, 혼탁액을 4°C에서 45분 동안 35,000g에서 원심분리하여 투명하게 만들었다. 상청액을 원심분리에 의해 수집하고, 완충제 A (50mM 트리스 HCl pH7.5, 250 mM NaCl, 0.1mM TCEP)로 예비-평형화한 5 ml 항-FLAG-M2 수지와 함께 인큐베이션하였다. 4°C에서 1시간 동안의 단백질 결합 후에, 수지를 2개의 25ml 일회용 칼럼 내에 채웠다. 각각의 칼럼을 25ml 완충제 A로 세척하고, 10ml (완충제 A + 200ug/ml Flag 웨티드)로 용리시켰다. 용리 풀을 1ml로 농축시키고, 슈퍼덱스(superdex) 200 (16/60) 사이징 칼럼에 적용하였다. 전장 RIPK2를 함유하는 분획을 SDS-PAGE 분석 결과에 따라 수집하였다. 정제 과정으로 80% 순도의 RIPK2 단백질 1.36mg/L이 수득되었으며, 동일성은 웨티드 질량 핑거프린팅에 의해 확인하였다.

[0783]

생물학적 생체내 검정

[0784]

RIP2 억제제의 효능은 설치류에서 생체내 평가할 수도 있다. 마우스에서의 L18-MDP의 복강내 (i.p.) 또는 정맥내 (i.v.) 투여는 NOD2 신호전달 경로의 활성화를 통해 염증 반응을 유발하는 것으로 나타나 있다 (문헌 [Rosenweig, H. L., et al. 2008. Journal of Leukocyte Biology 84:529-536]). 혈청 및/또는 복막 세척액 중의 시토카인 수준 (IL8, TNF α , IL6 및 IL-1 β)의 증가를 측정하고 복막 공간 내로의 호중구 유입 (L18-MDP를 i.p. 투여한 경우)을 측정함으로써 통상의 기술을 이용하여, L18-MDP 처치된 마우스/래트에서의 염증 반응 수준을 모니터링하였다. 처치된 설치류에서의 L18-MDP 유발 염증 반응의 억제는, 본 발명의 선택된 화합물을 경구 예비-투여한 다음, 통상의 기술을 이용하여 혈청 및/또는 복막 세척액 중의 시토카인 수준 (IL8, TNF α , IL6 및 IL-1 β) 및 복막 공간 내로의 호중구 유입 (L18-MDP를 i.p. 투여한 경우)을 측정하고 비교함으로써 나타낼 수 있다.

[0785]

예를 들어, 래트에 2 mg/kg 또는 10 mg/kg 용량의 실시예 4, 6, 16 또는 21의 화합물 (8마리 래트) 및 프레드니솔론 (양성 대조군으로서 이용되는 8마리 래트)을 경구 예비-투여하고, 이어서 L18-MDP (50 μ g/래트)를 예비-투여 후 0.25 h/분으로 투여하였다. 본 연구에서 래트로부터 채취한 전혈 샘플 중의 조합된 시토카인 수준 (IL8, TNF α , IL6 및 IL-1 β)을 항체 기반 검출 (메조-스케일 디스커버리 플랫폼(Meso-Scale Discovery Platform))을 이용하여 측정하였다. 조합된 시토카인 반응을 비히클 처치된 마우스에서 관찰된 반응과 비교하여 측정된 4종의 시토카인에 대해 평균을 낸 반응으로서 계산하고, 평균 \pm 평균의 표준 오차 (n=8 래트/군)로서 도면에 도시하였다.

[0786]

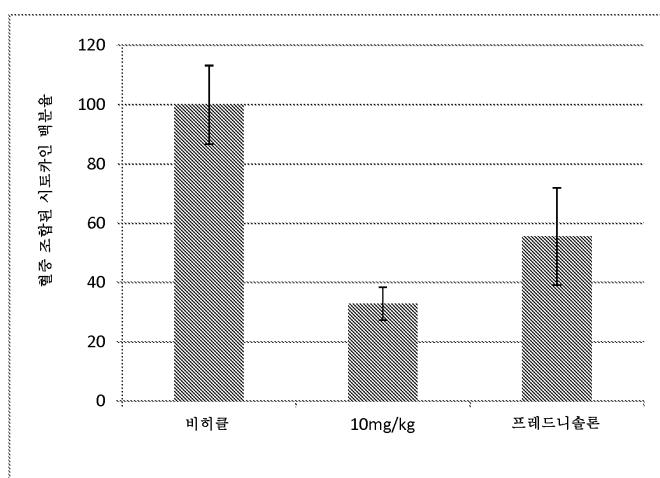
참고문헌:

[0787]

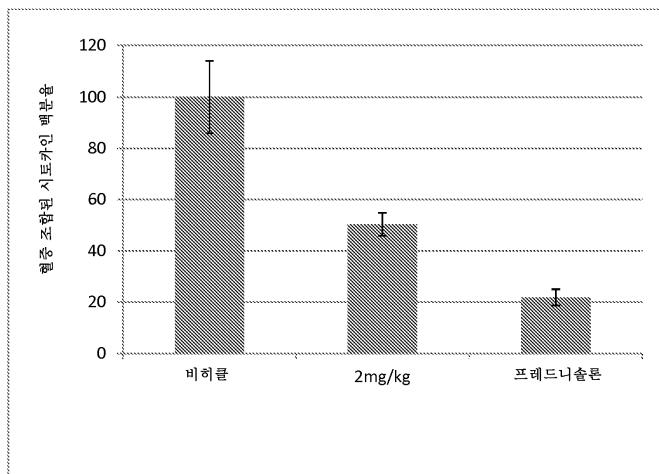
WO2011/011522, WO2009080200, WO2008/33747, WO2008/33749, US6,046,206, WO96/09294, CA2086968, WO93/07124, EP1199070, CAS 등록 번호 1347460-85-8, 문헌 [J. Med. Chem. (2010), 53(3) 2000-2009].

도면

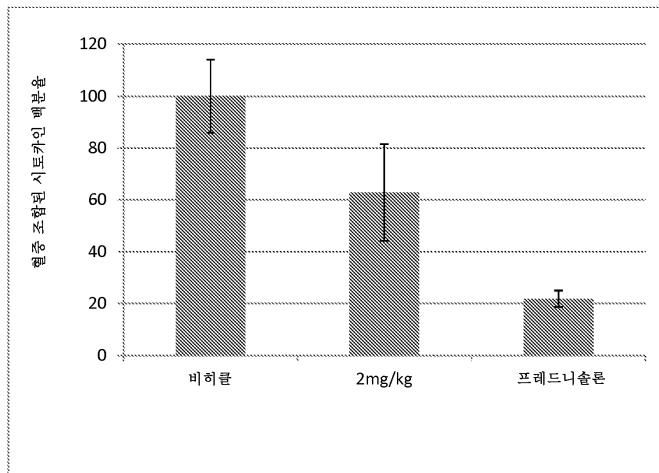
도면1



도면2



도면3



도면4

