



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0167844
(43) 공개일자 2024년11월28일

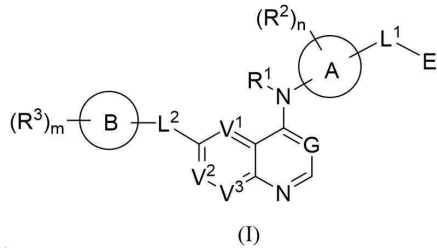
- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 471/08 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7034812</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년03월28일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/084265</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/185793
국제공개일자 2023년10월05일</p> <p>(30) 우선권주장
202210330007.4 2022년03월28일 중국(CN)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
지양수 헨그루이 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드
중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤룬산 로드
상하이 헨그루이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드, 279</p> <p>(72) 발명자
리 신
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 윈징 로드 279
왕 빈
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 윈징 로드 279
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인(유)</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 질소 함유 헤테로시클릭 화합물, 이의 제조 방법 및 이의 의학적 응용

(57) 요약

본 개시는 질소 함유 헤테로시클릭 화합물, 이의 제조 방법 및 이의 의학적 응용에 관한 것이다. 구체적으로, 본 개시는 일반식 (I)로 표시되는 질소 함유 헤테로시클릭 화합물, 이의 제조 방법 및 이와 같은 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 이의 치료제로서의 용도, 특히 HER2 억제제로서의 용도 및 HER2에 대한 억제를 통해 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에 있어서의 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 487/04 (2022.08)

C07D 491/048 (2013.01)

(72) 발명자

동 후아이더

중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 원징 로드
279

허 평

중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 원징 로드
279

타오 웨이강

중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 원징 로드
279

(30) 우선권주장

202210944231.2 2022년08월05일 중국(CN)

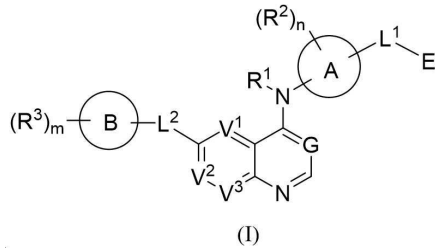
202211255163.5 2022년10월13일 중국(CN)

명세서

청구범위

청구항 1

일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염으로서:



여기서:

고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

고리 B는 7 내지 10원 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 10원 브릿지된 헤테로시클릴이며;

G는 N 또는 C(R^A)이며;

R^A는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 히드록시 및 아미노로부터 선택되며;

V¹은 C(R^a) 또는 N이며;

V² 및 V³은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 C(R^a) 또는 N이거나; 또는 V²는 C(R^{bb})이고, V³은 C(R^{cc})이며, R^{bb}와 R^{cc}는 각각 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 히드록시, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

L¹은 O, NR^{b1}, C(O), S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되며;

L²는 O, NR^{b2}, C(O), (CR^cR^d)_u, (CR^cR^d)_uO, O(CR^cR^d)_u, (CR^cR^d)_uNR^{b2}, NR^{b2}(CR^cR^d)_u, C(O)NR^{b2} 및 NR^{b2}C(O)로부터 선택되며;

E는 9 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 9 내지 10원 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 R¹⁶에 의해 치환되며;

R¹⁶은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_pR⁴, -S(O)_pNR⁵R⁶, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, -OR^{4a}, -NR^{5a}R^{6a}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^a는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록시알킬, -OR^c, -(CH₂)_s-NR^fR^g, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

R^{b1} 및 R^{b2}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

R^c 및 R^d 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠, 알킬, 히드록시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

R^1 은 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며;

각 R^2 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-OR^7$, $-(CH_2)_v-NR^8R^9$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

각 R^3 은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}C(O)R^{10}$, $-NR^{13}C(O)OR^{10}$, $-NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}S(O)_pR^{10}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^{10} 은 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^B 에 의해 선택적으로 치환되며;

R^B 는 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, $-OR^{10b}$, $-NR^{11b}R^{12b}$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)NR^{11b}R^{12b}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^e , R^4 , R^{4a} , R^7 , R^{10a} 및 R^{10b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^f , R^g , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{11} 및 R^{12} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

또는 R^f , R^g 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^5 , R^6 은 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^8 , R^9 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^{11} , R^{12} 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 상기 헤테로시클릴은 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^{13} 은 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며;

R^{5a} , R^{6a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{11b} 및 R^{12b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되며;

s는 0, 1 또는 2이며;

v는 0, 1 또는 2이며;

u는 1, 2, 3 또는 4이며;

p는 0, 1 또는 2이며;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며; 및

m은 0 내지 10 사이의 정수인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

여기서:

고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

고리 B는 7 내지 10원 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 10원 브릿지된 헤테로시클릴이며;

G는 N 또는 C(R^A)이며;

R^A는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 히드록시 및 아미노로부터 선택되며;

V¹, V² 및 V³은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C(R^A) 또는 N이며;

L¹은 0, NR^{b1}, C(O), S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되며;

L²는 0, NR^{b2}, C(O), (CR^cR^d)_u, (CR^cR^d)_uO, O(CR^cR^d)_u, (CR^cR^d)_uNR^{b2}, NR^{b2}(CR^cR^d)_u, C(O)NR^{b2} 및 NR^{b2}C(O)로부터 선택되며;

E는 9 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 9 내지 10원 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 R¹⁶에 의해 치환되며;

R¹⁶은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_pR⁴, -S(O)_pNR⁵R⁶, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, -OR^{4a}, -NR^{5a}R^{6a}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^a는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록시알킬, -OR^e, -(CH₂)_s-NR^fR^g, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

R^{b1} 및 R^{b2}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠, 알킬, 히드록시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

R¹은 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며;

각 R²는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록시알킬, -OR⁷, -(CH₂)_v-NR⁸R⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

각 R³은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, -OR¹⁰,

$-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}C(O)R^{10}$, $-NR^{13}C(O)OR^{10}$, $-NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}S(O)_pR^{10}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^{10} 은 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^B 에 의해 선택적으로 치환되며;

R^B 는 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, $-OR^{10b}$, $-NR^{11b}R^{12b}$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)NR^{11b}R^{12b}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^c , R^4 , R^{4a} , R^7 , R^{10a} 및 R^{10b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^f , R^g , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{11} 및 R^{12} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

또는 R^f , R^g 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^5 , R^6 은 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^8 , R^9 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^{11} , R^{12} 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 상기 헤테로시클릴은 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

R^{13} 은 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며;

R^{5a} , R^{6a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{11b} 및 R^{12b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되며;

s는 0, 1 또는 2이며;

v는 0, 1 또는 2이며;

u는 1, 2, 3 또는 4이며;

p는 0, 1 또는 2이며;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며; 및

m은 0 내지 10 사이의 정수인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 여기서 L^1 은 0인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능

한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 고리 A는 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고; 바람직하게는, 고리 A는 페닐인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 G는 N인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 6

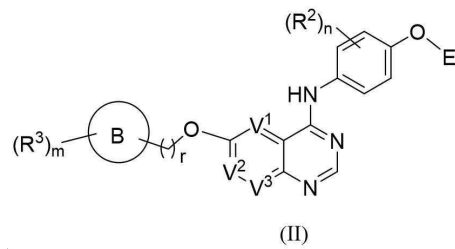
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 R¹은 수소 원자인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 L²는 0 또는 (CR^cR^d)_uO이고, R^c, R^d 및 u는 제1항에 정의된 바와 같으며; 바람직하게는, L²는 0 또는 CH₂O인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 이는 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이며:





여기서:

r은 0 또는 1이며;

고리 B, E, R², R³, V¹, V², V³, m 및 n은 제1항에 정의된 바와 같은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 고리 B는 8원 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 8원 브릿지된

헤테로시클릴이고; 바람직하게는, 고리 B는  또는  이고, R³은 상기 고리 B의 임의의 치환 가능한 위치에서 치환될 수 있는, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

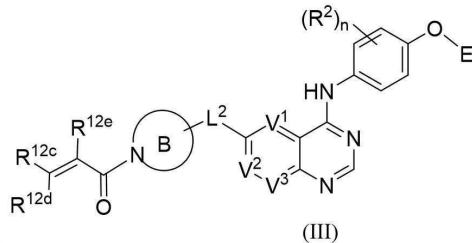
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 각 R³은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -OR¹⁰ 및 -C(O)R¹⁰으로부터 선택되고, 상기 C₁₋₆ 알킬은 할로젠, 시아노, -OR^{10a}, -NR^{11a}R^{12a}, 3 내지 8원 시클로알킬, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는

하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; R^{10} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 제1항에 정의된 바와 같고; 바람직하게는, R^3 은 할로젠 또는 $-C(O)R^{10}$ 이며; R^{10} 은 제1항에 정의된 바와 같은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제7항, 제9항, 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 이는 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이며:



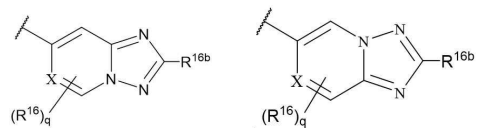
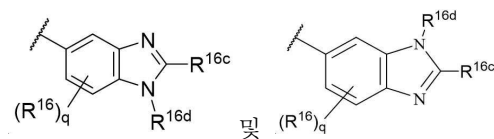
여기서: 고리 B는 7 내지 10원 질소 함유 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 10원 질소 함유 브릿지된 헤테로시클릴이며;

R^{12c} , R^{12d} 및 R^{12e} 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 바람직하게는, R^{12c} , R^{12d} 및 R^{12e} 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, R^{12c} , R^{12d} 및 R^{12e} 는 모두 수소 원자이며; 및

E, R^2 , L^2 , V^1 , V^2 , V^3 및 n은 제1항에 정의된 바와 같은, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 E는



로부터 선택되고; X는 N 또는 CR^{16a} 이며; R^{16a} , R^{16b} 및 R^{16c} 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며; R^{16d} 는 수소 원자, C_{1-6} 알킬 및 3 내지 8원 시클로알킬로부터 선택되고; R^{16} 은 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이며; q는 0, 1, 2 또는 3인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

청구항 13

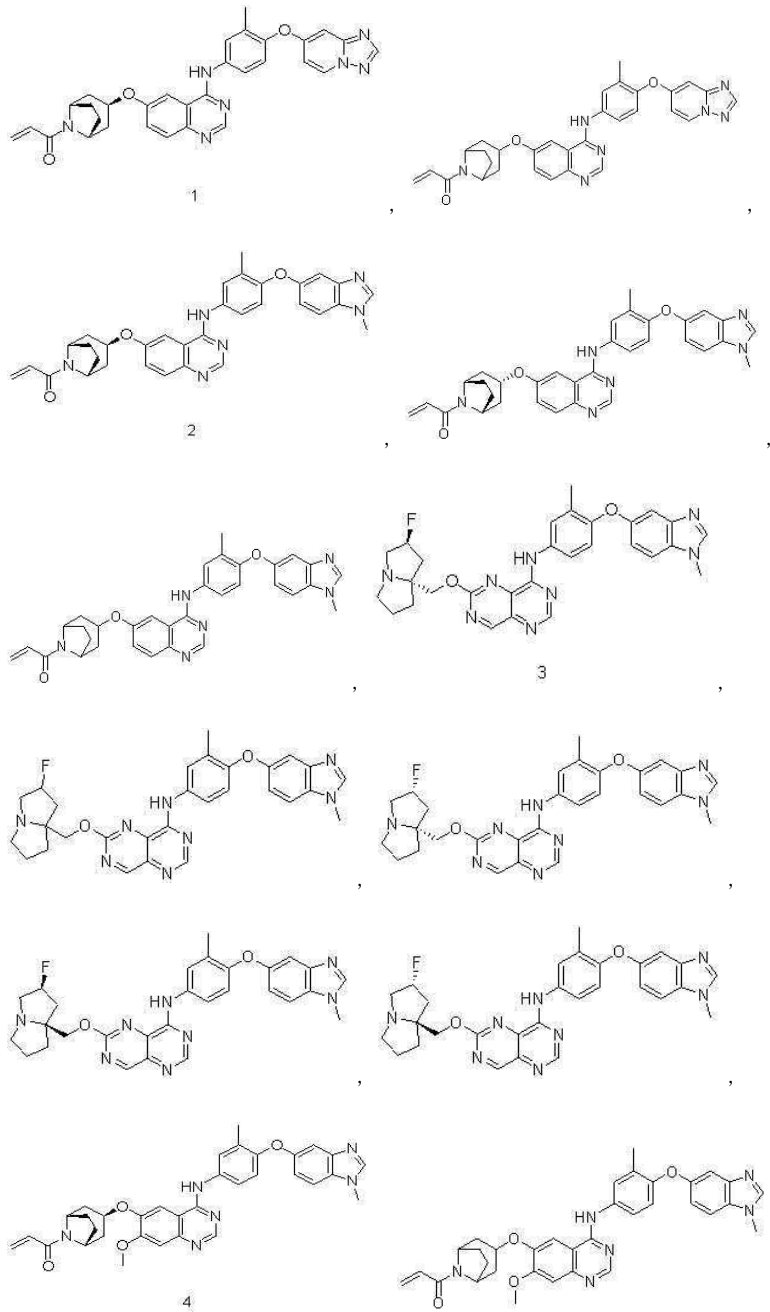
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 각 R^2 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 할로젠인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

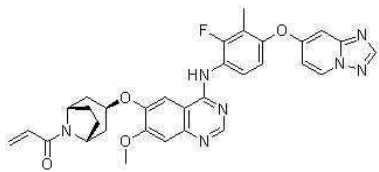
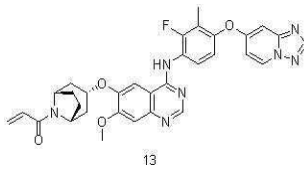
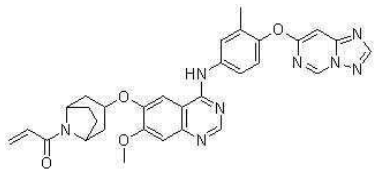
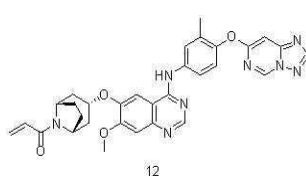
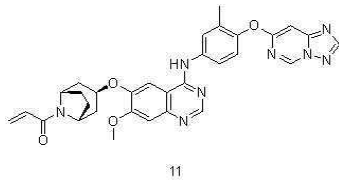
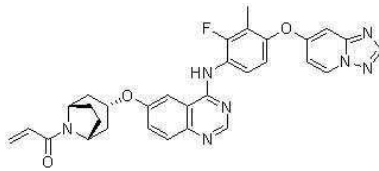
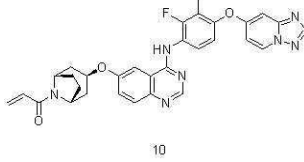
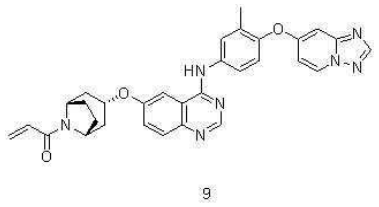
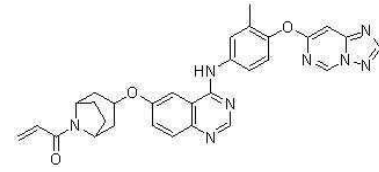
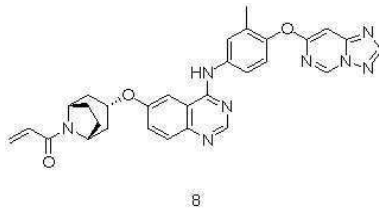
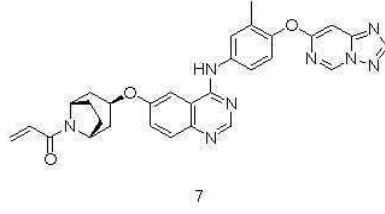
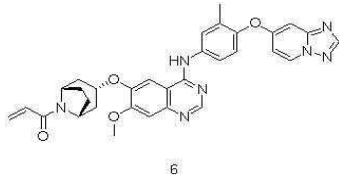
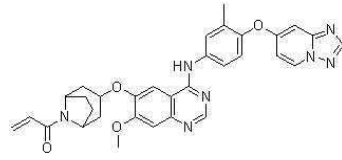
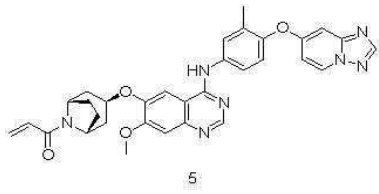
청구항 14

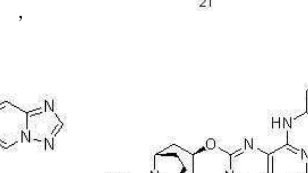
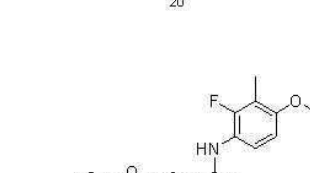
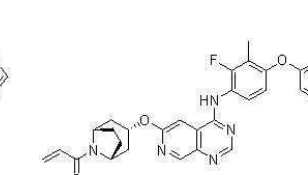
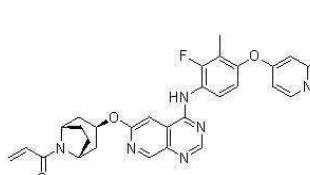
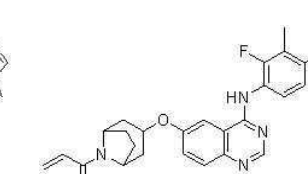
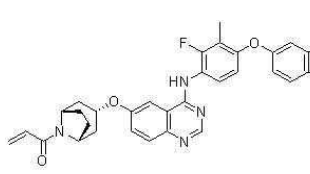
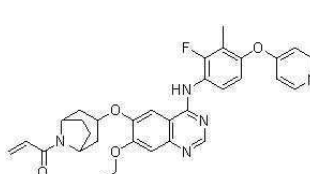
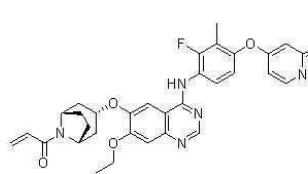
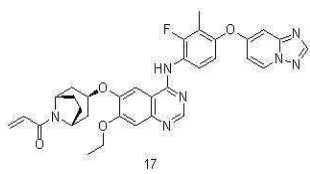
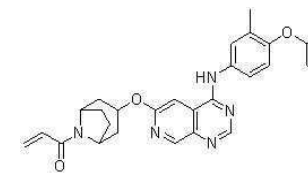
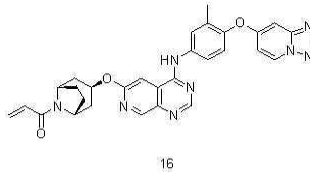
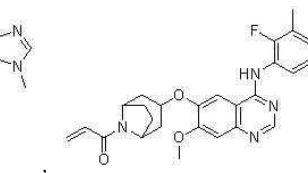
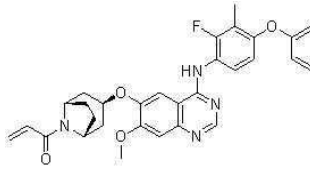
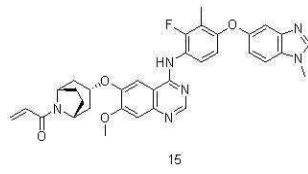
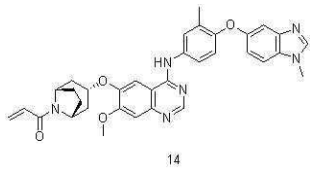
제1항, 제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 V^1 은 $C(R^a)$ 또는 N이고; V^2 및 V^3 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 $C(R^a)$ 또는 N이거나, 또는, V^2 는 $C(R^{bb})$ 이고, V^3 은 $C(R^{cc})$ 이며, R^{bb} 와 R^{cc} 는 각각 연결된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원 시클로알킬 또는 5 또는 6원 헤테로시클릴을 형성하고; R^a 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알콕시인, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염.

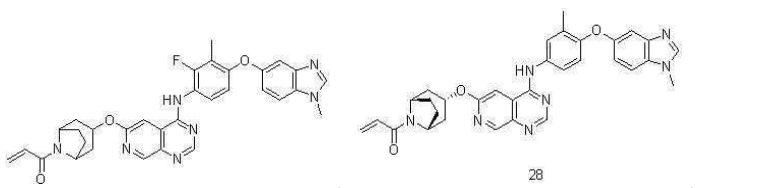
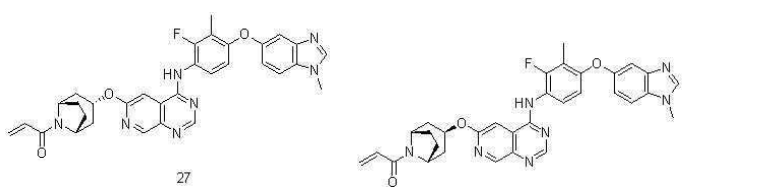
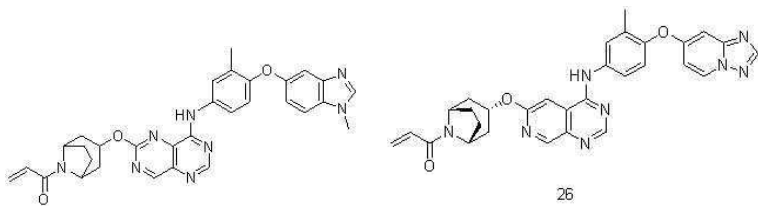
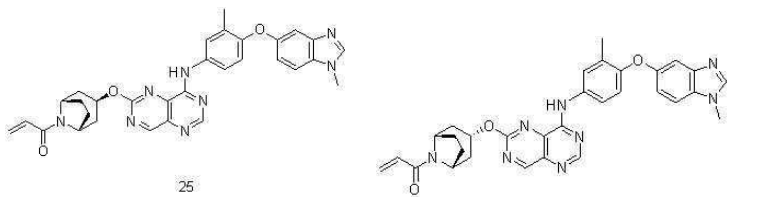
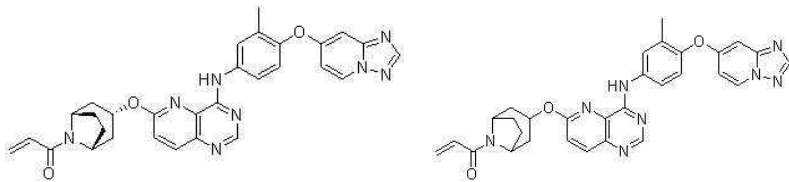
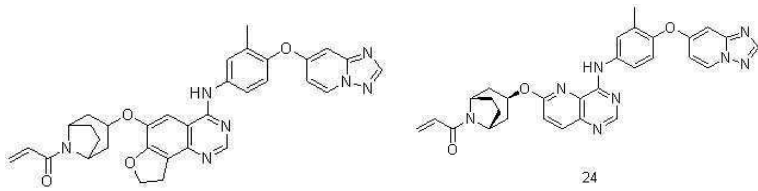
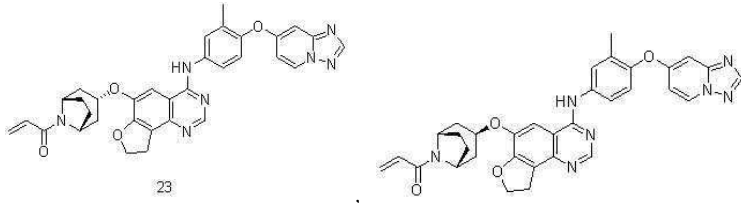
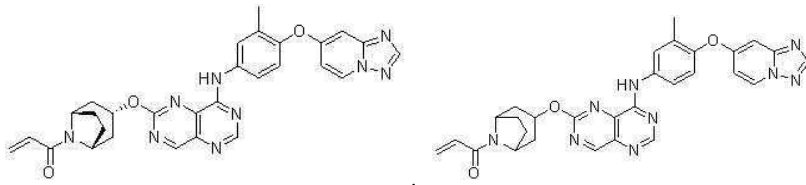
청구항 15

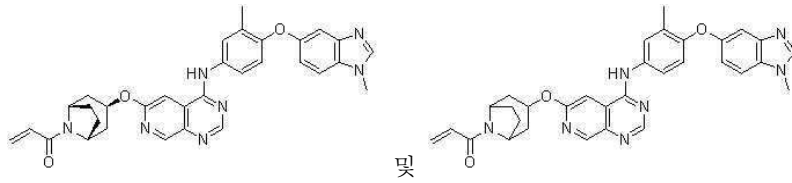
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 이는 이하 화합물로부터 선택되는, 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염:





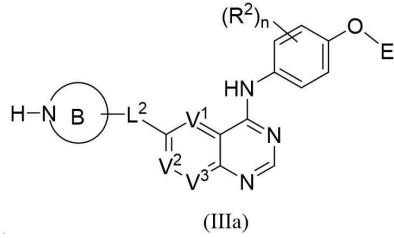






청구항 16

일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염으로서:

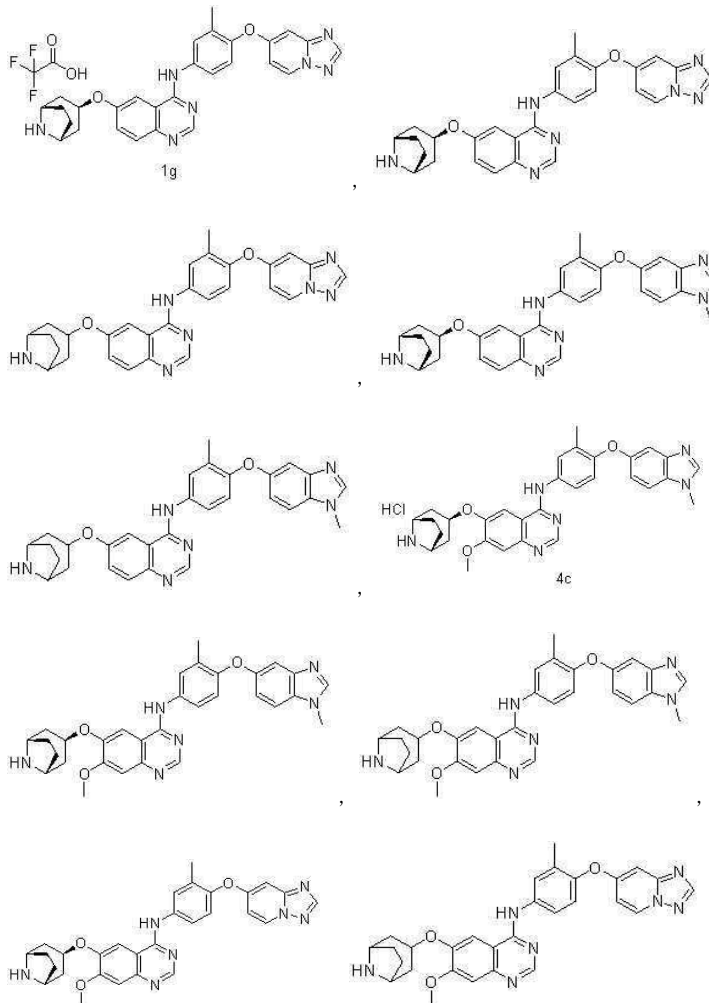


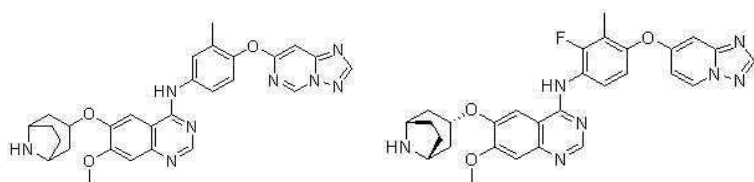
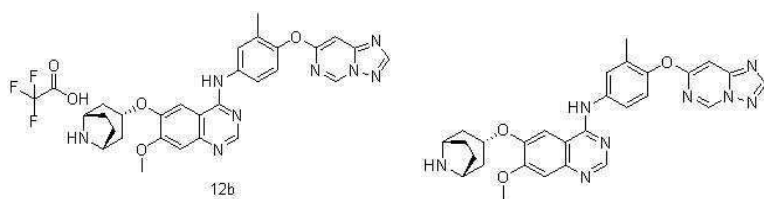
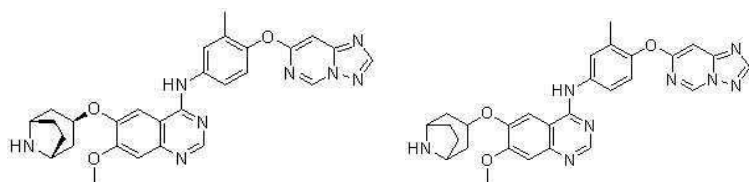
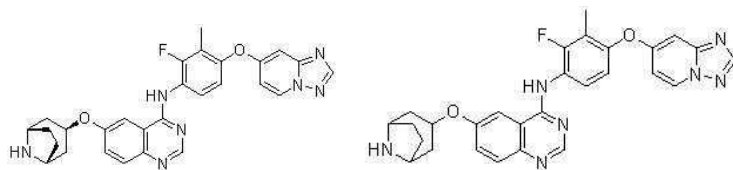
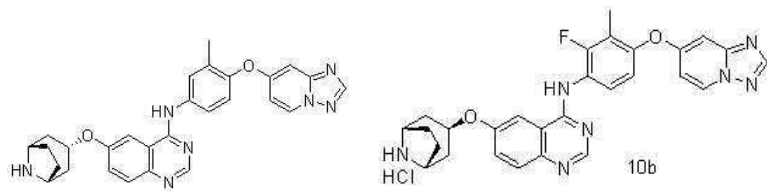
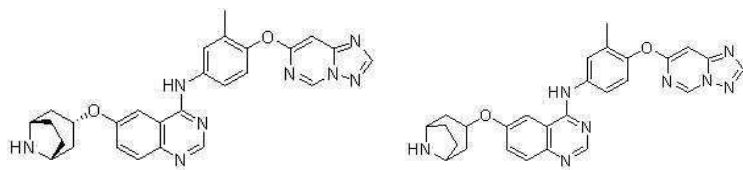
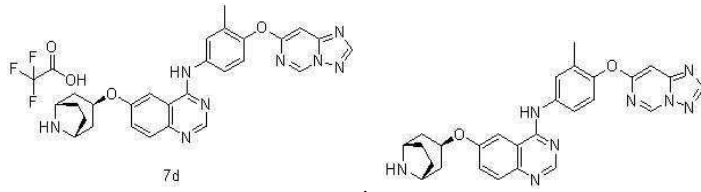
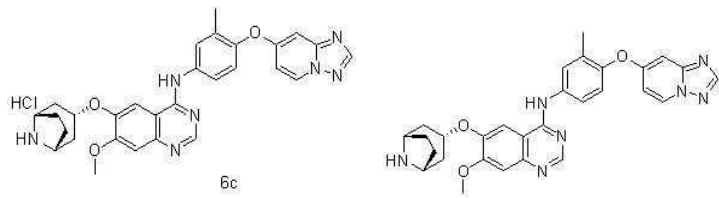
여기서:

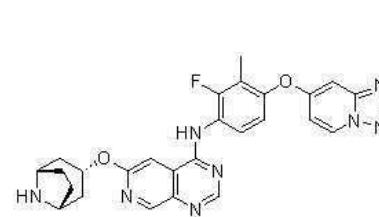
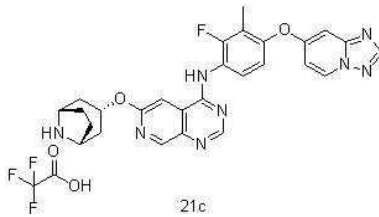
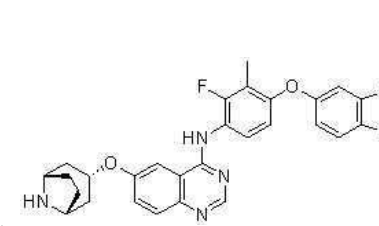
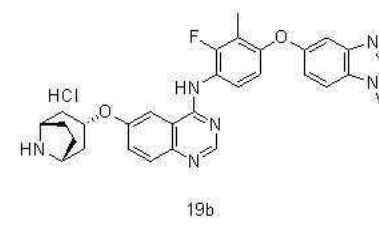
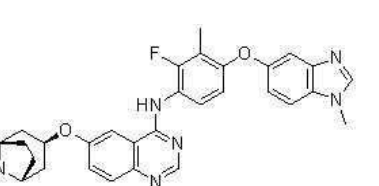
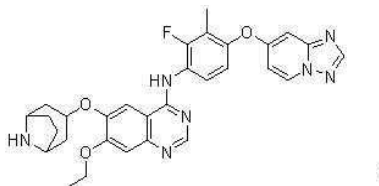
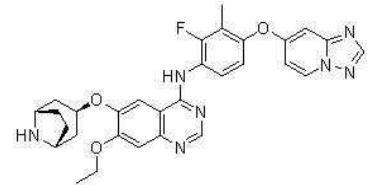
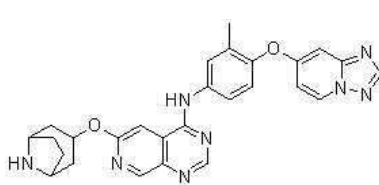
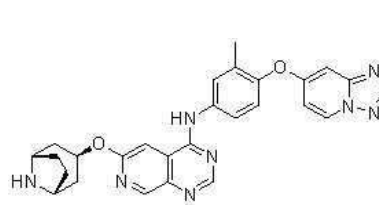
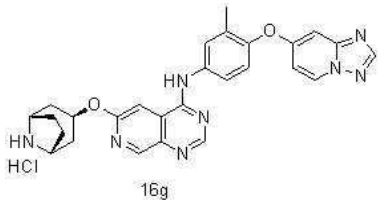
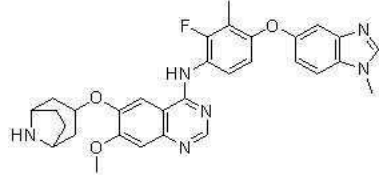
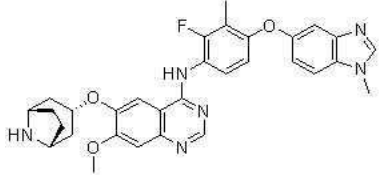
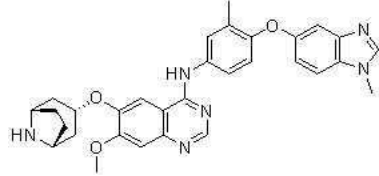
E, 고리 B, R², L², V¹, V², V³ 및 n은 제11항에 정의된 바와 같은, 일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염.

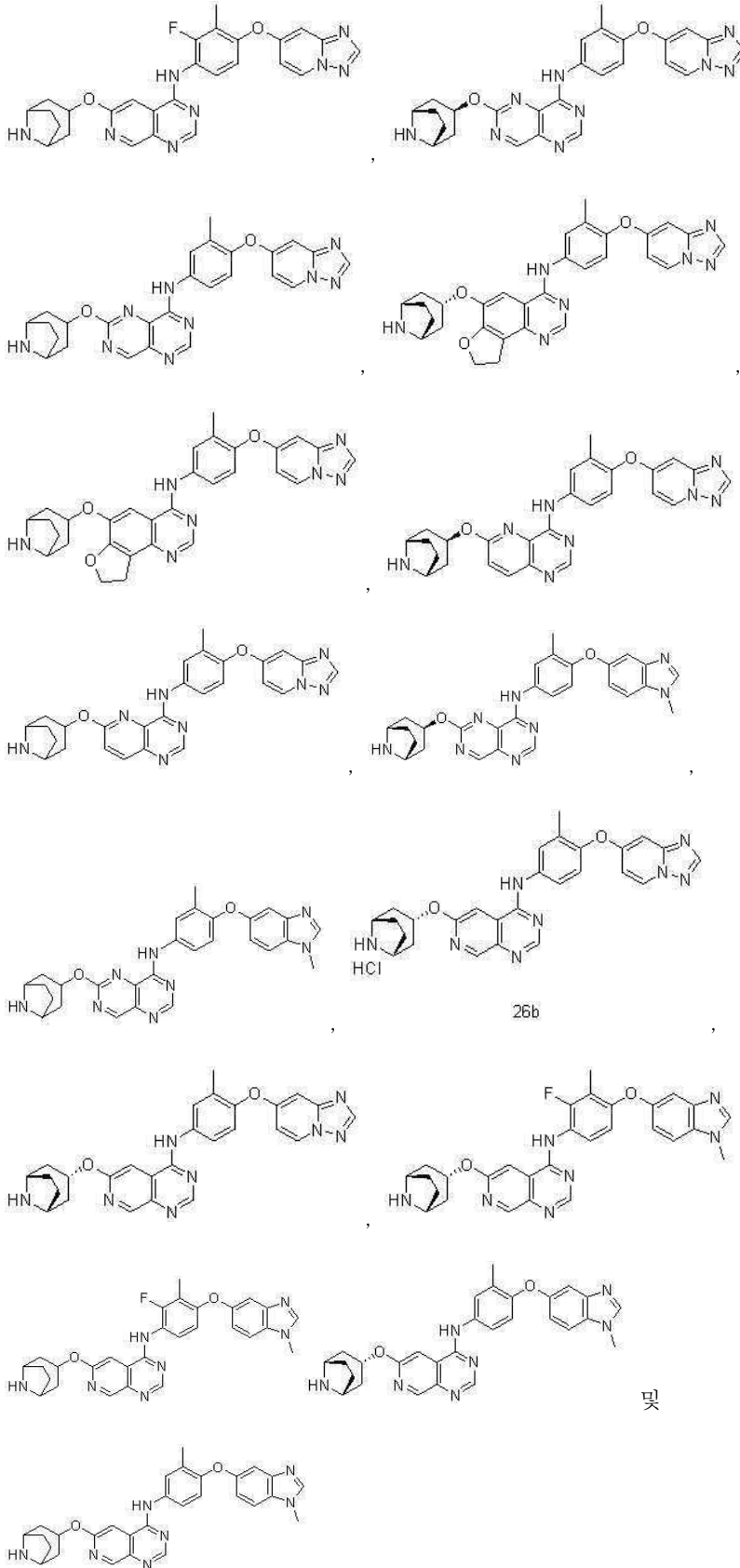
청구항 17

제16항에 있어서, 이하 화합물로 선택되는, 화합물 또는 이의 염:



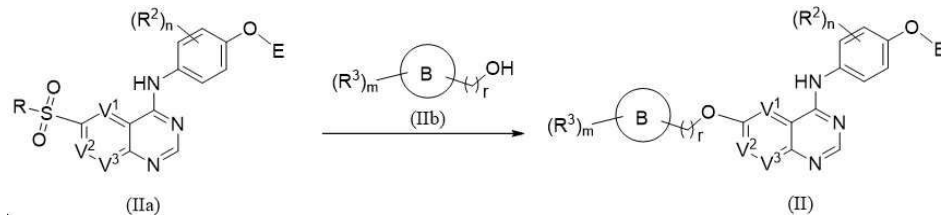






청구항 18

일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법으로서, 이는:



일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 친핵성 치환 반응이 일어나, 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함하며;

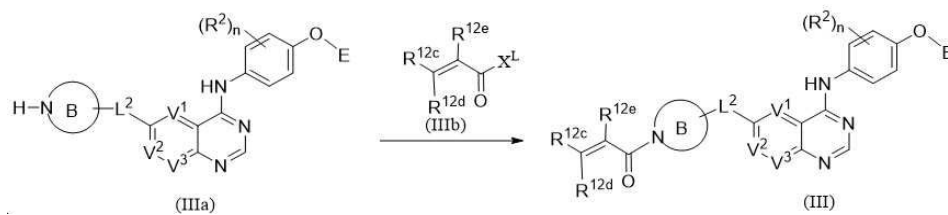
여기서:

R은 C₁₋₆ 알킬이고; 바람직하게는, R은 메틸이며;

E, 고리 B, R², R³, V¹, V², V³, r, m 및 n은 제8항에 정의된 바와 같은, 방법.

청구항 19

일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법으로서, 이는:



일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IIIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나, 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계를 포함하며;

여기서:

X^L은 할로젠이고; 바람직하게는, X^L은 염소이며;

E, 고리 B, R², L², V¹, V², V³, R^{12c}, R^{12d}, R^{12e} 및 n은 제11항에 정의된 바와 같은, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는, 약학적 조성물.

청구항 21

HER2 억제제의 제조에 있어서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 제20항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 22

HER2에 대한 억제제를 통해 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에 있어서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 제20항에 따른 약학적 조성물의 용도로서, 바람직하게는, 상기 질환 또는 병증은 암인, 용도.

청구항 23

암을 치료 및/또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 제20항에 따른 약학적 조성물의 용도로서, 상기 암은 바람직하게는 뇌암,

유방암, 난소암, 폐암, 항문암, 흑색종, 신경모세포종, 결장직장암, 자궁경부암, 나팔관암, 자궁내막암, 전립선암, 위암, 두경부암, 비인두암, 구강암, 담관암, 식도암, 간암, 피부암, 중피종, 방광암, 신장세포암, 신우암, 요관암, 소장암, 췌장암, 갑상선암, 부갑상선암, 질암, 외음부암, 백혈병, 부신암, 요도암, 음경암, 고환암, 골암, 골육종, 골수종, 연조직 육종, 뇌하수체 선종, 뇌간 신경교종, 척추종양 및 림프종으로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, 상기 암은 유방암, 위암, 폐암, 결장직장암, 췌장암, 전립선암, 방광암 및 난소암으로부터 선택되는, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 의약 분야에 속하며, 질소 헤테로시클릭 화합물, 이의 제조 방법 및 이의 의학적 응용에 관한 것이다. 구체적으로, 본 개시는 일반식 (I)로 표시되는 질소 함유 헤테로시클릭 화합물, 이의 제조 방법 및 이와 같은 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 이의 치료제로서의 용도, 특히 HER2 억제제로서의 용도 및 HER2에 대한 억제를 통해 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에 있어서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2; Neu, ERBB2)는 EGFR(ERBB1), HER3(ERBB3) 및 HER4(ERBB4)를 더 포함하는 I형 수용체 티로신 키나제 패밀리의 구성원이다. 지금까지 인체 내에서 HER2에 직접 결합할 수 있는 리간드는 발견되지 않았으며, HER2는 반드시 패밀리의 다른 구성원(예: HER3)과 동종 또는 이종이량체를 구성하여야 하고, HER2는 이량체화 후 형태가 변화하여 세포내 티로신 키나제의 활성을 활성화하며, 이어서 다운스트림 경로(MAPK 신호 경로 및 PI3K/AKT 신호 경로)를 재활성화함으로써 상응하는 생리학적 역할을 발휘한다.

[0003] 비정상적인 HER2 신호전달은 HER2의 세포 외 영역, 막근접 영역 및 세포 내 영역의 발암성 돌연변이를 포함하는 다양한 인간 악성 종양에서 발견된다. 종합적으로, 이러한 돌연변이는 HER2에 지속적인 활동을 부여하여 암 발생, 종양 유지 및 성장을 촉진한다. 유방암, 위암 또는 폐암을 비롯한 다양한 종양에서 종양 형질전환 및 종양 유지의 기초가 된다. HER2 과발현은 HER2 신호전달을 증가시키며, 특히 유방암에서는 HER2 증폭이 비교적 나쁜 생존 결과와 관련이 있다. HER2 돌연변이는 모든 인간 암의 6~7%를 차지한다. 따라서 HER2 발암성 신호를 파괴하면 HER2 발암성 돌연변이 또는 HER2 야생형 증폭으로 인한 종양을 효과적으로 치료할 수 있다. 현재 항-HER2 항체(트라스투주맙 및 페투주맙), HER2를 표적으로 하는 항체-약물 접합체(트라스투주맙-DM1(T-DM1, ado-trastuzumab emtansine) 및 HER2 키나제 도메인을 억제하는 소분자(아파티닙, 네라티닙, 라파티닙, 투카티닙, 피로티닙)를 포함하는, HER2를 표적으로 하는 다양한 약물이 유방암 치료에 사용될 수 있게 FDA의 승인을 받았다.

[0004] 이러한 약물, 예를 들어 투카티닙은 HER2 야생형을 억제할 수 있지만, 이러한 억제제는 엑손 20 돌연변이가 있는 HER2에는 효과적이지 않다. HER2 유전자의 엑손 20 돌연변이는 키나제 활성이 강화되는 것을 초래한다(Wang 등, Cancer Cell, 2006, 10(1): 25-38). 이러한 강화된 HER2 키나제 활성은 다운스트림 신호 캐스케이드로 진입하여, 세포 성장, 증식 및 생존을 촉진함으로써 종양 형질전환을 자극한다. 마우스 모델에 대한 유전학적 연구에 따르면, 비소세포폐암이 가장 보편적인 HER2 엑손 20 돌연변이이고, 이는 발암성 성장을 구동할 수 있는 4개의 아미노산 YVMA(p.A775_G776insYVMA)의 삽입인 것으로 밝혀졌다. HER2-YVMA 발현을 줄이면 종양을 축소시킬 수 있으며, 이는 HER2의 발암성 변이체가 종양 유지에 필수적임을 밝혀졌다. 또한, 광범위 ERBB 억제제 아파티닙(afatinib)은 체내에서 HER2-YVMA 발암성 신호전달을 효과적으로 방해할 수 있다.

[0005] 통계에 따르면, 폐암 환자의 약 2~4%가 HER2 엑손 20에 활성화 돌연변이를 갖고 있다. 현재 임상적으로 승인된 ERBB 표적 티로신 키나제 억제제는 주로 EGFR 야생형에 의해 매개되는 용량-제한적 독성때문에 이러한 환자들에게는 거의 효과가 없다. 알리티닙, 이브루티닙, 네라티닙, 포지티닙 및 피로티닙은 돌연변이된 HER2 엑손 20의 광범위 ERBB 억제제로 알려져 있다. 그러나 임상적으로 아파티닙과 기타 광범위 ERBB 억제제는 유효 용량의 제한으로 인해, HER2 엑손 20 돌연변이가 있는 NSCLC 환자 중 제한된 치료 효과만을 나타냈다.

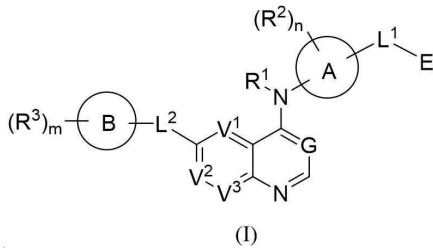
[0006] 따라서, HER2 엑손 20 돌연변이 단백질질을 특이적으로 억제하면서도 EGFR 야생형에 대한 효과가 없어서, EGFR 야생형에 의해 매개되는 용량-제한적 독성이라는 단점을 극복하는 분자를 개발하는 것이 의료적으로 시급한 요구가 된다. 본 발명의 목적은 EGFR 야생형에 대해 선택적인 돌연변이 HER2 엑손 20의 새로운 억제제를 제공하는 것이다.

[0007] 현재 WO2007059257A1, WO2017148391A1, WO2021213800A1 및 WO2021156178A1을 포함하는 일련의 HER2 억제제에

관한 특허 출원이 개시되어 있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시의 목적은 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제공하는 것이다:



[0009] 여기서:

[0011] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

[0012] 고리 B는 7 내지 10원 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 10원 브릿지된 헤테로시클릴이며;

[0013] G는 N 또는 C(R^A)이며;

[0014] R^A는 수소 원자, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 히드록시 및 아미노로부터 선택되며;

[0015] V¹은 C(R^a) 또는 N이며;

[0016] V² 및 V³은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 C(R^a) 또는 N이거나; 또는 V²는 C(R^{bb})이고, V³은 C(R^{cc})이며, R^{bb}와 R^{cc}는 각각 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 상기 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 히드록시, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0017] L¹은 O, NR^{b1}, C(O), S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되며;

[0018] L²는 O, NR^{b2}, C(O), (CR^cR^d)_u, (CR^cR^d)_uO, O(CR^cR^d)_u, (CR^cR^d)_uNR^{b2}, NR^{b2}(CR^cR^d)_u, C(O)NR^{b2} 및 NR^{b2}C(O)로부터 선택되며;

[0019] E는 9 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 9 내지 10원 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 R¹⁶에 의해 치환되며;

[0020] R¹⁶은 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_pR⁴, -S(O)_pNR⁵R⁶, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, -OR^{4a}, -NR^{5a}R^{6a}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0021] R^a는 수소 원자, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록시알킬, -OR^e, -(CH₂)_s-NR^fR^g, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

[0022] R^{b1} 및 R^{b2}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

[0023] R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐, 알킬, 히드록시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;

- [0024] R^1 은 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며;
- [0025] 각 R^2 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록시알킬, $-OR^7$, $-(CH_2)_v-NR^8R^9$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;
- [0026] 각 R^3 은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}C(O)R^{10}$, $-NR^{13}C(O)OR^{10}$, $-NR^{13}C(O)NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{13}S(O)_pR^{10}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;
- [0027] R^{10} 은 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^B 에 의해 선택적으로 치환되며;
- [0028] R^B 는 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, $-OR^{10b}$, $-NR^{11b}R^{12b}$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)NR^{11b}R^{12b}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;
- [0029] R^c , R^4 , R^{4a} , R^7 , R^{10a} 및 R^{10b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;
- [0030] R^f , R^g , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{11} 및 R^{12} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;
- [0031] 또는 R^f , R^g 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^5 , R^6 은 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^8 , R^9 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^{11} , R^{12} 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 상기 헤테로시클릴은 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;
- [0032] R^{13} 은 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며;
- [0033] R^{5a} , R^{6a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{11b} 및 R^{12b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되며;
- [0034] s는 0, 1 또는 2이며;
- [0035] v는 0, 1 또는 2이며;
- [0036] u는 1, 2, 3 또는 4이며;

- [0037] p는 0, 1 또는 2이며;
- [0038] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며; 및
- [0039] m은 0 내지 10 사이의 정수이다.
- [0040] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염,
- [0041] 여기서:
- [0042] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0043] 고리 B는 7 내지 10원 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 10원 브릿지된 헤테로시클릴이며;
- [0044] G는 N 또는 C(R^A)이며;
- [0045] R^A는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, 히드록시 및 아미노로부터 선택되며;
- [0046] V¹, V² 및 V³은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C(R^a) 또는 N이며;
- [0047] L¹은 0, NR^{b1}, C(O), S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되며;
- [0048] L²는 0, NR^{b2}, C(O), (CR^cR^d)_u, (CR^cR^d)_uO, O(CR^cR^d)_u, (CR^cR^d)_uNR^{b2}, NR^{b2}(CR^cR^d)_u, C(O)NR^{b2} 및 NR^{b2}C(O)로부터 선택되며;
- [0049] E는 9 내지 10원 헤테로아릴이고, 상기 9 내지 10원 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 R¹⁶에 의해 치환되며;
- [0050] R¹⁶은 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -OC(O)R⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)_pR⁴, -S(O)_pNR⁵R⁶, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, -OR^{4a}, -NR^{5a}R^{6a}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;
- [0051] R^a는 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록시알킬, -OR^e, -(CH₂)_s-NR^fR^g, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;
- [0052] R^{b1} 및 R^{b2}는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;
- [0053] R^c 및 R^d는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠, 알킬, 히드록시 및 히드록시알킬로부터 선택되며;
- [0054] R¹은 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며;
- [0055] 각 R²는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, 할로알킬, 히드록시알킬, -OR⁷, -(CH₂)_v-NR⁸R⁹, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;
- [0056] 각 R³은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹³C(O)R¹⁰, -NR¹³C(O)OR¹⁰, -NR¹³C(O)NR¹¹R¹², -S(O)_pR¹⁰, -S(O)_pNR¹¹R¹², -NR¹³S(O)_pR¹⁰, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, -OR^{10a}, -NR^{11a}R^{12a}, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및

헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0057] R^{10} 은 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^B 에 의해 선택적으로 치환되며;

[0058] R^B 는 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, $-OR^{10b}$, $-NR^{11b}R^{12b}$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)NR^{11b}R^{12b}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0059] R^e , R^4 , R^{4a} , R^7 , R^{10a} 및 R^{10b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0060] R^f , R^g , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{11} 및 R^{12} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 상기 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0061] 또는 R^f , R^g 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^5 , R^6 은 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^8 , R^9 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하거나, 또는 R^{11} , R^{12} 는 연결된 질소 원자와 함께 헤테로시클릴을 형성하고, 상기 헤테로시클릴은 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0062] R^{13} 은 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며;

[0063] R^{5a} , R^{6a} , R^{11a} , R^{12a} , R^{11b} 및 R^{12b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬로부터 선택되며;

[0064] s는 0, 1 또는 2이며;

[0065] v는 0, 1 또는 2이며;

[0066] u는 1, 2, 3 또는 4이며;

[0067] p는 0, 1 또는 2이며;

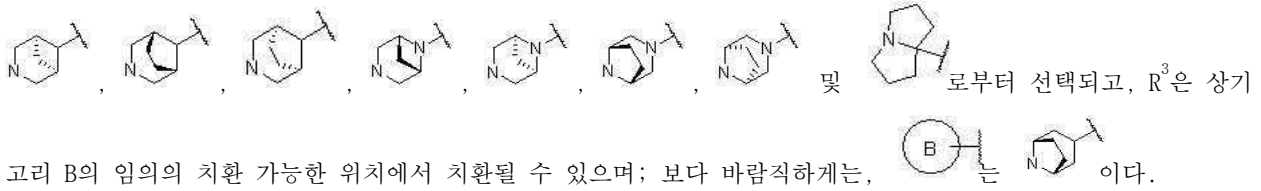
[0068] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이며; 및

[0069] m은 0 내지 10 사이의 정수이다.

[0070] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, L^1 은 0이다.

[0071] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, 고리 A는 6 내지 10원 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고; 바람직하게는, 고리 A는 페닐이다.

[0072] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^A 는 수소 원자, 할로젠, C_{1-6} 알킬 및 시아노로부터 선택되고; 바람직하게는, R^A 는 시아노이다.



[0086]

본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, $(R^3)_m$ B 는 로부터 선택되고; R^{3a} 는 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{11,12}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{11,12}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a,12a}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; R^{3b} 는 수소 원자, 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, $-OR^{10}$, $-NR^{11,12}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11,12}$, $-NR^{13}C(O)R^{10}$, $-NR^{13}C(O)OR^{10}$, $-NR^{13}C(O)NR^{11,12}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{11,12}$, $-NR^{13}S(O)_pR^{10}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a,12a}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} 및 p는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0087]

바람직하게는, $(R^3)_m$ B 는 로부터 선택되고; R^{3a} 는 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{11,12}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{11,12}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a,12a}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; R^{3b} 는 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, $-OR^{10}$, $-NR^{11,12}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11,12}$, $-NR^{13}C(O)R^{10}$, $-NR^{13}C(O)OR^{10}$, $-NR^{13}C(O)NR^{11,12}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{11,12}$, $-NR^{13}S(O)_pR^{10}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a,12a}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고;

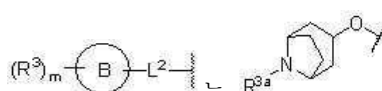
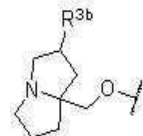
선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} 및 p 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

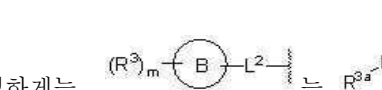
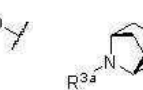
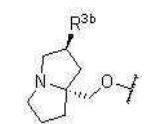
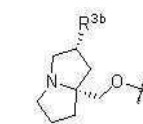
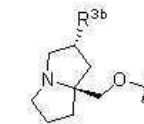
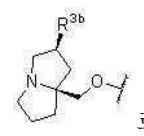
[0088] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, 각 R^3 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-OR^{10}$ 및 $-C(O)R^{10}$ 으로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬은 할로젠, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, 3 내지 8원 시클로알킬, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; R^{10} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는, R^3 은 할로젠 또는 $-C(O)R^{10}$ 이고; R^{10} 은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 보다 바람직하게는, R^3 은 $-C(O)R^{10}$ 이며; R^{10} 은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

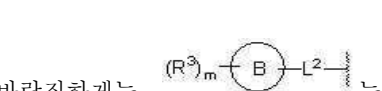
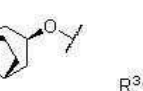
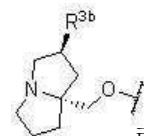
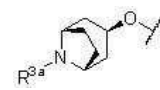
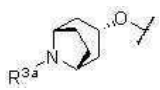
[0089] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{3a} 는 C_{1-6} 알킬 또는 $-C(O)R^{10}$ 이고, 상기 C_{1-6} 알킬은 할로젠, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, 3 내지 8원 시클로알킬, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; R^{10} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는, R^{3a} 는 $-C(O)R^{10}$ 이고, R^{10} 은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

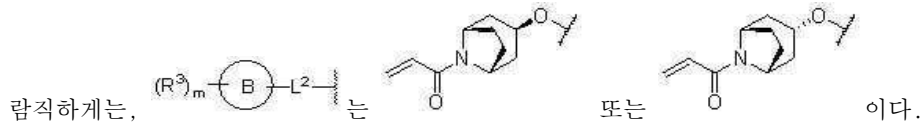
[0090] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{3b} 는 할로젠, C_{1-6} 알킬, $-OR^{10}$ 및 $-C(O)R^{10}$ 으로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬은 할로젠, 시아노, $-OR^{10a}$, $-NR^{11a}R^{12a}$, 3 내지 8원 시클로알킬, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 6 내지 10원 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; R^{10} , R^{10a} , R^{11a} 및 R^{12a} 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는, R^{3b} 는 할로젠이며; 보다 바람직하게는, R^{3b} 는 불소이다.

[0091] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있

어서, $(R^3)_m(B)-L^2$ 는  또는  이고; R^{3a} 는 $-C(O)R^{10}$ 이며, R^{10} 은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; R^{3b} 는 할로젠이며;

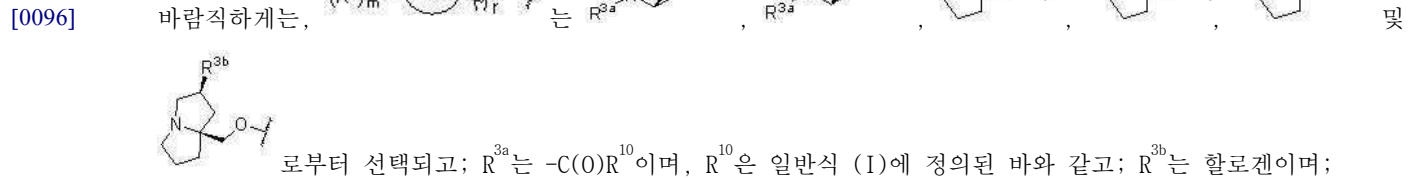
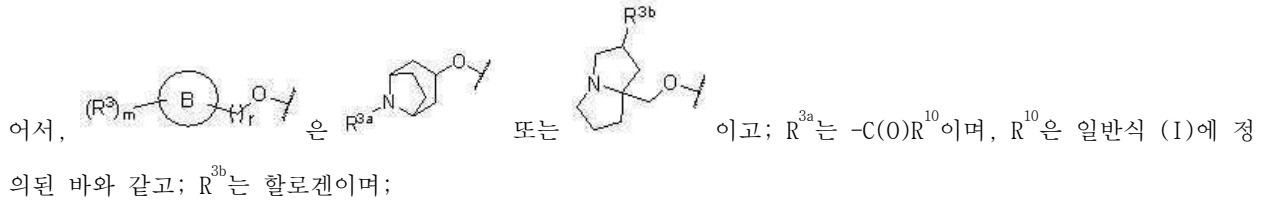
[0092] 바람직하게는, $(R^3)_m(B)-L^2$ 는 , , , ,  및 로부터 선택되고; R^{3a} 는 $-C(O)R^{10}$ 이며, R^{10} 은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; R^{3b} 는 할로젠이며;

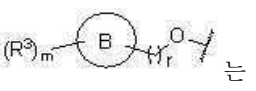
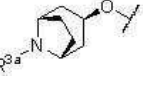
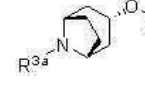
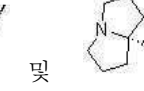
[0093] 보다 바람직하게는, $(R^3)_m(B)-L^2$ 는 ,  및 로부터 선택되고; R^{3a} 는 $-C(O)R^{10}$ 이며, R^{10} 은 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; R^{3b} 는 할로젠이며; 더욱 바람직하게는, $(R^3)_m(B)-L^2$ 는  또는  이고, R^{3a} 는 $-C(O)R^{10}$ 이며; R^{10} 은 C_{2-6} 알케닐(바람직하게는 비닐)이고; 가장 바

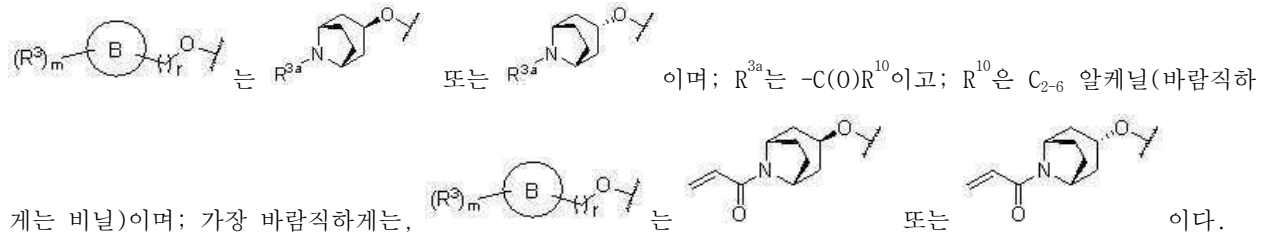


[0094] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, r은 0이다.

[0095] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있



[0097] 보다 바람직하게는,  는  ,  및  로부터 선택되고; R^{3a}는 -C(O)R¹⁰이고, R¹⁰은 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며; R^{3b}는 할로젠이고; 더욱 바람직하게는,



[0098] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R¹⁰은 나타날 때마다 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 상기 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^B에 의해 선택적으로 치환되며; R^B는 옥소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, -OR^{10b}, -NR^{11b}R^{12b}, -C(O)R^{10b}, -C(O)NR^{11b}R^{12b}, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 상기 C₁₋₆ 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; R^{10b}, R^{11b} 및 R^{12b}는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0099] 바람직하게는, R¹⁰은 C₂₋₆ 알케닐이고, 상기 C₂₋₆ 알케닐은 하나 이상의 R^B에 의해 선택적으로 치환되며; R^B는 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 상기 C₁₋₆ 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆

알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0100] 보다 바람직하게는, R^{10} 은 C_{2-6} 알케닐이고, 상기 C_{2-6} 알케닐은 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며;

[0101] 더욱 바람직하게는, R^{10} 은 C_{2-6} 알케닐이며;

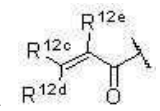
[0102] 가장 바람직하게는, R^{10} 은 비닐이다.

[0103] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{10a} 및 R^{10b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이다.

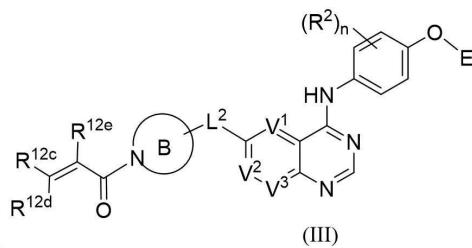
[0104] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{11a} , R^{12a} , R^{11b} 및 R^{12b} 는 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0105] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, m 은 0, 1 또는 2이고; 바람직하게는, m 은 1이다.

[0106] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가

능한 염에 있어서, R^3 은  이고; R^{12c} , R^{12d} 및 R^{12e} 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴로부터 선택되며, 상기 C_{1-6} 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환된다.

[0107] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염은 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염이다:



[0108]

[0109] 여기서:

[0110] 고리 B는 7 내지 10원 질소 함유 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 10원 질소 함유 브릿지된 헤테로시클릴이며;


[0111] R^{12c} , R^{12d} 및 R^{12e} 는 동일하거나 상이하하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠, C_{1-6} 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬, 3 내지 8원 시클로알킬 및 3 내지 8원 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 시아노 및 아미노로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; 및

[0112] E, R^2 , L^2 , V^1 , V^2 , V^3 및 n 은 일반식 (I)에 정의된 바와 같다. 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, V^1 , V^2 및 V^3 은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 $C(R^a)$ 또는 N이며; R^a 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

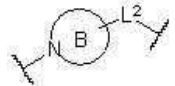
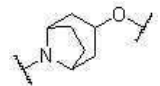
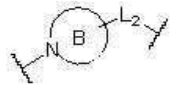
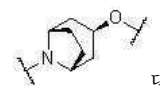
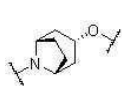
[0113] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에

있어서, L^2 는 0이다.

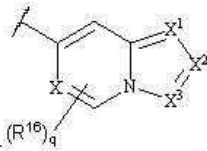
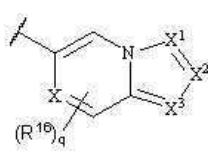
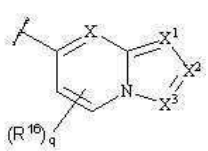
[0114] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, 고리 B는 8원 질소 함유 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 8원 질소 함유 브릿지된 헤테로시클릴이고; 바

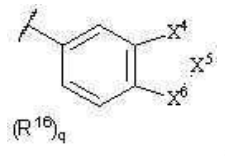
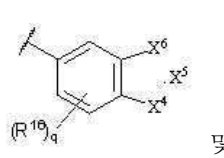
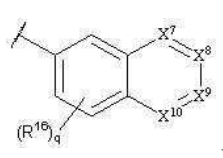
람직하게는, 고리 B는 7 내지 8원 질소 함유 브릿지된 헤테로시클릴이고; 보다 바람직하게는, 고리 B는  이며, R^3 은 상기 고리 B의 임의의 치환 가능한 위치에서 치환될 수 있다.

[0115] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에

있어서,  는  이고; 바람직하게는,  는  또는  이다.

[0116] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약

학적으로 사용 가능한 염에 있어서, E는  ,  ,  ,

 ,  및  로부터 선택되고; X는 N 또는 CR^{16a} 이며; X^1 , X^2 및 X^3 은 각각 독립적으로 N 또는 CR^{16b} 이고; X^4 및 X^5 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 N 또는 CR^{16c} 이며; X^6 은 O, S 및 NR^{16d} 로부터 선택되고; X^7 , X^8 , X^9 및 X^{10} 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 N 또는 CR^{16e} 이고, X^7 , X^8 , X^9 및 X^{10} 중 적어도 하나는 N이며; R^{16a} , R^{16b} , R^{16c} 및 R^{16e} 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 니트로, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-OC(O)R^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_pR^4$, $-S(O)_pNR^5R^6$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시아노, $-OR^{4a}$, $-NR^{5a}R^{6a}$, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되고; R^{16d} 는 수소 원자, 알킬 및 시클로알킬로부터 선택되며, 상기 알킬 및 시클로알킬은 각각 독립적으로 옥소, 할로젠, 알킬, 시아노, $-OR^{4a}$ 및 $-NR^{5a}R^{6a}$ 로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; q는 0, 1, 2 또는 3이고; R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^{5a} , R^{6a} , R^{16} 및 p는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0117] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약

학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{16} 은 할로젠, C_{1-6} 알킬, 시아노, $-OR^4$ 및 3 내지 8원 시클로알킬로부터 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬은 하나 이상의 할로젠에 의해 선택적으로 치환되며, R^4 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는, R^{16} 은 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬이고; 보다 바람직하게는, R^{16} 은 C_{1-6} 알킬이며; 가장 바람직하게는, R^{16} 은 메틸이다.

[0118] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^4 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬이다.

[0119] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약

학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{4a}는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

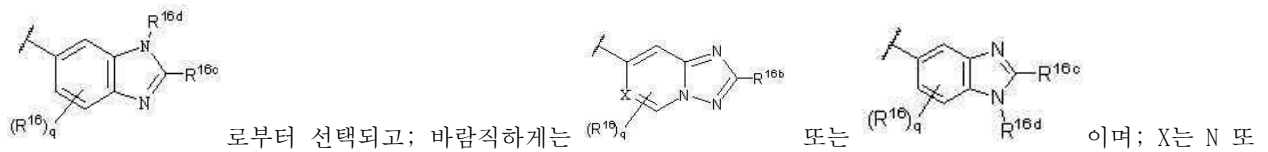
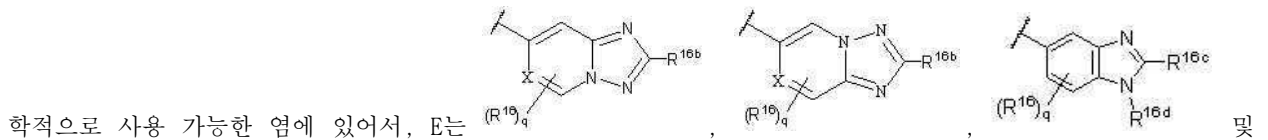
[0120] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R⁵ 및 R⁶은 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

[0121] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{5a} 및 R^{6a}는 나타날 때마다 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

[0122] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{16a}, R^{16b}, R^{16c} 및 R^{16e}는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로겐 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되며; 바람직하게는, R^{16a}, R^{16b}, R^{16c} 및 R^{16e}는 각각 독립적으로 수소 원자이다.

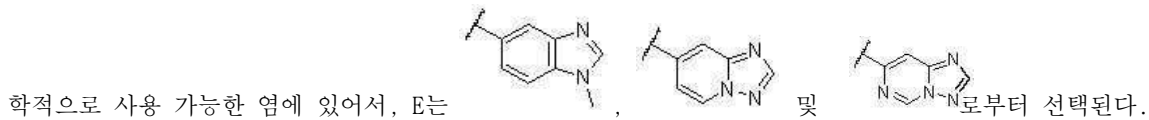
[0123] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{16d}는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬 및 3 내지 8원 시클로알킬로부터 선택되고; 바람직하게는, R^{16d}는 C₁₋₆ 알킬이며; 보다 바람직하게는, R^{16d}는 메틸이다.

[0124] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약



[0125] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, q는 0 또는 1이고; 바람직하게는, q는 0이다.

[0126] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약



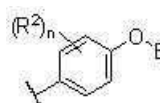
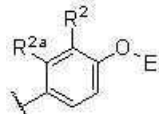
[0127] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, 각 R²는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C₁₋₆ 알킬 또는 할로겐이며; 바람직하게는, R²는 C₁₋₆ 알킬이고; 보다 바람직하게는, R²는 메틸이다.

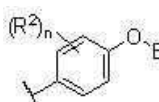
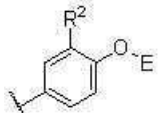
[0128] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, 각 R²는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 메틸 또는 불소이다.

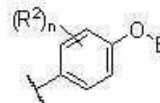
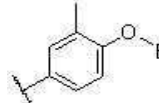
[0129] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, n은 0, 1 또는 2이고; 바람직하게는, n은 1 또는 2이며; 보다

바람직하게는, n은 1이다.

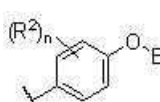
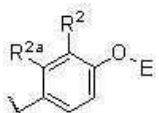
[0130] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사

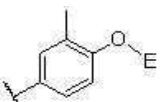
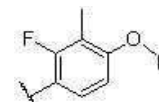
용 가능한 염에 있어서,  는  이고, R^{2a}는 수소 원자 또는 할로젠이며; E 및 R²는 일

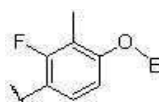
반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는,  는  이며, E 및 R²는 일반식 (I)에 정

의된 바와 같고; 보다 바람직하게는,  는  이고; E는 일반식 (I)에 정의된 바와 같

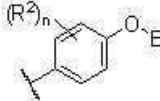
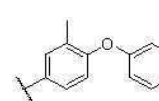
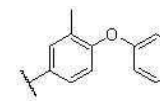
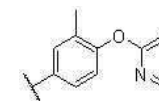
[0131] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사

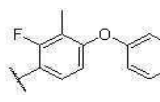
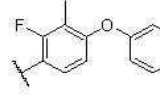
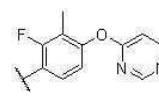
용 가능한 염에 있어서,  는  이고, R^{2a}는 수소 원자 또는 할로젠이며; R²는 C₁₋₆ 알킬

이며; E는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는  또는  이며; E는 일반식

(I)에 정의된 바와 같고; 보다 바람직하게는  이며; E는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0132] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사

용 가능한 염에 있어서,  는 , , ,

,  및 로부터 선택되고; 바람직하게는

이다.

[0133] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^c는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬이다.

[0134] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^a는 수소 원자, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, 시아노 및 -OR^c로부터 선택되고, R^c는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며; 바람직하게는, R^a는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알콕시이고; 더욱 바람직하게는, R^a는 수소 원자, 메톡시 및 에톡시로부터 선택되며; 보다 바람직하게는, R^a는 수소 원자 또는 메톡시이다.

[0135] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, V¹은 C(R^a) 또는 N이고; V² 및 V³은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로

$C(R^a)$ 또는 N이거나; 또는, V^2 는 $C(R^{bb})$ 이고, V^3 은 $C(R^{cc})$ 이고, R^{bb} 와 R^{cc} 는 각각 연결된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원 시클로알킬 또는 5 또는 6원 헤테로시클릴을 형성하며; R^a 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알콕시이고; 바람직하게는, V^1 , V^2 및 V^3 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 $C(R^a)$ 또는 N이고; R^a 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알콕시이며; 보다 바람직하게는, V^1 은 N 또는 CH이고; V^2 는 $C(R^a)$ 또는 N이며, R^a 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알콕시이고; V^3 은 CH이다.

[0136] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, V^1 , V^2 및 V^3 은 각각 독립적으로 $C(R^a)$ 이고, R^a 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같거나; 또는 V^1 및 V^2 는 모두 N이고, V^3 은 $C(R^a)$ 이며, R^a 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같으며;

[0137] 바람직하게는, V^1 , V^2 및 V^3 은 각각 독립적으로 $C(R^a)$ 이고, R^a 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알콕시이거나; 또는 V^1 및 V^2 는 모두 N이고, V^3 은 $C(R^a)$ 이고, R^a 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

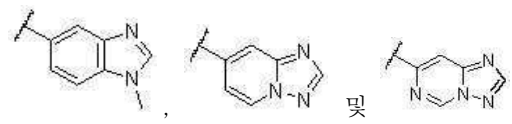
[0138] 보다 바람직하게는, V^1 , V^2 및 V^3 은 모두 CH이거나; 또는 V^1 및 V^3 은 CH이고, V^2 는 $C-C_{1-6}$ 알콕시이거나; 또는 V^1 및 V^2 는 모두 N이고, V^3 은 CH이며;

[0139] 가장 바람직하게는, V^1 , V^2 및 V^3 은 모두 CH이다.

[0140] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, V^1 은 $C(R^a)$ 이고; V^2 및 V^3 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 $C(R^a)$ 또는 N이며; R^a 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 바람직하게는, V^1 , V^2 및 V^3 은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 $C(R^a)$ 이며; R^a 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고; 보다 바람직하게는, V^1 , V^2 및 V^3 은 모두 CH이다.

[0141] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, R^{12c} , R^{12d} 및 R^{12e} 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며; 바람직하게는, R^{12c} , R^{12d} 및 R^{12e} 는 모두 수소 원자이다.

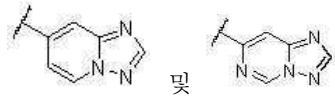
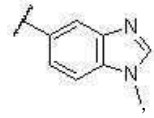
[0142] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, B는 8원 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 8원 브릿지된 헤테로시클릴이고; R^2 는 C_{1-6} 알킬 또는 할로젠이며; n은 1 또는 2이고; R^3 은 할로젠 또는 $-C(O)R^{10}$ 이며; R^{10} 은 C_{2-6} 알케닐이고, 상기 C_{2-6} 알케닐은 할로젠 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; m은 1이고; E는



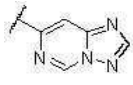
로부터 선택되며; r은 0 또는 1이고; V^1 은 $C(R^a)$ 또는 N이며; V^2 및 V^3 은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 $C(R^a)$ 또는 N이거나; 또는, V^2 는 $C(R^{bb})$ 이고, V^3 은 $C(R^{cc})$ 이며, R^{bb} 와 R^{cc} 는 각각 연결된 탄소 원자와 함께 5 또는 6원 시클로알킬 또는 5 또는 6원 헤테로시클릴을 형성하고; R^a 는 수소 원자 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

[0143] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, B는 8원 축합 헤테로시클릴 또는 7 내지 8원 브릿지된 헤테로시클릴이고; R^2 는 C_{1-6} 알킬 또는 할로젠이며; n은 1이고; R^3 은 할로젠 또는 $-C(O)R^{10}$ 이며; R^{10} 은 C_{2-6} 알케닐이고, 상기 C_{2-6} 알케닐은 할로젠 또는

C₁₋₆ 알킬로부터 선택적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되며; m은 1이고; E는

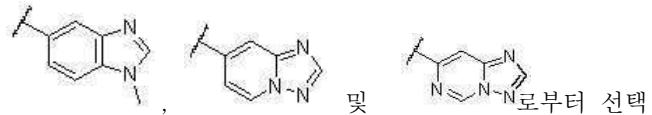


및



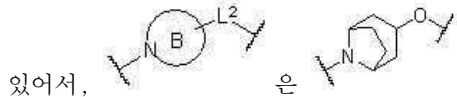
로부터 선택되며; r은 0 또는 1이고; V¹, V² 및 V³은 각각 독립적으로 C(R^a)이며, R^a는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알콕시이거나; 또는 V¹ 및 V²는 모두 N이고, V³은 C(R^a)이며, R^a는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알콕시이다.

[0144] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에 있어서, B는 7 내지 8원 브릿지된 헤테로시클릴이고; R²는 C₁₋₆ 알킬 또는 할로젠이며; n은 1 또는 2이고; R³은

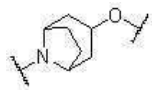


-C(O)R¹⁰이며; R¹⁰은 C₂₋₆ 알케닐이고; m은 1이며; E는 되고; r은 0이며; V¹, V² 및 V³은 모두 CH이다.

[0145] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에

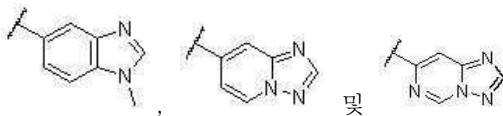


은



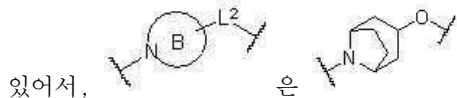
이고; R²는 C₁₋₆ 알킬 또는 할로젠이며; n은 1 또는 2이고; R^{12c}, R^{12d} 및

R^{12e}는 모두 수소 원자이며; E는

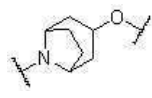


로부터 선택되고; V¹, V² 및 V³은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 C(R^a) 또는 N이고; R^a는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알콕시이다.

[0146] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에

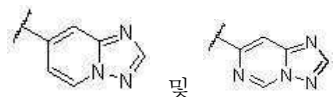
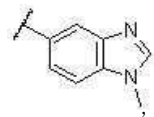


은

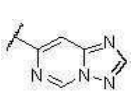


이고; R²는 C₁₋₆ 알킬 또는 할로젠이며; n은 1이고; R^{12c}, R^{12d} 및 R^{12e}는

동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자, 할로젠 및 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고; E는

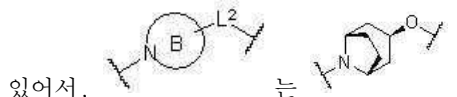


및

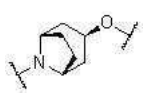


로부터 선택되며; V¹, V² 및 V³은 각각 독립적으로 C(R^a)이고, R^a는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알콕시이거나; 또는 V¹ 및 V²는 모두 N이고, V³은 C(R^a)이며, R^a는 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알콕시이다.

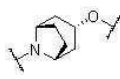
[0147] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염에



은

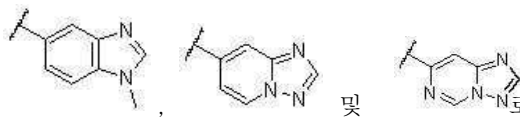


또는



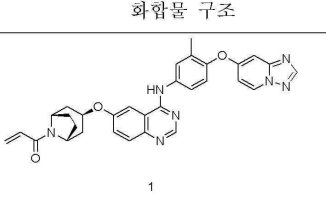
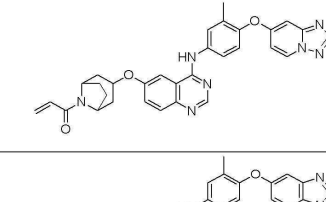
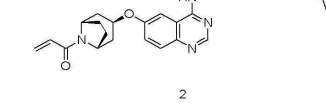
이고; R²는 C₁₋₆ 알킬 또는 할로젠이며; n은 1 또는 2이

고; R^{12c}, R^{12d} 및 R^{12e}는 모두 수소 원자이며; E는

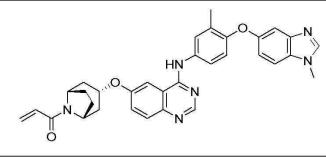
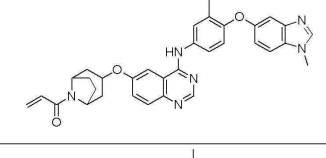
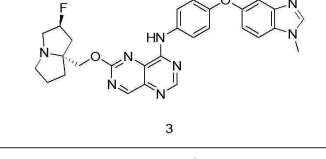
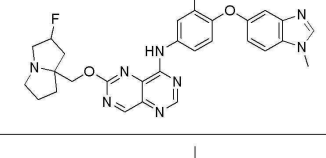
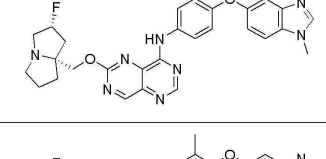
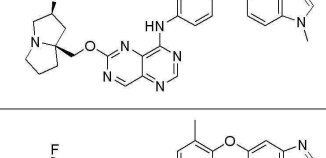
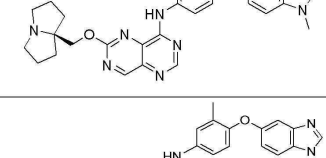
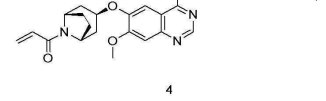


V¹, V² 및 V³은 모두 CH이다.

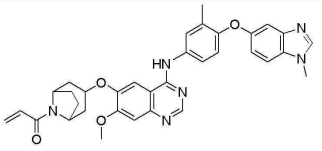
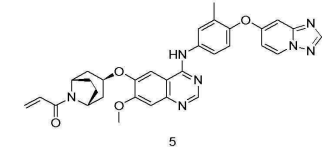
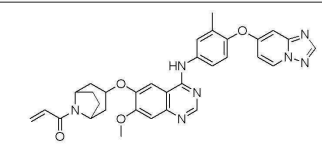
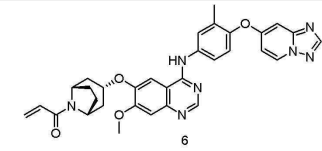
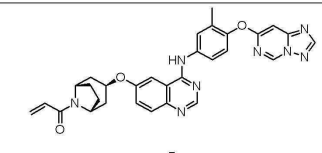
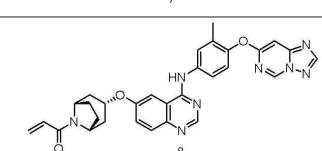
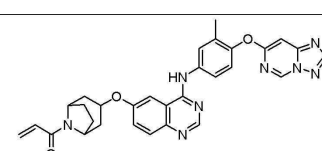
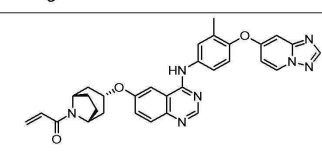
[0148] 표 A. 본 개시의 전형적인 화합물은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

실시예 번호	화합물 구조	명명
1		1-(엔도-3-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 1
		1-(3-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
2		1-(엔도-3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 2

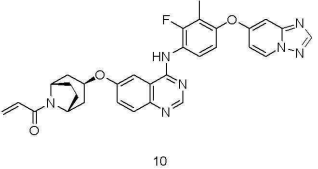
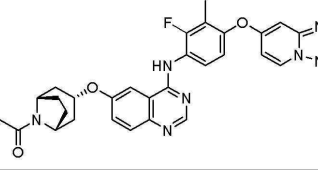
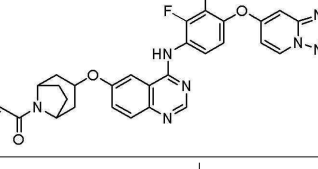
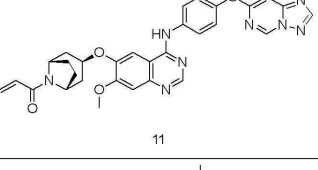
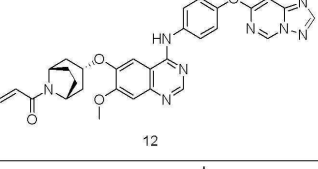
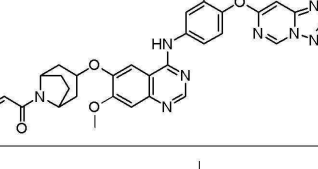
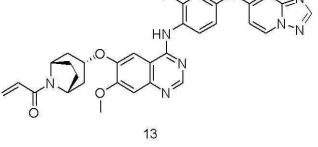
[0149]

		1-(엑소-3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
		1-(3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
3		6-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-플루오로테트라히드로-1 <i>H</i> -피롤리진-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-일)메톡시)- <i>N</i> -(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 3
		6-((2-플루오로테트라히드로-1 <i>H</i> -피롤리진-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-일)메톡시)- <i>N</i> -(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-플루오로테트라히드로-1 <i>H</i> -피롤리진-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-일)메톡시)- <i>N</i> -(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-(((2 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-2-플루오로테트라히드로-1 <i>H</i> -피롤리진-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-일)메톡시)- <i>N</i> -(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-플루오로테트라히드로-1 <i>H</i> -피롤리진-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-일)메톡시)- <i>N</i> -(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
4		1-(엔도-3-((7-메톡시)-4-((3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 4

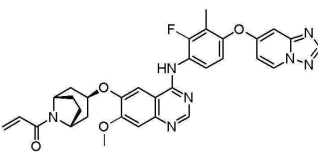
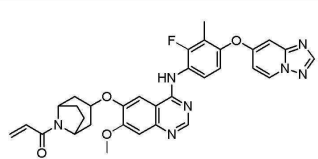
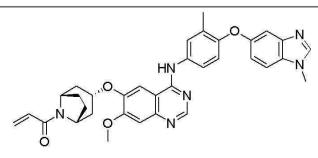
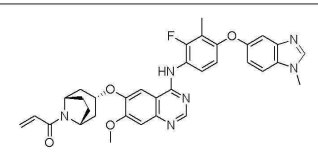
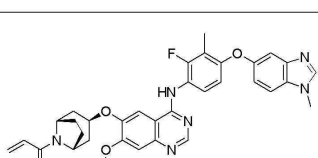
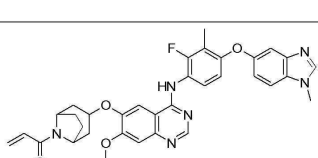
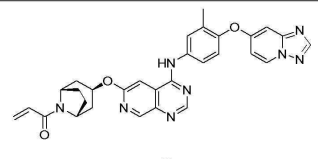
[0150]

		1-(3-((7-메톡시-4-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[<i>a</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
5		1-(엔도-3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 5
		1-(3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
6		1-(엑소-3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 6
7		1-(엔도-3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 7
8		1-(엑소-3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 8
		1-(3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
9		1-(엑소-3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 9

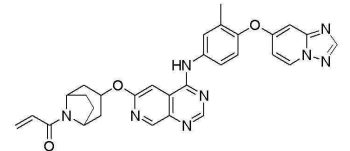
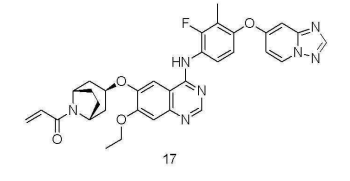
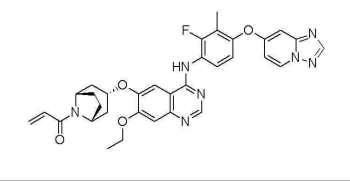
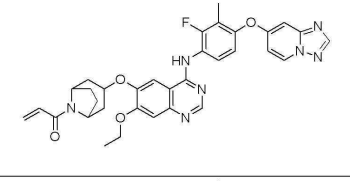
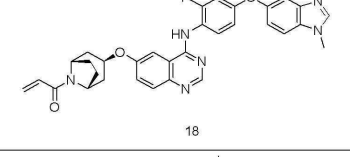
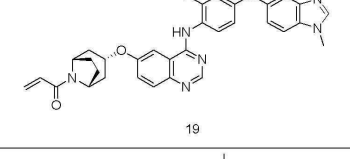
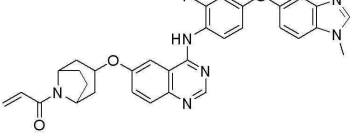
[0151]

<p>10</p>	 <p>10</p>	<p>1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 10</p>
		<p>1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온</p>
		<p>1-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온</p>
<p>11</p>	 <p>11</p>	<p>1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 11</p>
<p>12</p>		<p>1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 12</p>
<p>13</p>	 <p>13</p>	<p>1-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온</p>
<p>13</p>		<p>1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 13</p>

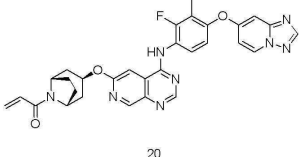
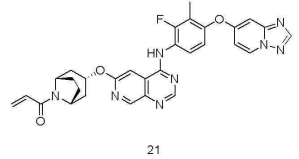
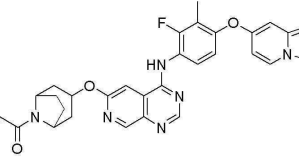
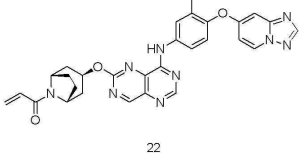
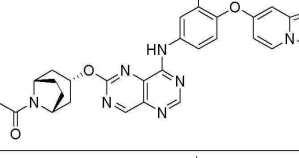
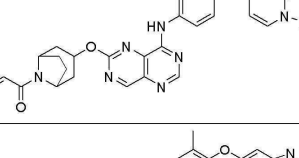
[0152]

		1-(엔도-3-((4-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>d</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
		1-(3-((4-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>d</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
14		1-(엑소-3-((7-메톡시-4-((3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 14
15		1-(엑소-3-((4-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 15
		1-(엔도-3-((4-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
		1-(3-((4-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
16		1-(엔도-3-((4-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>d</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 16

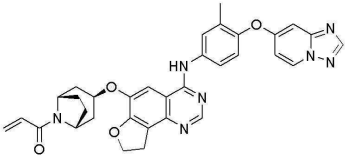
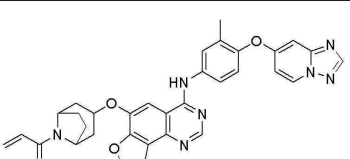
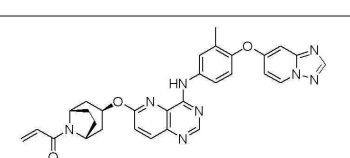
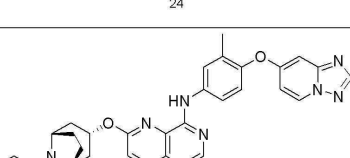
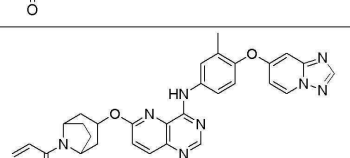
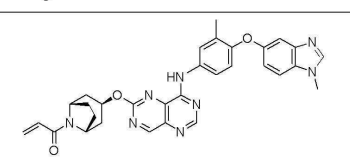
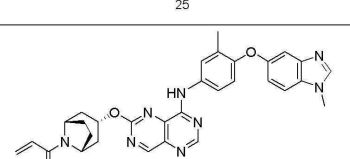
[0153]

		1-(3-((4-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
17		1-(엔도-3-((4-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 17
		1-(엑소-3-((4-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
		1-(3-((4-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
18		1-(엔도-3-((4-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 18
19		1-(엑소-3-((4-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 19
		1-(3-((4-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온

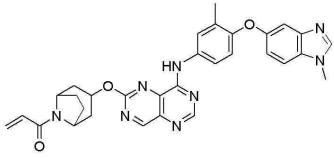
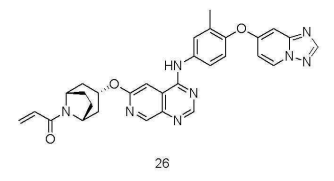
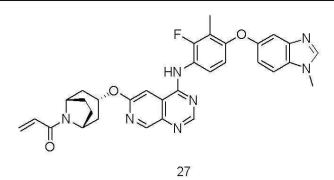
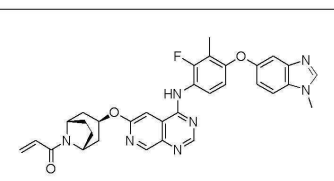
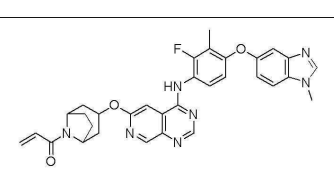
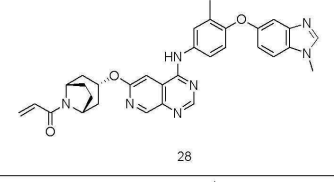
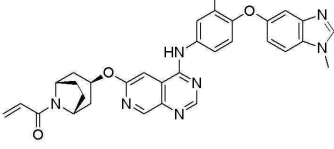
[0154]

<p>20</p>	 <p>20</p>	<p>1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-<i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 20</p>
<p>21</p>	 <p>21</p>	<p>1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-<i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 21</p>
<p>22</p>	 <p>22</p>	<p>1-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-<i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 22</p>
<p>22</p>	 <p>22</p>	<p>1-(엔도-3-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-<i>d</i>]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 22</p>
<p>22</p>	 <p>22</p>	<p>1-(엑소-3-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-<i>d</i>]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온</p>
<p>23</p>	 <p>23</p>	<p>1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-8,9-디히드로푸로[2,3-<i>h</i>]퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 23</p>

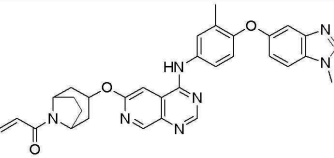
[0155]

		1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-8,9-디히드로푸로[2,3-h]퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
		1-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-8,9-디히드로푸로[2,3-h]퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
24	 24	1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 24
		1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
		1-(3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
25	 25	1-(엔도-3-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 25
		1-(엑소-3-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온

[0156]

		1-(3-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-d]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
26		1-(엑소-3-(4-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일)옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 26
27		1-(엑소-3-(4-(2-(플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 27
		1-(엔도-3-(4-(2-(플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
		1-(3-(4-(2-(플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
28		1-(엑소-3-(4-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 28
		1-(엔도-3-(4-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온

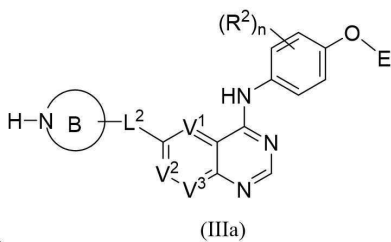
[0157]

		1-(3-(4-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온
--	---	--

[0158]

[0159]

본 개시의 다른 일 측면은 일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 관한 것이다:



[0160]

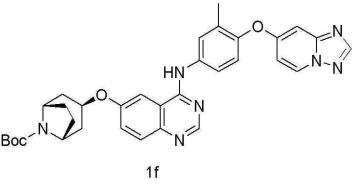
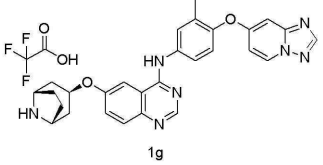
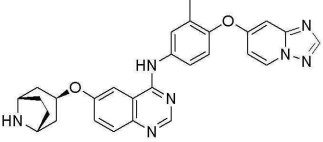
[0161]

여기서:

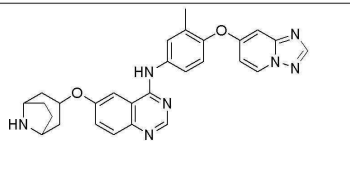
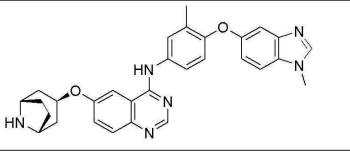
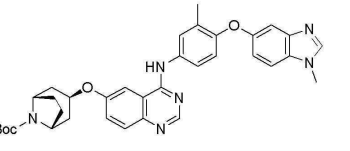
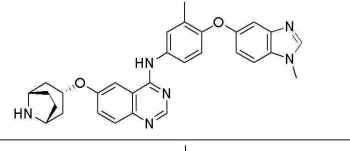
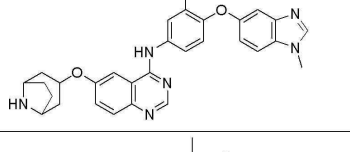
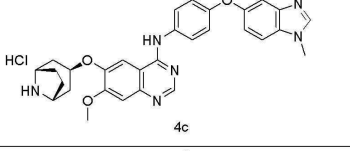
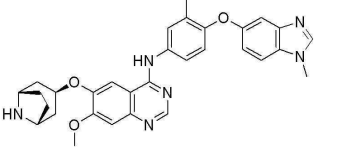
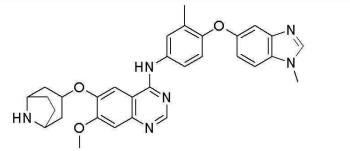
[0162] E, 코리 B, R², L², V¹, V², V³ 및 n은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0163] 본 개시의 일부 실시양태에서, 상기 일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염에 있어서, V¹, V² 및 V³은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 C(R^a) 또는 N이며; R^a는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

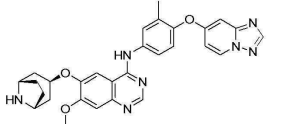
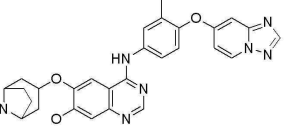
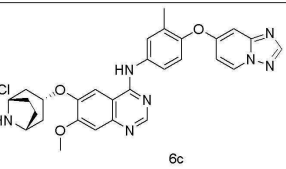
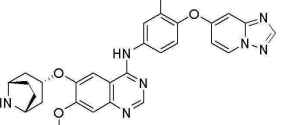
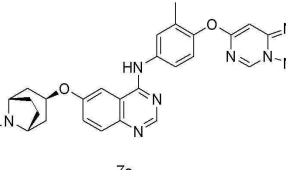
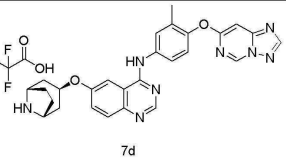
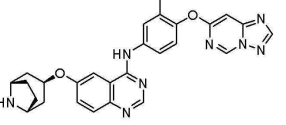
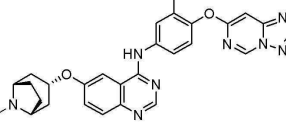
[0164] 표 B. 본 개시의 전형적인 중간체 화합물은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

화합물 번호	화합물 구조	명명
1f		tert-부틸 엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 1f
1g		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트 1g
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민

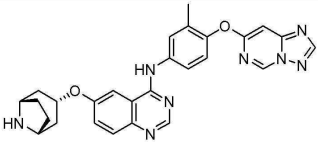
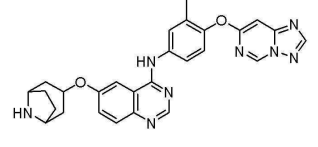
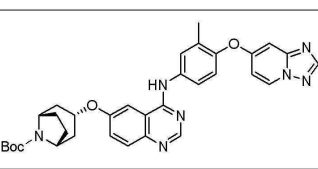
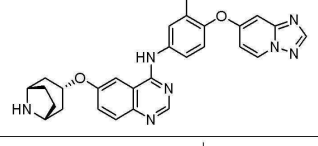
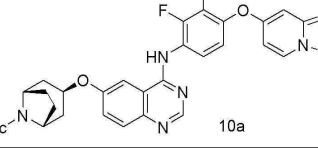
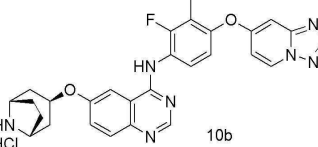
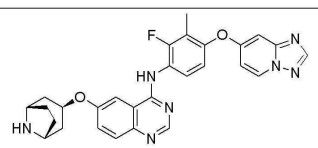
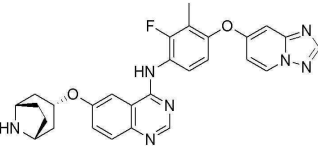
[0165]

		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민
		tert-부틸 엔도-3-((4-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민
4c		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-7-메톡시-N-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민 염산염 4c
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-7-메톡시-N-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-7-메톡시-N-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민


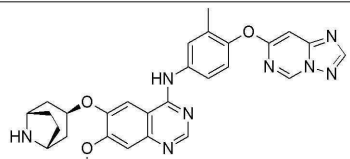
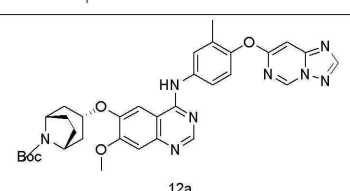
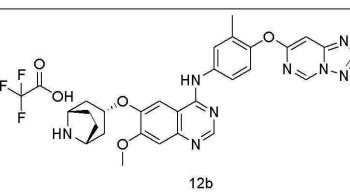
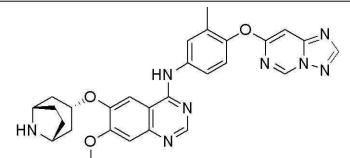
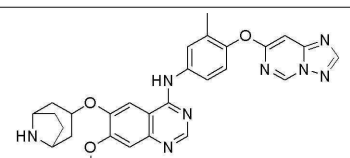
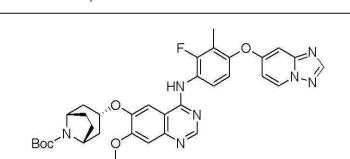
[0166]

		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민
6c		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 염산염 6c
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민
7c		tert-부틸 엔도-3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 7c
7d		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 7d
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민
		tert-부틸 엑소-3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트

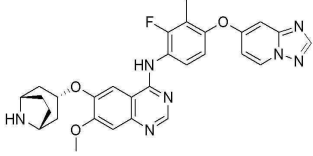
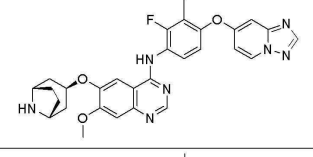
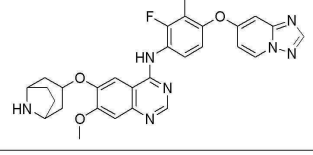
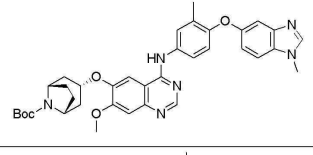
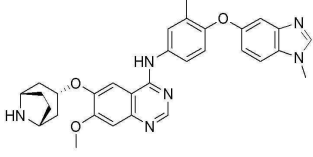
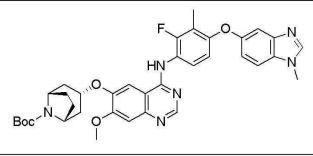
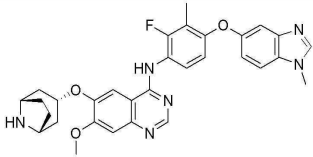
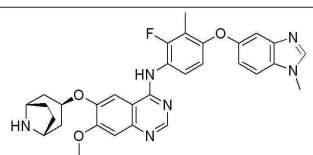
[0167]

		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-c]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-c]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민
		tert-부틸 엑소-3-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민
10a		tert-부틸 엔도-3-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 10a
10b		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민 염산염 10b
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민

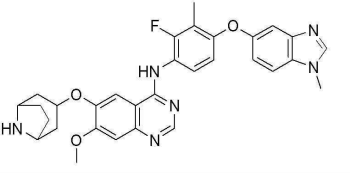
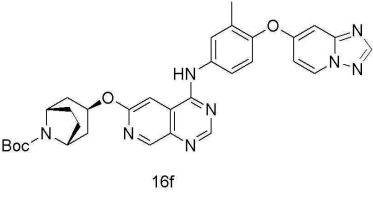
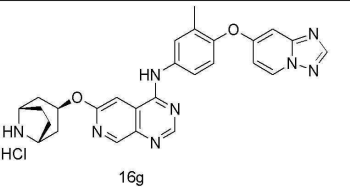
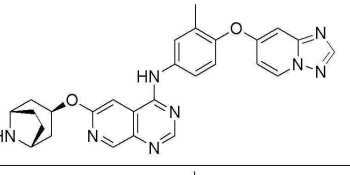
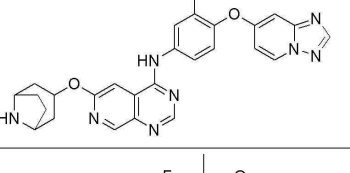
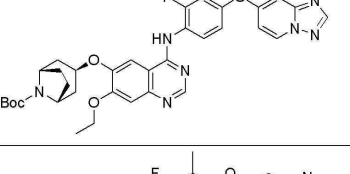
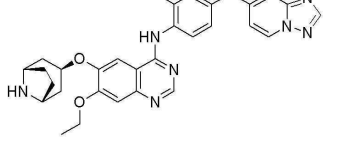
[0168]

		6-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민
		6-(엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민
12a		tert-부틸 엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 12a
12b		6-(엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 12b
		6-(엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민
		6-(8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민
		tert-부틸 엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>c</i>]피리미딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트

[0169]

	<p>6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민</p>
	<p>6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민</p>
	<p>6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민</p>
	<p>tert-부틸 엑소-3-((7-메톡시-4-((3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트</p>
	<p>6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-7-메톡시-N-(3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민</p>
	<p>tert-부틸 엑소-3-((4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트</p>
	<p>6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민</p>
	<p>6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민</p>

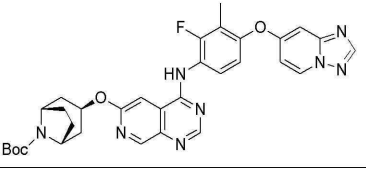
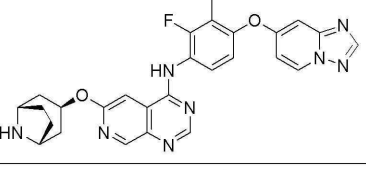
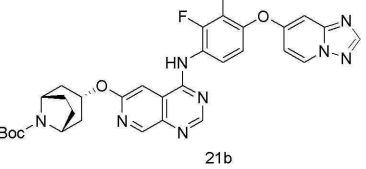
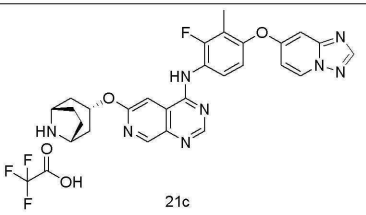
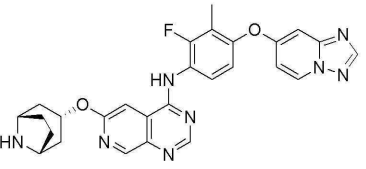
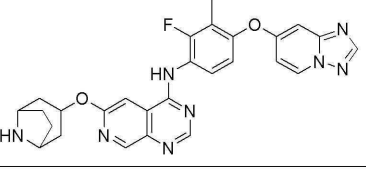
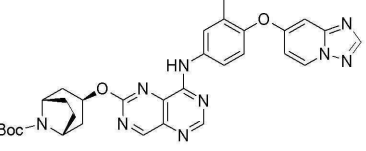
[0170]

		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민
16f		tert-부틸 엔도-3-(4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 16f
16g		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 염산염 16g
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		tert-부틸 엔도-3-(4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민

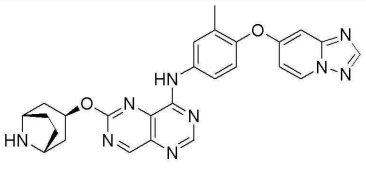
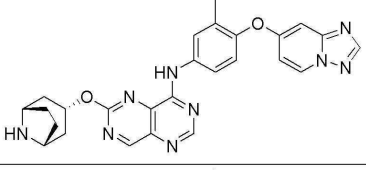
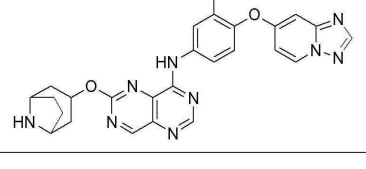
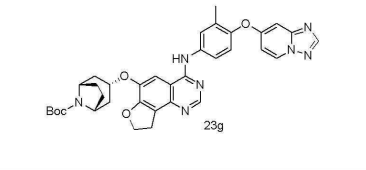
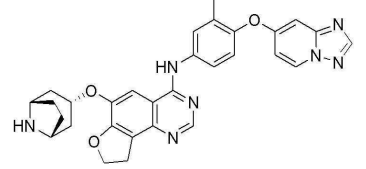
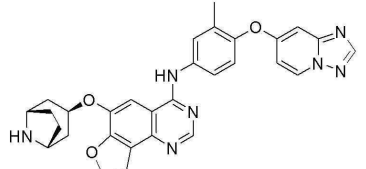
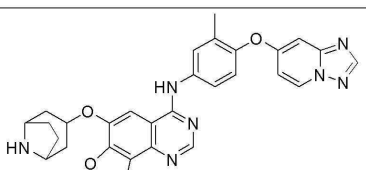
[0171]

		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-d]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)-7-에톡시퀴나졸린-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-d]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)-7-에톡시퀴나졸린-4-아민
		tert-부틸 엔도-3-((4-((2-플루오로-3-메틸-4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(2-플루오로-3-메틸-4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민
19b		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(2-플루오로-3-메틸-4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민 염산염 19b
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(2-플루오로-3-메틸-4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(2-플루오로-3-메틸-4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민

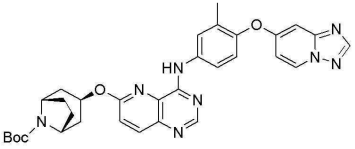
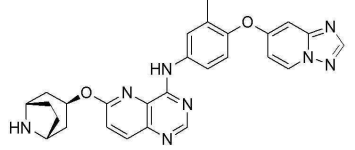
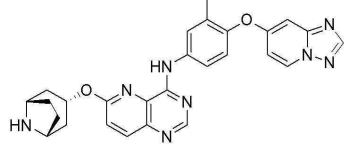
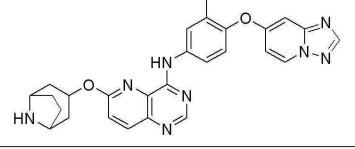
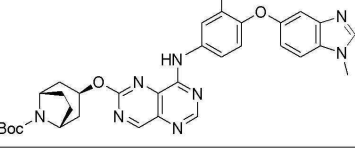
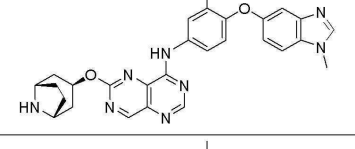
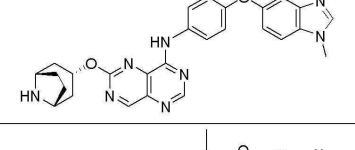
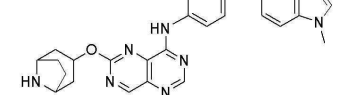
[0172]

		<i>tert</i> -부틸 엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
21b		<i>tert</i> -부틸 엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 21b
21c		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 21c
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
22b		<i>tert</i> -부틸 엔도-3-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 22b

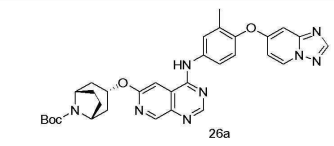
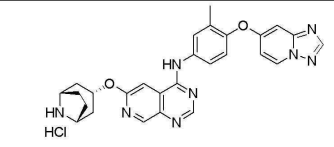
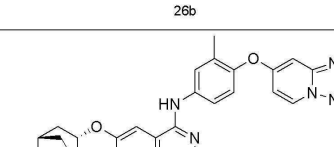
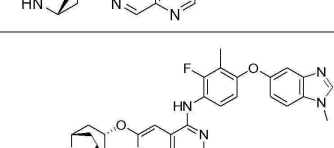
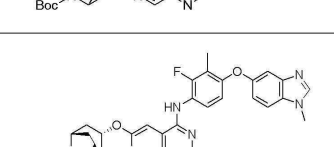
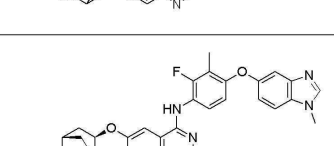
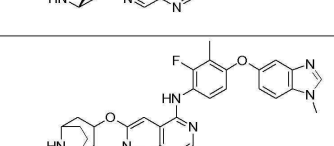
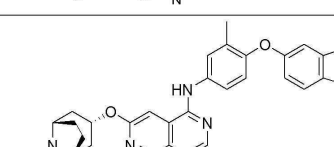
[0173]

		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리미도[5,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
23g		tert-부틸 3-((4-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-8,9-디히드로푸로[2,3- <i>h</i>]퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 23g
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-8,9-디히드로푸로[2,3- <i>h</i>]퀴나졸린-4-아민
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-8,9-디히드로푸로[2,3- <i>h</i>]퀴나졸린-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-8,9-디히드로푸로[2,3- <i>h</i>]퀴나졸린-4-아민

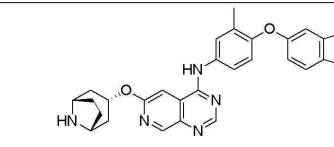
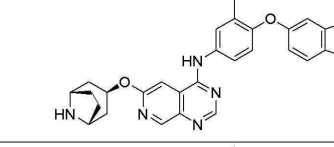
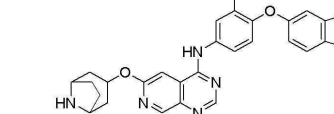
[0174]

		<p>tert-부틸 엔도-3-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-<i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트</p>
		<p>6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-<i>N</i>-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,2-<i>d</i>]피리미딘-4-아민</p>
		<p>6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-<i>N</i>-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,2-<i>d</i>]피리미딘-4-아민</p>
		<p>6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-<i>N</i>-(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5-<i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,2-<i>d</i>]피리미딘-4-아민</p>
		<p>tert-부틸 엔도-3-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-<i>d</i>]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트</p>
		<p>6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-<i>N</i>-(3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)벤조[5,4-<i>d</i>]피리미딘-4-아민</p>
		<p>6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-<i>N</i>-(3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)벤조[5,4-<i>d</i>]피리미딘-4-아민</p>
		<p>6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-<i>N</i>-(3-메틸-4-((1-메틸-1<i>H</i>-벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)벤조[5,4-<i>d</i>]피리미딘-4-아민</p>

[0175]

26a		tert-부틸 엑소-3-((4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 26a
26b		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민 염산염 26b
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(4-((1,2,4)트리아졸로[1,5- <i>a</i>]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		tert-부틸 엑소-3-((4-(2-(플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트
		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(2-(플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(2-(플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(2-(플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		tert-부틸 엑소-3-((4-(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트

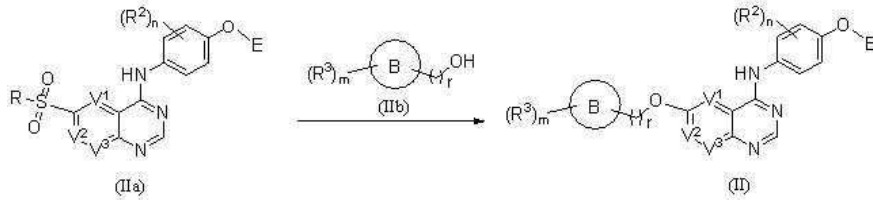
[0176]

		6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민
		6-((8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)- <i>N</i> -(3-메틸-4-((1-메틸-1 <i>H</i> -벤조[<i>d</i>]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리도[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-아민

[0177]

[0178]

본 개시의 다른 일 측면은 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 이는 이하 단계를 포함한다:



[0179]

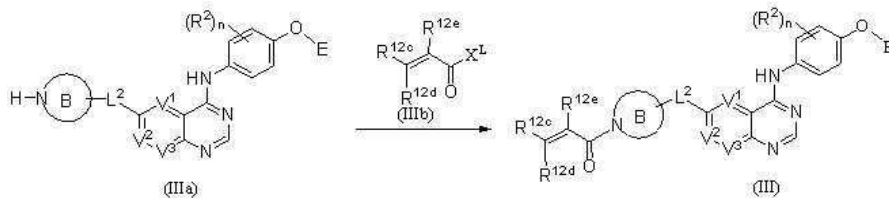
[0180] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 친핵성 치환 반응이 일어나, 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계;

[0181] 여기서:

[0182] R은 C₁₋₆ 알킬이고; 바람직하게는, R은 메틸이며;

[0183] E, 고리 B, R², R³, V¹, V², V³, r, m 및 n은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0184] 본 개시의 다른 일 측면은 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 이는 이하 단계를 포함한다:



[0185]

[0186] 일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IIIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 축합 반응이 일어나, 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻는 단계;

[0187] 여기서:

[0188] X^L은 할로젠이고; 바람직하게는, X^L은 염소이며;

[0189] E, 고리 B, R², L², V¹, V², V³, R^{12c}, R^{12d}, R^{12e} 및 n은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0190] 본 개시의 다른 일 측면은 본 개시의 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0191] 본 개시는 추가로 I형 수용체 티로신 키나제 억제제의 제조에 있어서, 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0192] 본 개시는 추가로 HER2 억제제의 제조에 있어서, 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0193] 본 개시는 추가로 HER2를 억제하기 위한 약물의 제조에 있어서, 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0194] 본 개시는 추가로 HER2에 의해 매개되는 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서, 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0195] 본 개시는 추가로 HER2에 대한 억제를 통해 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는 약물의 제조에 있어서, 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0196] 본 개시는 추가로 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서, 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식

(III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 용도에 관한 것이며; 상기 암은 바람직하게는 뇌암, 유방암, 난소암, 폐암, 항문암, 흑색종, 신경모세포종, 결장직장암, 자궁경부암, 나팔관암, 자궁내막암, 전립선암, 위암, 두경부암, 비인두암, 구강암, 담관암, 식도암, 간암, 피부암, 중피종, 방광암, 신장세포암, 신우암, 요관암, 소장암, 췌장암, 갑상선암, 부갑상선암, 질암, 외음부암, 백혈병, 부신암, 요도암, 음경암, 고환암, 골암, 골육종, 골수종, 연조직 육종, 뇌하수체 선종, 뇌간 신경교종, 척추종양 및 림프종으로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, 상기 암은 유방암, 위암, 폐암, 결장직장암, 췌장암, 전립선암, 방광암 및 난소암으로부터 선택되며; 더욱 바람직하게는, 상기 폐암은 비소세포 폐암이다.

[0197] 본 개시는 또한 치료 유효량의 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, HER2를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0198] 본 개시는 또한 치료 유효량의 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, HER2를 억제함으로써 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0199] 본 개시는 또한 치료 유효량의 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, HER2에 의해 매개되는 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0200] 본 개시는 추가로 치료 유효량의 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이며; 상기 암은 바람직하게는 뇌암, 유방암, 난소암, 폐암, 항문암, 흑색종, 신경모세포종, 결장직장암, 자궁경부암, 나팔관암, 자궁내막암, 전립선암, 위암, 두경부암, 비인두암, 구강암, 담관암, 식도암, 간암, 피부암, 중피종, 방광암, 신장세포암, 신우암, 요관암, 소장암, 췌장암, 갑상선암, 부갑상선암, 질암, 외음부암, 백혈병, 부신암, 요도암, 음경암, 고환암, 골암, 골육종, 골수종, 연조직 육종, 뇌하수체 선종, 뇌간 신경교종, 척추종양 및 림프종으로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, 상기 암은 유방암, 위암, 폐암, 결장직장암, 췌장암, 전립선암, 방광암 및 난소암으로부터 선택되며; 더욱 바람직하게는, 상기 폐암은 비소세포폐암이다.

[0201] 본 개시는 추가로 약물로 사용되는 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0202] 본 개시는 추가로 HER2 억제제로 사용되는 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0203] 본 개시는 추가로 HER2를 억제하기 위한 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0204] 본 개시는 추가로 HER2를 억제함으로써 질환 또는 병증을 치료 및/또는 예방하는, 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물, 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0205] 본 개시는 추가로 HER2에 의해 매개되는 질환 또는 병증을 치료 및 예방하기 위한, 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0206] 본 개시는 추가로 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 일반식 (I), 일반식 (II), 일반식 (III) 및 표 A에 나타난 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이며; 상기 암은 바람직하게는 뇌암, 유방암, 난소암, 폐암, 항문암, 흑색종, 신경모세포종, 결장직장암, 자궁경부암, 나팔관암, 자궁내막암, 전립선암, 위암, 두경부암, 비인두암, 구강암, 담관암, 식도암, 간암, 피부암, 중피종, 방광암, 신장세포암, 신우암, 요관암, 소장암, 췌장암, 갑상선암, 부갑상선암, 질암, 외음부암, 백혈병, 부신암, 요도암, 음경암, 고환암, 골암, 골육종, 골수종, 연조직 육종, 뇌하수체 선종, 뇌간 신경교종, 척추종양 및 림프종으로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, 상기 암은 유방암, 위암, 폐암, 결장직장암, 췌장암, 전립선암, 방광암 및 난소암으로부터 선택되며; 더욱 바람직하게는, 상기 폐암은 비소세포폐암이다.

- [0207] 본 개시에 기재된 질환 또는 병증은 HER2를 억제제를 통해함으로써 치료 및/또는 예방하는 질환 또는 병증이다.
- [0208] 본 개시의 일부 양태에서, 상기 질환 또는 병증은 암이며; 상기 암은 바람직하게는 뇌암, 유방암, 난소암, 폐암, 항문암, 흑색종, 신경모세포종, 결장직장암, 자궁경부암, 나팔관암, 자궁내막암, 전립선암, 위암, 두경부암, 비인두암, 구강암, 담관암, 식도암, 간암, 피부암, 중피종, 방광암, 신장세포암, 신우암, 요관암, 소장암, 췌장암, 갑상선암, 부갑상선암, 질암, 외음부암, 백혈병, 부신암, 요도암, 음경암, 고환암, 골암, 골육종, 골수종, 연조직 육종, 뇌하수체 선종, 뇌간 신경교종, 척추종양 및 림프종으로부터 선택되고; 보다 바람직하게는, 상기 암은 유방암, 위암, 폐암, 결장직장암, 췌장암, 전립선암, 방광암 및 난소암으로부터 선택되며; 더욱 바람직하게는, 상기 폐암은 비소세포폐암이다.
- [0209] 본 개시의 일부 양태에서, 상기 HER2는 돌연변이형 HER2, 바람직하게는 엑손 20 돌연변이 HER2이다. 여기서 엑손 20 돌연변이는 바람직하게는 4개의 아미노산 YVMA(p.A775_G776insYVMA)의 삽입 돌연변이인 것이다.
- [0210] 일반적인 지침으로서, 본 개시의 활성 화합물은 바람직하게는, 단위 용량이거나 환자가 단일 용량으로 자가 투약할 수 있는 방식이다. 본 개시의 화합물 또는 조성물에 대한 단위 용량의 표현 방식은 정제, 캡슐, 카세제, 병에 든 물약, 분말, 과립, 로젠지, 좌약, 재구성 분말 또는 액체 제제일 수 있다. 적합한 단위 용량은 0.1~1000mg일 수 있다.
- [0211] 본 개시의 약학적 조성물은 활성 화합물 이외에, 하나 이상의 보조제를 함유할 수 있으며, 상기 보조제는 충전제(희석제), 결합제, 습윤제, 붕해제 또는 부형제 등으로부터 선택된다. 투약 방법에 따라, 조성물은 0.1 내지 99중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있다.
- [0212] 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물은 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산 가능한 분말 또는 과립, 유제, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭서와 같은 경구 투여에 적합한 형태일 수 있다. 경구용 조성물은 약학적 조성물을 제조하기 위해 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이와 같은 조성물은 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 함유하여 보기 좋고 입에 알맞는 약학 제제를 제공할 수 있다. 정제는 활성 성분과 이와 혼합하여 정제의 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 사용 가능한 부형제를 함유한다. 이러한 부형제는 비활성 부형제, 과립화제, 붕해제, 결합제 및 활택제일 수 있다. 이러한 정제는 코팅되지 않거나 약물의 맛을 감추거나 위장도에서 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 방출을 제공하기 위해 알려진 기술로 코팅될 수도 있다.
- [0213] 경구 제제는 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제와 혼합되거나 활성 성분이 수용성 담체 또는 오일 용매와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다.
- [0214] 수성 현탁액은 활성 물질과 이와 혼합하여 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제를 함유한다. 이와 같은 부형제는 현탁제, 분산제 또는 습윤제이다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및 하나 이상의 감미제를 함유할 수 있다.
- [0215] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일 또는 미네랄 오일에 현탁시킴으로써 배합될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제를 함유할 수 있다. 상술한 감미제 및 향미제를 첨가하여 입에 알맞는 제제를 제공할 수 있다. 이러한 조성물은 향산화제를 첨가하여 보존될 수 있다.
- [0216] 본 개시의 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀션의 형태일 수 있다. 오일상은 식물성 오일, 미네랄 오일 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연적으로 생성하는 인지질일 수 있으며, 에멀션은 또한 감미제, 향미제, 방부제 및 향산화제를 함유할 수 있다. 이와 같은 제제는 완화제, 방부제, 착색제 및 향산화제를 함유할 수도 있다.
- [0217] 본 개시의 약학적 조성물은 무균 주사 수용액 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 용매 또는 용제에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 무균 주사 제제는 활성 성분이 유상에 용해되는 무균 주사 수중유 마이크로에멀션일 수 있으며, 대량의 국소적 주사를 통해, 주사액 또는 마이크로에멀션을 환자의 혈류 안으로 주입할 수 있다. 또는, 용액과 마이크로에멀션은 본 개시의 화합물의 일정한 순환 농도를 유지하는 방식으로 투여되는 것이 바람직하다. 이러한 일정한 농도를 유지하기 위해, 연속적인 정맥내 약물 전달 장치를 사용할 수 있다. 이러한 장치의 예시로는 DeItec CADD-PLUS. TM. 5400형 정맥 주사 펌프가 있다.
- [0218] 본 개시의 약학적 조성물은 근육내 및 피하 투약하기 위한 무균 주사액 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 종래기술에 따라, 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제로 해당 현탁액을 배합할 수 있다. 무균 주사 제제는 또한 비경구적으로 허용 가능한 무독성 희석제 또는 용매에서 제조된 무균 주사 용액 또는 현탁액일 수 있다. 또한,

무균 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 간편하게 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해서는 모든 배합된 고정유를 사용할 수 있다. 또한, 지방산으로도 주사제를 제조할 수 있다.

[0219] 본 개시의 화합물은 직장 투약을 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 일반 온도에서는 고체이지만 직장 내에서는 액체이므로 직장 내에서 용해되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0220] 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 약물의 투약량은 다양한 요인에 의존하며, 하기 요인: 사용되는 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 환자의 체중, 환자의 건강 상태, 환자의 행동, 환자의 식이, 투약 시간, 투약 방식, 배설물, 약물의 조합, 질환의 중증도 등을 포함하나 이에 한정되지 않는으며; 또한, 치료 방식, 화합물의 일 용량 또는 약학적으로 사용 가능한 염의 유형과 같은 최적의 치료 방식이 전통적인 치료 방안에 따라 검증될 수 있다.

[0221] 용어 설명

[0222] 달리 설명하지는 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다.

[0223] 용어 "알킬"은 1 내지 20개(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 탄소 원자(즉, C₁₋₂₀ 알킬)를 갖는 포화 직쇄 또는 분지쇄가 있는 지방족 탄화수소를 가리킨다. 상기 알킬은 바람직하게는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 알킬(즉, C₁₋₁₂ 알킬)이며, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬(즉, C₁₋₆ 알킬)이다. 비제한적인 예시로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, n-헵틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,2-디메틸펜틸, 3,3-디메틸펜틸, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, n-옥틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, n-노닐, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, n-데실, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실 및 이들의 다양한 분지쇄 이성질체 등이 포함된다. 알킬은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로젠, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0224] 용어 "알케닐"은 분자 내에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 알킬을 가리키며, 여기서 알킬의 정의는 위에 기재된 바와 같으며, 이는 2 내지 12개(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개)의 탄소 원자(즉, C₂₋₁₂ 알케닐)를 갖는다. 상기 알케닐은 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐(즉, C₂₋₆ 알케닐)이다. 비제한적인 예시로는 비닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐 등이 포함된다. 알케닐은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0225] 용어 "알키닐"은 분자 내에 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 알킬을 가리키며, 여기서 알킬의 정의는 위에 기재된 바와 같으며, 이는 2 내지 12개(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개)의 탄소 원자(즉, C₂₋₁₂ 알키닐)를 갖는다. 상기 알키닐은 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐(즉, C₂₋₆ 알키닐)이다. 비제한적인 예시로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이 포함된다. 알키닐은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0226] 용어 "알콕시"는 -O-(알킬)을 가리키며, 여기서 알킬에 대한 정의는 위에 기재된 바와 같다. 비제한적인 예시로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 및 부톡시 등이 포함된다. 알콕시는 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로

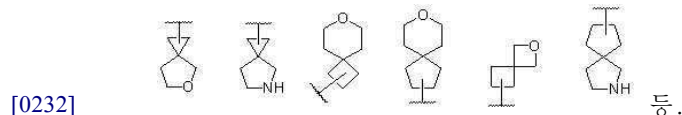
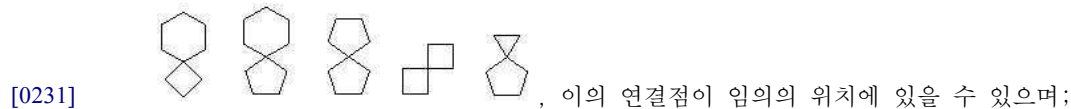
겐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0227] 용어 "시클로알킬"은 3 내지 20개(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 3 내지 20원 시클로알킬)를 갖는 포화 또는 부분적으로 불포화된 탄소로만 이루어진 모노시클릭 고리(즉, 모노시클릭 시클로알킬) 또는 폴리시클릭 시스템(즉, 폴리시클릭 시클로알킬)을 가리킨다. 상기 시클로알킬은 바람직하게는 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬(즉, 3 내지 12원 시클로알킬)이고, 더욱 바람직하게는 3 내지 8개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬(즉, 3 내지 8원 시클로알킬)이며, 보다 바람직하게는 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬(즉, 3 내지 6원 시클로알킬)이고, 가장 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬(즉, 5 또는 6원 시클로알킬)이다.

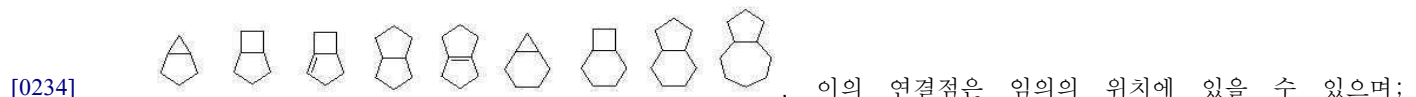
[0228] 상기 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적인 예시로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로헵타트리에닐 및 시클로옥틸 등을 포함한다.

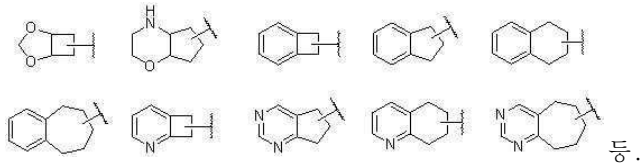
[0229] 상기 폴리시클릭 시클로알킬은 스피로 시클로알킬, 축합 시클로알킬 및 브릿지된 시클로알킬을 포함한다.

[0230] 용어 "스피로 시클로알킬"은 고리 사이에 하나의 탄소 원자(스피로 원자라고 칭함)를 공유하는 폴리시클릭 시스템을 가리키고, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있거나, 또는 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폰사이드 또는 설폰을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유할 수 있으며, 조건은 적어도 하나의 탄소로만 이루어진 고리를 함유하고 연결점이 해당 탄소로만 이루어진 고리에 있고, 이는 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 스피로 시클로알킬)를 갖는다. 상기 스피로 시클로알킬은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 스피로 시클로알킬(즉, 6 내지 14원 스피로 시클로알킬)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 스피로 시클로알킬(즉, 7 내지 10원 스피로 시클로알킬)이다. 상기 스피로 시클로알킬은 모노스피로 시클로알킬 및 폴리스피로 시클로알킬(예컨대, 비스스피로 시클로알킬 등)을 포함하며, 바람직하게는 모노스피로 시클로알킬 또는 비스스피로 시클로알킬, 보다 바람직하게는 3원/4원, 3원/5원, 3원/6원, 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/3원, 5원/4원, 5원/5원, 5원/6원, 5원/7원, 6원/3원, 6원/4원, 6원/5원, 6원/6원, 6원/7원, 7원/5원 또는 7원/6원 모노스피로 시클로알킬이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:



[0233] 용어 "축합 시클로알킬"은 고리 사이에 서로 인접한 두 개의 탄소 원자를 공유하는 폴리시클릭 시스템을 가리키며, 이는 모노시클릭 시클로알킬이 하나 이상의 모노시클릭 시클로알킬과 축합되거나, 또는 모노시클릭 시클로알킬이 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 중 하나 이상과 축합되며, 여기서, 연결점은 모노시클릭 시클로알킬에 있고, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있으며, 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 축합 시클로알킬)를 갖는다. 상기 축합 시클로알킬은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 축합 시클로알킬(즉, 6 내지 14원 축합 시클로알킬)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 축합 시클로알킬(즉, 7 내지 10원 축합 시클로알킬)이다. 상기 축합 시클로알킬은 비시클릭 축합 시클로알킬 및 폴리시클릭 축합 시클로알킬(예컨대, 트리시클릭 축합 시클로알킬, 테트라시클릭 축합 시클로알킬 등)을 포함하며, 바람직하게는 비시클릭 축합 시클로알킬 또는 트리시클릭 축합 시클로알킬, 보다 바람직하게는 3원/4원, 3원/5원, 3원/6원, 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/3원, 5원/4원, 5원/5원, 5원/6원, 5원/7원, 6원/3원, 6원/4원, 6원/5원, 6원/6원, 6원/7원, 7원/5원 또는 7원/6원 비시클릭 축합 시클로알킬이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:





[0235] 용어 "브릿지된 시클로알킬"은 고리 사이에 직접 연결되지 않은 두 개의 탄소 원자를 공유하는 탄소로만 이루어진 폴리시클릭 시스템을 가리키며, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있고, 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 탄소 원자(즉, 5 내지 20원 브릿지된 시클로알킬)를 갖는다. 상기 브릿지된 시클로알킬은 바람직하게는 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 브릿지된 시클로알킬(즉, 6 내지 14원 브릿지된 시클로알킬)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 브릿지된 시클로알킬(즉, 7 내지 10원 브릿지된 시클로알킬)이다. 상기 브릿지된 시클로알킬은 비시클릭 브릿지된 시클로알킬 및 폴리시클릭 브릿지된 시클로알킬(예컨대, 트리시클릭 브릿지된 시클로알킬, 테트라시클릭 브릿지된 시클로알킬 등)을 포함하며, 바람직하게는 비시클릭 브릿지된 시클로알킬 또는 트리시클릭 브릿지된 시클로알킬이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:



[0236] , 이의 연결점은 임의의 위치에 있을 수 있다.

[0237] 시클로알킬은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

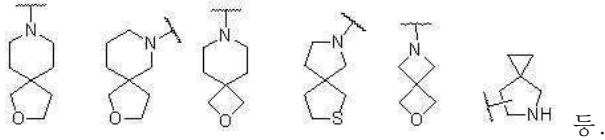
[0238] 용어 "헤테로시클릴"은 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노시클릭 헤테로시클(즉, 모노시클릭 헤테로시클릴) 또는 폴리시클릭 헤테로시클릭 시스템(즉, 폴리시클릭 헤테로시클릴)을 가리키며, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폭시드 또는 설피온을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 3 내지 20개(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 3 내지 20원 헤테로시클릴)를 갖는다. 상기 헤테로시클릴은 바람직하게는, 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 3 내지 12원 헤테로시클릴)이고, 예를 들어 적어도 하나의 질소 원자를 함유하는 4 내지 12원 헤테로시클릴이며; 더욱 바람직하게는 3 내지 8개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 3 내지 8원 헤테로시클릴)이며; 보다 바람직하게는 3 내지 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 3 내지 6원 헤테로시클릴)이며; 가장 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 헤테로시클릴(즉, 5 또는 6원 헤테로시클릴)이다.

[0239] 상기 모노시클릭 헤테로시클릴의 비제한적인 예시로는 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 1,2,3,6-테트라히드로피리딘, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 호모피페라지닐 등을 포함한다.

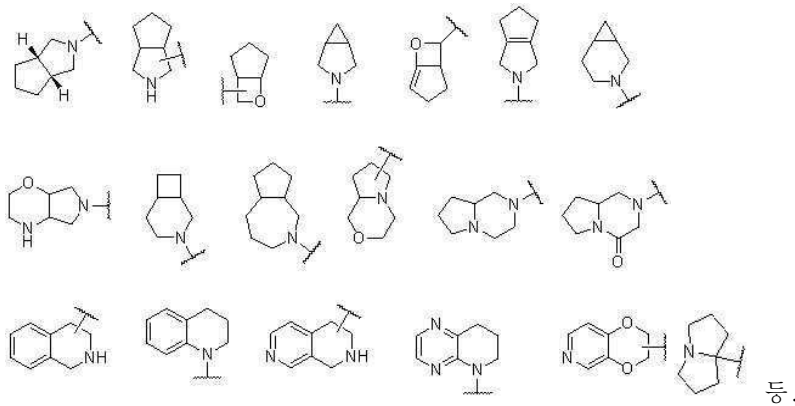
[0240] 상기 폴리시클릭 헤테로시클릴은 스피로 헤테로시클릴, 축합 헤테로시클릴 및 브릿지된 헤테로시클릴을 포함한다.

[0241] 용어 "스피로 헤테로시클릴"은 고리 사이에 하나의 원자(스피로 원자라고 칭함)를 공유하는 폴리시클릭 헤테로시클릭 시스템을 가리키며, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있으며, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폭시드 또는 설피온을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 조건은 적어도 하나의 모노시클릭 헤테로시클릴을 함유하고 연결점이 해당 모노시클릭 헤테로시클릴에 있고, 이는 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 스피로 헤테로시클릴)를 갖는다. 상기 스피로 헤테로시클릴은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 스피로 헤테로시클릴(즉, 6 내지 14원 스피로 헤테로시클릴)이며, 보다 바람직하게는 7 내지 11개의 고리 원자를 갖는 스피로 헤테로시클릴(즉, 7 내지 11원 스피로 헤테로시클릴)이다. 상기 스피로 헤테로시클릴은 모노스피로 헤테로시클릴 및 폴리스피로 헤테로시클릴(예컨대, 비스피로 헤테로시클릴 등)을 포함하며, 바람직하게는 모노스피로 헤테로시클릴 또는 비스피로 헤테로시클릴, 보다 바람직하게는 3원/4원, 3원/5원, 3원/6원, 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/3원, 5원/4원, 5원/5원, 5원/6원, 5원/7원, 6원/3원, 6원/4원, 6원/5원, 6원/6원, 6원/7원, 7원/5원 또는 7원/6

원 모노스피로 헤테로시클릴이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

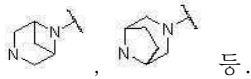


[0243] 용어 "축합 헤테로시클릴"은 고리 사이에 서로 인접한 두 개의 원자를 공유하는 폴리시클릭 헤테로시클릭 시스템을 가리키며, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있으며, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폰사이드 또는 설폰을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 이는 모노시클릭 헤테로시클릴이 하나 이상의 모노시클릭 헤테로시클릴과 축합되거나, 또는 모노시클릭 헤테로시클릴이 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 중 하나 이상과 축합되며, 여기서 연결점은 모노시클릭 헤테로시클릴에 있고, 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 축합 헤테로시클릴)를 갖는다. 상기 축합 헤테로시클릴은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 축합 헤테로시클릴(즉, 6 내지 14원 축합 헤테로시클릴)이고, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 축합 헤테로시클릴(즉, 7 내지 10원 축합 헤테로시클릴)이며, 더욱 바람직하게는 8개의 고리 원자를 갖는 축합 헤테로시클릴(즉, 8원 축합 헤테로시클릴)이다. 상기 축합 헤테로시클릴은 비시클릭 및 폴리시클릭 축합 헤테로시클릴(예컨대, 트리시클릭 축합 헤테로시클릴, 테트라시클릭 축합 헤테로시클릴 등)을 포함하며, 바람직하게는 비시클릭 축합 헤테로시클릴 또는 트리시클릭 축합 헤테로시클릴이며, 보다 바람직하게는 3원/4원, 3원/5원, 3원/6원, 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/3원, 5원/4원, 5원/5원, 5원/6원, 5원/7원, 6원/3원, 6원/4원, 6원/5원, 6원/6원, 6원/7원, 7원/5원 또는 7원/6원 비시클릭 축합 헤테로시클릴이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:



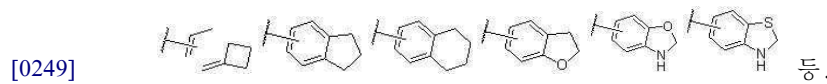
[0245] 용어 "브릿지된 헤테로시클릴"은 고리 사이에 직접 연결되지 않은 두 개의 원자를 공유하는 폴리시클릭 헤테로시클릭 시스템을 가리키며, 이의 고리에는 하나 이상의 이중 결합이 함유될 수 있고, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 산화되어, 즉 설폰사이드 또는 설폰을 형성할 수 있으나 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 이는 5 내지 20개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개)의 고리 원자(즉, 5 내지 20원 브릿지된 헤테로시클릴)를 갖는다. 상기 브릿지된 헤테로시클릴은 바람직하게는 6 내지 14개의 고리 원자를 갖는 브릿지된 헤테로시클릴(즉, 6 내지 14원 브릿지된 헤테로시클릴)이고, 보다 바람직하게는 7 내지 10개의 고리 원자를 갖는 브릿지된 헤테로시클릴(즉, 7 내지 10원 브릿지된 헤테로시클릴)이며, 더욱 바람직하게는 7 내지 8개의 고리 원자를 갖는 브릿지된 헤테로시클릴(즉, 7 내지 8원 브릿지된 헤테로시클릴)이다. 이루어진 고리의 수에 따라, 비시클릭 브릿지된 헤테로시클릴 및 폴리시클릭 브릿지된 헤테로시클릴(예컨대, 트리시클릭 브릿지된 헤테로시클릴, 테트라시클릭 브릿지된 헤테로시클릴 등)로 구분될 수 있으며, 바람직하게는 비시클릭 브릿지된 헤테로시클릴 또는 트리시클릭 브릿지된 헤테로시클릴이다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:





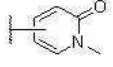
[0247] 헤테로시클릴은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있으며, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0248] 용어 "아릴"은 공액된 π 전자 시스템을 갖는 탄소로만 이루어진 모노시클릭 방향족 고리(즉, 모노시클릭 아릴) 또는 폴리시클릭 방향족 고리 시스템(즉, 폴리시클릭 아릴)을 가리키며, 이는 6 내지 14개(예를 들어, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개)의 고리 원자(즉, 6 내지 14원 아릴)를 갖는다. 상기 아릴은 바람직하게는 6 내지 10개의 고리 원자를 갖는 아릴(즉, 6 내지 10원 아릴)이다. 상기 모노시클릭 아릴은 예를 들어 페닐이다. 상기 폴리시클릭 아릴의 비제한적인 예시로는 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등을 포함한다. 상기 폴리시클릭 아릴은 또한 페닐이 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 중 하나 이상과 축합되거나, 또는 나프틸이 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 중 하나 이상과 축합되는 것을 포함하며, 여기서 연결점은 페닐 또는 나프틸에 있으며, 이러한 경우, 고리 원자의 수는 여전히 폴리시클릭 방향족 고리 시스템의 고리 원자 수를 나타내며, 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:

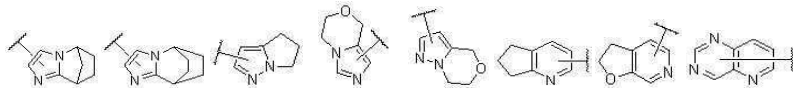


[0250] 아릴은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있고, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 옥소, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다. 용어 "헤테로아릴"은 공액된 π 전자 시스템을 갖는 모노시클릭 헤테로아릴 고리(즉, 모노시클릭 헤테로아릴) 또는 폴리시클릭 헤테로아릴 고리 시스템(즉, 폴리시클릭 헤테로아릴)을 가리키며, 이의 고리에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자(상기 질소는 선택적으로 산화되어, 즉 질소 산화물을 형성할 수 있고; 상기 황은 선택적으로 옥소로 치환되어, 즉 설폭사이드 또는 설폰을 형성할 수 있지만 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-는 포함되지 않음)를 함유하며, 이는 5 내지 14개(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개)의 고리 원자(즉, 5 내지 14원 헤테로아릴)를 갖는다. 상기 헤테로아릴은 바람직하게는 5 내지 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로아릴(즉, 5 내지 10원 헤테로아릴)이며, 보다 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 모노시클릭 헤테로아릴(즉, 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴) 또는 9 내지 10개의 고리 원자를 갖는 비시클릭 헤테로아릴(즉, 9 내지 10원 비시클릭 헤테로아릴)이며, 가장 바람직하게는 고리 내에는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 고리 내에 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 9 내지 10원 비시클릭 헤테로아릴이다.

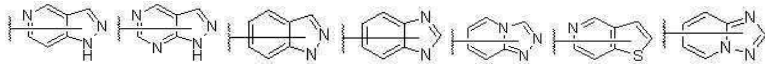
[0251] 상기 모노시클릭 헤테로아릴의 비제한적인 예시로는 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸라자닐, 피롤릴, N-알킬

피롤릴, 피리딜, 피리미디닐, 피리도닐, N-알킬피리돈(예컨대, ) 등), 피라지닐, 피리다지닐 등을 포함한다.

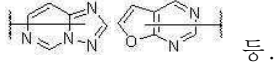
[0252] 상기 폴리시클릭 헤테로아릴의 비제한적인 예시로는 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴나졸리닐, 벤조티아졸릴, 카르바졸릴 등을 포함한다. 상기 폴리시클릭 헤테로아릴은 또한 모노시클릭 헤테로아릴이 하나 이상의 아릴과 축합되는 것을 포함하며, 여기서 연결점은 방향족 고리에 있고, 이러한 경우, 고리 원자의 수는 여전히 폴리시클릭 헤테로아릴 고리 시스템의 고리 원자 수를 나타낸다. 상기 폴리시클릭 헤테로아릴은 또한 모노시클릭 헤테로아릴이 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 중 하나 이상과 축합되는 것을 포함하며, 여기서 연결점은 모노시클릭 헤테로아릴 고리에 있고, 이러한 경우, 고리 원자의 수는 여전히 폴리시클릭 헤테로아릴 고리 시스템의 고리 원자 수를 나타낸다. 비제한적인 예시로는 다음을 포함한다:



[0253]



[0254]



[0255]

[0256] 헤테로아릴은 치환된 것이거나 비치환된 것일 수 있는 것으로, 치환된 경우, 이는 임의의 사용 가능한 연결점에서 치환될 수 있고, 치환기는 바람직하게는 D 원자, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 시클로알킬옥시, 헤테로시클릴옥시, 히드록시, 히드록시알킬, 시아노, 아미노, 니트로, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0257] 용어 "아미노 보호기"는 분자의 다른 부분이 반응할 때 아미노를 변하지 않게 유지하기 위해 아미노에 도입된 쉽게 제거할 수 있는 그룹을 가리킨다. 비제한적인 예시로는 (트리메틸실릴)에톡시메틸, 테트라히드로피라닐, tert-부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 와트 메톡시카르보닐(Fmoc), 알릴 옥시카르보닐(Alloc), 트리메틸실릴에톡시카르보닐(Teoc), 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프탈릴(Ph), p-톨루엔설포닐(Tos), 트리플루오로아세틸(Tfa), 트리틸(Trt), 2,4-디메톡시벤질(DMB), 아세틸, 벤질, 알릴, p-메톡시벤질 등이 포함된다.

[0258] 용어 "히드록시 보호기"는 히드록시가 화합물의 다른 작용기에 반응하는 것을 차단하거나 보호하기 위해 히드록시에 도입된 쉽게 제거할 수 있는 그룹을 가리킨다. 비제한적인 예시로는 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TE), 트리이소프로필실릴(TIPS), tert-부틸디메틸실릴(TBS), tert-부틸디페닐실릴(TBDPS), 메틸, tert-부틸, 알릴, 벤질, 메톡시메틸(MOM), 에톡시에틸, 2-테트라히드로피라닐(THP), 포르밀, 아세틸, 벤조일, p-니트로벤조일 등이 포함된다.

[0259] 용어 "시클로알킬옥시"는 시클로알킬-O-를 가리키며, 여기서 시클로알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0260] 용어 "헤테로시클릴옥시"는 헤테로시클릴-O-를 가리키며, 여기서 헤테로시클릴은 위에 정의된 바와 같다.

[0261] 용어 "아릴옥시"는 아릴-O-를 가리키며, 여기서 아릴은 위에 정의된 바와 같다.

[0262] 용어 "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-O-를 가리키며, 여기서 헤테로아릴은 위에 정의된 바와 같다.

[0263] 용어 "알킬티오"는 알킬-S-를 가리키며, 여기서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0264] 용어 "할로알킬"은 알킬이 하나 이상의 할로젠에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0265] 용어 "아미노알킬"은 알킬이 하나 이상의 아미노에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0266] 용어 "할로알콕시"는 알콕시가 하나 이상의 할로젠에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알콕시는 위에 정의된 바와 같다.

[0267] 용어 "히드록시알킬"은 알킬이 하나 이상의 히드록시에 의해 치환됨을 가리키며, 여기서 알킬은 위에 정의된 바와 같다.

[0268] 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 가리킨다.

[0269] 용어 "히드록시"는 -OH를 가리킨다.

[0270] 용어 "메르캡토"는 -SH를 가리킨다.

[0271] 용어 "아미노"는 -NH₂를 가리킨다.

[0272] 용어 "시아노"는 -CN을 가리킨다.







[0273] 용어 "니트로"는 -NO₂를 가리킨다.

[0274] 용어 "옥소" 또는 "옥소기"는 "=O"를 가리킨다.

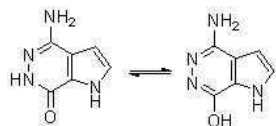
[0275] 용어 "카르보닐"은 C=O를 가리킨다.

[0276] 용어 "카르복실"은 -C(O)OH를 가리킨다.

[0277] 본 개시의 화합물은 특정한 입체 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 용어 "입체 이성질체"는 구조가 동일하지만 공간에서 원자의 배열이 상이한 이성질체를 가리킨다. 이는 시스 및 트랜스(또는 *Z* 및 *E*) 이성질체, (-)- 및 (+)-이성질체, (*R*)- 및 (*S*)- 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, (*D*)- 및 (*L*)- 이성질체, 호변 이성질체, 회전장애 이성질체, 형태입체 이성질체 및 이들의 혼합물(예컨대, 라세미체, 부분입체 이성질체의 혼합물)을 포함한다. 본 개시의 화합물의 치환기에는 별도의 비대칭 원자가 존재할 수 있다. 이러한 모든 입체 이성질체 및 이들의 혼합물은 모두 본 개시의 범위 내에 포함된다. 광학 활성의 (-)- 및 (+)-이성질체, (*R*)- 및 (*S*)-거울상 이성질체, (*D*)- 및 (*L*)-이성질체는 키랄 합성, 키랄 시약 또는 기타 일반적 기술을 통해 제조할 수 있다. 본 개시의 어떤 화합물의 이성질체는 비대칭 합성 또는 키랄 보조제를 통해 제조할 수 있고, 또는, 분자가 염기성 작용기(예컨대, 아미노) 또는 산성 작용기(예컨대, 카르복실)를 함유하는 경우, 적절한 광학 활성의 산 또는 염기로 부분입체 이성질체의 염을 형성한 다음, 당업계에 공지된 일반적 방법으로 부분입체 이성질체를 분리하여 순수한 이성질체를 얻는다. 또한, 거울상 이성질체와 부분입체 이성질체의 분리는 통상적으로 크로마토그래피를 통해 완성된다.

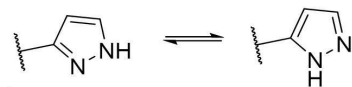
[0278] 본 개시에 기재된 화합물의 화학 구조에서, 결합 ""는 지정되지 않은 배열을 나타내며, 즉, 화학 구조에 키랄 이성질체가 존재하는 경우, 결합 ""는 "" 또는 ""일 수 있거나, 또는 동시에 "" 및 ""의 두 가지 배열을 포함할 수 있다. 모든 탄소-탄소 이중 결합에 대해, 하나의 배열만 명명하더라도 *Z* 형과 *E* 형을 모두 포함한다.

[0279] 본 개시의 화합물은 서로 다른 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 형태는 본 개시의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"는 평형 상태로 존재하고 한 가지 이성질체 형태에서 다른 한 가지 이성질체 형태로 쉽게 전환되는 구조적 이성질체를 가리킨다. 이는 단일 이성질체의 형태 또는 상기 호변 이성질체를 임의의 비율로 혼합한 혼합물 형태로 존재하는 가능한 모든 호변 이성질체를 포함한다. 비제한적인 예시로는 케토-엔올, 이민-에나민, 락탐-락탐 등이 포함된다. 락탐-락탐 평형의 예시로는 다음과 같다:



[0280]

[0281] 피라졸릴을 언급할 경우, 이는 다음과 같은 두 가지 구조 중 임의의 하나 또는 이하 두 가지 호변 이성질체의 혼합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다:



[0282]

[0283] 모든 호변 이성질체 형태는 본 개시의 범위 내에 있으며, 화합물의 명명은 임의의 호변 이성질체를 배제하지 않는다.

[0284] 본 개시의 화합물은 이의 화합물의 모든 적합한 동위원소 유도체를 포함한다. 용어 "동위원소 유도체"는 적어도 하나의 원자가 원자 번호는 동일하지만 원자 질량이 다른 원자에 의해 대체된 화합물을 가리킨다. 본 개시의 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예시로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 브롬 및 요오드 등의 안정하고 방사성 동위원소를 포함하며, 예를 들어 각각 ²H(중수소, D), ³H(삼중수소, T), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²p, ³³p, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I 및 ¹³¹I 등, 바람직하게는 중수소이다.

[0285] 중수소화 약물은 중수소화 되지 않은 약물에 비해 독성 부작용을 줄이고, 약물 안정성을 증가시키고, 치료 효과를 강화하고, 약물의 생물학적 반감기를 연장하는 등 장점이 있다. 본 개시의 화합물의 동위원소로 이루어진 모든 변형은 방사성 여부에 관계없이, 모두 본 개시의 범위 내에 포함된다. 탄소 원자에 연결된 각 사용 가능한 수소 원자는 독립적으로 중수소 원자에 의해 대체될 수 있으며, 여기서 중수소의 대체는 부분적 대체이거나 완

전한 대체일 수 있으며, 부분적 중수소의 대체는 적어도 하나의 수소가 적어도 하나의 중수소에 의해 대체되는 것을 가리킨다.

[0286] 본 개시의 화합물에서, 한 위치가 "중수소" 또는 "D"로 특정적으로 지정될 경우, 해당 위치에는 중수소의 천연적인 풍부도(0.015%)보다 적어도 1000배(즉, 적어도 15%의 중수소 혼입됨) 큰 중수소 풍부도로 이해해야 한다. 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 1000배 더 크다(즉, 적어도 15%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 2000배 더 크다(즉, 적어도 30%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 3000배 더 크다(즉, 적어도 45%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 3340배 더 크다(즉, 적어도 50.1%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 3500배 더 크다(즉, 적어도 52.5%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 4000배 더 크다(즉, 적어도 60%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 4500배 더 크다(즉, 적어도 67.5%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 5000배 더 크다(즉, 적어도 75%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 5500배 더 크다(즉, 적어도 82.5%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6000배 더 크다(즉, 적어도 90%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6333.3배 더 크다(즉, 적어도 95%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6466.7배 더 크다(즉, 적어도 97%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6600배 더 크다(즉, 적어도 99%의 중수소 혼입됨). 일부 실시양태에서, 각 지정된 중수소 원자의 중수소의 풍부도는 중수소의 천연적인 풍부도보다 적어도 6633.3배 더 크다(즉, 적어도 99.5%의 중수소 혼입됨).

[0287] "선택적으로" 또는 "선택적"은 이어서 설명되는 사건 또는 환경이 발생할 수 있으나 반드시 발생하는 것은 아님을 의미하는 것으로서, 해당 설명은 해당 사건 또는 환경이 발생하거나 또는 발생하지 않는 상황을 포함한다. 예를 들어, "선택적으로(선택적) 할로젠 또는 시아노에 의해 치환된 C₁₋₆ 알킬"은 할로젠 또는 시아노가 존재할 수 있으나 반드시 존재하는 것은 아님을 가리키며, 해당 설명은 알킬이 할로젠 또는 시아노에 의해 치환된 상황과 알킬이 할로젠 또는 시아노에 의해 치환되지 않은 상황을 포함한다.

[0288] "치환" 또는 "치환된"은 그룹 내에서 하나 이상의 수소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 수소 원자가 서로 독립적으로 상응하는 수의 치환기에 의해 치환됨을 가리킨다. 당업자는 많은 노력을 기울이지 않고도(실험 또는 이론으로) 가능한 치환 또는 불가능한 치환을 결정할 수 있다. 예를 들어, 유리 수소를 갖는 아미노 또는 히드록시는 불포화(예를 들어, 올레핀계) 결합을 갖는 탄소 원자와 결합될 때 불안정해질 수 있다.

[0289] "약학적 조성물"은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염과 기타 화학 성분의 혼합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제와 같은 기타 성분을 함유함을 가리킨다. 약학적 조성물은 생물체에 대한 투약을 촉진하고, 활성 성분의 흡수를 촉진하여 생물학적 활성을 발휘하도록 하는 것을 목적으로 한다.

[0290] "약학적으로 사용 가능한 염"은 무기염 또는 유기염으로부터 선택될 수 있는 본 개시의 화합물의 염을 가리킨다. 이와 같은 염은 포유동물 체내에 사용될 때 안전하고 효과적이며 마당한 생물학적 활성을 갖는다. 화합물의 최종 분리 및 정제 과정에서, 또는 적합한 그룹과 적합한 염기 또는 산을 반응시킴으로써 단독적으로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 무기 염기와 암모니아와 같은 유기 염기를 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 산은 무기산과 유기산을 포함한다.

[0291] 약물 또는 약리학적 활성제에 대해, 용어 "치료 유효량"은 원하는 효과를 달성하거나 적어도 부분적으로 달성하기에 충분한 약물 또는 제제의 용량을 가리킨다. 치료 유효량의 결정은 사람마다 다르며, 수용체의 나이와 전반 상태에 따라 결정되기도 하고, 구체적인 활성 물질에 따라 결정되기도 하며, 개별 사례에서 적합한 치료 유효량은 당업자가 일반적 실험에 근거하여 결정할 수 있다.

[0292] 본원에 사용된 단수 형식의 "하나", "한 가지" 및 "해당"은 별도로 명시되지 않는 한 복수형을 포함하며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

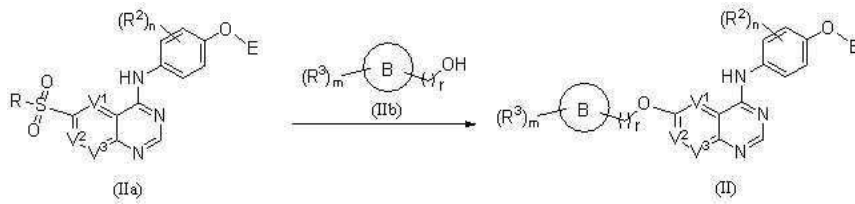
[0293] 용어 "약"은 pH, 농도, 온도 등과 같은 파라미터에 적용될 때, 해당 파라미터가 $\pm 10\%$ 정도 변할 수 있고, 때로는 보다 바람직하게는 $\pm 5\%$ 이내에서 변하는 것을 나타낸다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 파라미터가 중요하지 않은 경우 숫자가 통상적으로 제한이 아닌 설명의 목적으로만 제공되는 것이다.

[0294] 본 개시의 화합물의 합성 방법

[0295] 본 개시의 목적을 달성하기 위해, 본 개시는 다음과 같은 기술 방안을 채택한다:

[0296] 방안 1

[0297] 본 개시의 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염의 제조 방법은 이하 단계를 포함한다:



[0298] 일반식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 염기성 조건 하에 친핵성 치환 반응이 일어나, 일반식 (II)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻으며;

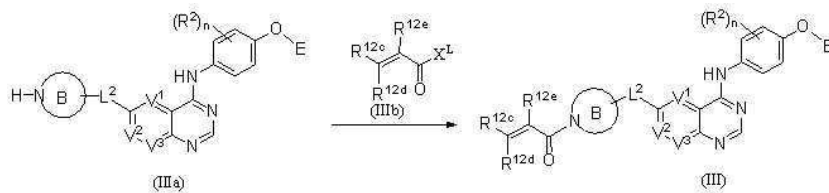
[0300] 여기서:

[0301] R은 C₁₋₆ 알킬이고; 바람직하게는, R은 메틸이며;

[0302] E, 고리 B, R², R³, V¹, V², V³, r, m 및 n은 일반식 (II)에 정의된 바와 같다.

[0303] 방안 2

[0304] 본 개시의 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염의 제조 방법은 이하 단계를 포함한다:



[0305] 일반식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 이의 염이 일반식 (IIIb)로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 염기성 조건 하에 축합 반응이 일어나, 일반식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 사용 가능한 염을 얻으며;

[0307] 여기서:

[0308] X^L은 할로젠이고; 바람직하게는, X^L은 염소이며;

[0309] E, 고리 B, R², L², V¹, V², V³, R^{12c}, R^{12d}, R^{12e} 및 n은 일반식 (III)에 정의된 바와 같다.

[0310] 상술한 합성 방안에서, 상기 염기는 유기 염기 및 무기 염기를 포함하며, 상기 유기 염기는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, n-부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드, 아세트산칼륨, 아세트산나트륨, 나트륨 에톡시드, 나트륨 tert-부톡시드 또는 칼륨 tert-부톡시드를 포함하나 이에 한정되지 않고; 상기 무기 염기는 수소화나트륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 무수 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화리튬 일수화물, 수산화리튬 및 수산화칼륨을 포함하나 이에 한정되지 않으며; 바람직하게는, 방안 1의 상기 염기는

칼륨 tert-부톡시드이고; 방안 2의 상기 염기는 *N,N*-디이소프로필에틸아민이다.

[0311] 상술한 합성 방안은 바람직하게는 용매 중에서 수행되는 것이며, 사용되는 용매는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 아세트산, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, *n*-부탄올, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 석유 에테르, 에틸 아세테이트, *n*-헥산, 디메틸설폭시드, 1,4-디옥산, 물, *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, 빙초산 및 이들의 혼합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0312] 이하 실시예를 결합하여 본 개시를 추가적으로 설명하는 데 사용할 것이나, 이들 실시예는 본 개시의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0313] 실시예

[0314] 화합물의 구조는 핵자기공명(NMR) 또는 질량분석(MS)을 통해 결정된 것이다. NMR 이동(*d*)은 10^{-6} (ppm) 단위로 주어진다. NMR 측정에는 Bruker AVANCE-400 핵자기공명 장비 또는 Bruker AVANCE NEO 500M을 사용하였고, 측정 용매로는 중수소화 디메틸설폭시드(DMSO-*d*₆), 중수소화 클로로포름(CDCl₃), 중수소화 메탄올(CD₃OD)이며, 내부 표준은 테트라메틸실란(TMS)이다.

[0315] MS 측정에는 Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS 액체 질량 분석기(제조업체: Agilent, MS 모델: 6110/6120 Quadrupole MS); waters ACQuity UPLC-QD/SQD(제조업체: waters, MS 모델: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector); THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(제조업체: THERMO, MS 모델: THERMO Q Exactive)를 사용하였다.

[0316] 고성능 액체 크로마토그래피법(HPLC) 분석은 Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD 및 Waters HPLC e2695-2489 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하였다.

[0317] 키랄 HPLC 분석의 측정에는 Agilent 1260 DAD 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하였다.

[0318] 고성능 액체 분취는 Waters 2545-2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP 및 Gilson GX-281 분취용 크로마토그래피를 사용하였다.

[0319] 키랄 분취는 Shimadzu LC-20AP 분취용 크로마토그래피를 사용하였다.

[0320] CombiFlash 신속 제조 장치는 Combiflash Rf200(TELEDYNE ISCO)을 사용하였다.

[0321] 박층 크로마토그래피 실리카겔 플레이트는 Yantai Yellow Sea HSGF254 또는 Qingdao GF254 실리카겔 플레이트를 사용하였고, 박층 크로마토그래피(TLC)에 사용한 실리카겔 플레이트의 규격은 0.15mm~0.2mm이며, 박층 크로마토그래피 분리 정제 제품이 채택한 규격은 0.4mm~0.5mm이다.

[0322] 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 일반적으로 Yantai Yellow Sea 실리카겔의 200~300 메쉬 실리카겔을 담체로 사용하였다.

[0323] 키나제의 평균 억제율과 IC₅₀ 값의 측정은 NovoStar 마이크로플레이트 리더(독일 BMG 회사)를 사용하였다.

[0324] 본 개시의 알려진 출발 물질은 당업계에 이미 알려진 방법에 따라 합성되거나, ABCR GmbH & Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Shaoyuan Chemical Technology(Accela ChemBio Inc), Darui Chemicals, Wuxi Apptec 등 회사로부터 구입할 수 있다.

[0325] 실시예에서 별도로 설명하지 않는 한, 반응은 모두 아르곤 분위기 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.

[0326] 아르곤 분위기 또는 질소 분위기는 반응 플라스크에 약 1L 용적의 아르곤 풍선 또는 질소 풍선을 연결하는 것을 가리킨다.

[0327] 수소 분위기는 반응 플라스크에 약 1L 용적의 수소 풍선을 연결하는 것을 가리킨다.

[0328] 가압 수소화 반응은 Parr 3916EKX형 수소화 기기 및 Qinglan QL-500형 수소 발생기 또는 HC2-SS형 수소화 기기를 사용하였다.

[0329] 수소화 반응은 통상적으로 진공으로 만들어 수소를 채우는 조작을 3번 반복하는 것이다.

[0330] 마이크로파 반응은 CEM Discover-S 908860형 마이크로파 반응기를 사용하였다.

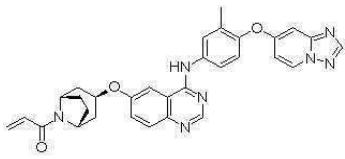
[0331] 실시예에서 별도로 설명하지 않는 한, 용액은 수용액을 가리킨다.

[0332] 실시예에서 별도로 설명하지 않는 한, 반응 온도는 실온인 20°C~30°C이다.

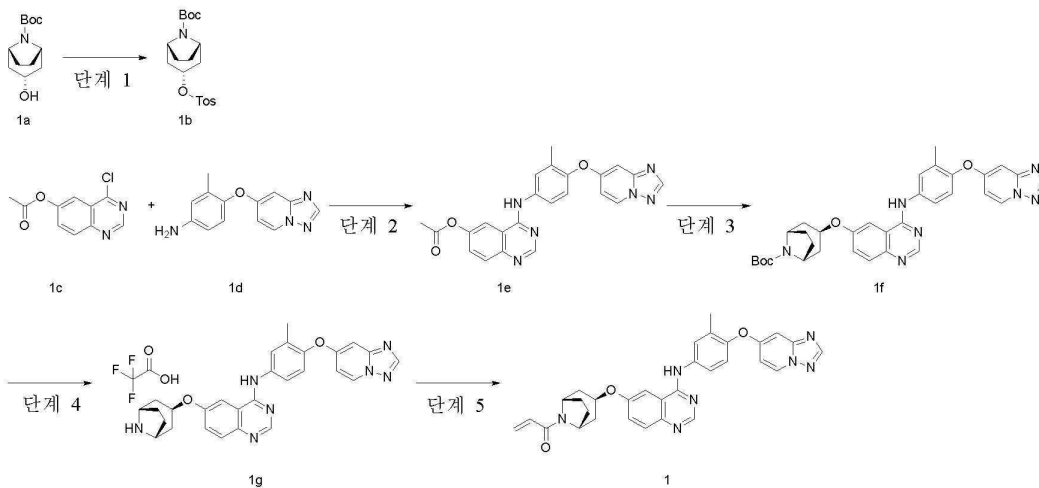
[0333] 실시예에서 반응의 과정은 박층 크로마토그래피(TLC)로 모니터링하며, 반응에 사용된 현상제, 화합물 정제에 채택한 컬럼 크로마토그래피 용리제 시스템 및 박층 크로마토그래피 현상제 시스템에는: A: 디클로로메탄/메탄올 시스템, B: n-헥산/에틸 아세테이트 시스템, C: 석유 에테르/에틸 아세테이트 시스템이 포함되며, 용매의 부피 비율은 화합물의 극성에 따라 조절되고, 트리에틸아민 및 아세트산과 같은 소량의 염기성 또는 산성 시약을 첨가하여 조절할 수도 있다.

[0334] 실시예 1

[0335] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 1



[0336]



[0337]

[0338] 단계 1

[0339] tert-부틸 엑소-3-(p-톨루엔설포닐옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 1b

[0340] tert-부틸 엑소-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 1a(1g, 4.4mmol, Shanghai Shaoyuan), p-톨루엔설포닐 클로라이드(1g, 5.24mmol), 4-디메틸아미노피리딘(542mg, 4.4mmol)을 디클로로메탄 20mL에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(853mg, 6.6mmol)을 첨가하여 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1b(1g, 수율: 59.5%)를 얻었다.

[0341] 단계 2

[0342] 4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일 아세테이트 1e

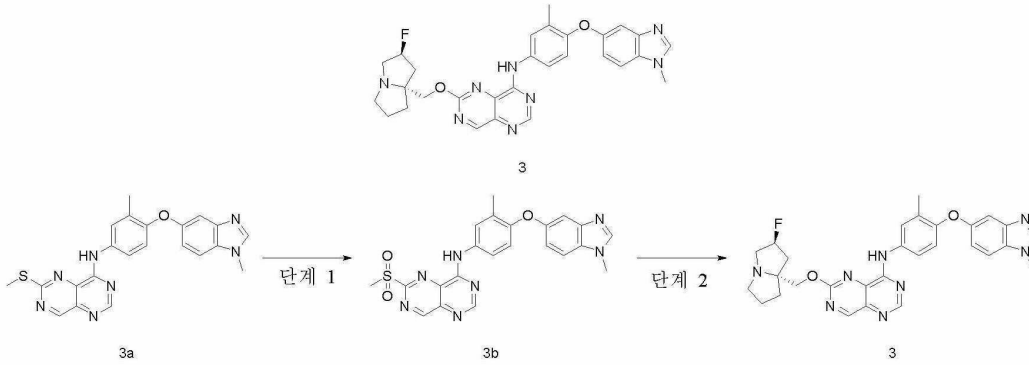
[0343] 4-클로로퀴나졸린-6-아세테이트 1c(200mg, 898 μmol, 문헌 "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(19): 5531-5538"에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 이소프로판올(5mL)에 용해시키고, 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린 1d(216mg, 898 μmol, 특허 출원 "WO2021156180A1"의 명세서 제33 페이지의 방법 1에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 첨가하고, 80°C에서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1e(200mg, 수율: 52.2%)를 얻었다.

- [0344] MS m/z (ESI): 427.2 [M+1].
- [0345] 단계 3
- [0346] tert-부틸
엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **1f**
- [0347] 화합물 **1e**(200mg, 469 μ mol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(15mL)에 용해시키고, 화합물 **1b**(197mg, 516 μ mol), 탄산세슘(229mg, 703 μ mol)을 첨가하여, 80°C에서 14시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **1f**(150mg, 수율: 53.8%)를 얻었다.
- [0348] MS m/z (ESI): 594.2 [M+1].
- [0349] 단계 4
- [0350] 6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-*N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **1g**
- [0351] 화합물 **1f**(100mg, 168 μ mol)를 2mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 0°C에서 1mL의 트리플루오로아세트산을 첨가하여 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 조생성물 표제 화합물 **1g**(100mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0352] MS m/z (ESI): 494.2 [M+1].
- [0353] 단계 5
- [0354] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **1**
- [0355] 조생성물 화합물 **1g**(100mg, 168 μ mol)을 5mL의 디클로로메탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(42mg, 329 μ mol)을 첨가하고, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(18mg, 197 μ mol)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μ m; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세트니트릴, 구배비: 아세트니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **1**(15mg, 수율: 16.6%)을 얻었다.
- [0356] MS m/z (ESI): 548.2 [M+1].
- [0357] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 6.41-6.37 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 2.42-2.40 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28-2.26 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H).
- [0358] 실시예 2
- [0359] 1-(엔도-3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **2**
-
- [0360]
- [0361] 실시예 1의 합성 경로를 채택하여, 단계 2의 원료 화합물 **1d**를 3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)아닐린(특허 출원 "WO2021156178A1"의 명세서 제34 페이지의 방법 1에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)으로 대체하여 표제 화합물 **2**(10mg, 11%)를 얻었다.
- [0362] MS m/z (ESI): 561.2 [M+1].

[0363] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.68 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 5H), 7.11 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 6.42-6.39 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30-2.27 (m, 3H), 2.24-2.08 (m, 4H).

[0364] 실시예 3

[0365] 6-(((2*S*,7*aR*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7*a*(5*H*)-일)메톡시)-*N*-(3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4-아민 **3**



[0366]

[0367] 단계 1

[0368] *N*-(3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-6-(메탄설포닐)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4-아민 **3b**

[0369] *N*-(3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-6-(메틸티오)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4-아민 **3a**(1g, 3.32mmol, 특허 출원 "W02021156178A1"의 명세서 제40 페이지의 화합물 J에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 디클로로메탄(25mL)에 용해시키고, *m*-클로로퍼옥시벤조산(482mg, 2.8mmol)을 첨가하여, 0.5시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 쉐킷하고, 디클로로메탄(20mL×3)으로 추출하여, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **3b**(650mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0370] MS *m/z* (ESI): 462.1 [M+1].

[0371] 단계 2

[0372] 6-(((2*S*,7*aR*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7*a*(5*H*)-일)메톡시)-*N*-(3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4-아민 **3**

[0373] 조생성물 화합물 **3b**(35mg, 75.8 μmol), ((2*R*,7*aS*)-2-플루오로테트라히드로-1*H*-피롤리진-7*a*(5*H*)-일)메탄올(15mg, 94 μmol , Wuxi Apptec)을 디클로로메탄(2mL)에 용해시키고, 칼륨 *tert*-부톡시드(16mg, 142 μmol)를 첨가하여, 60°C에서 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액에 물을 첨가하고, 디클로로메탄(5mL×3)으로 추출하여, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후, 감압 농축하여 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μm ; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **3**(5.3mg, 수율: 10.4%)을 얻었다.

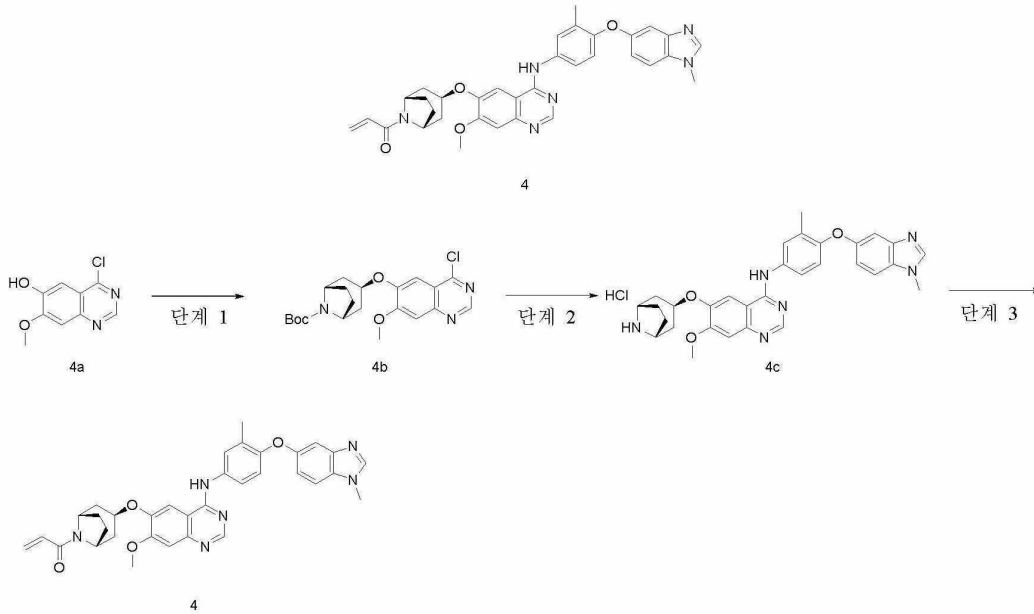
[0374] MS *m/z* (ESI): 541.1 [M+1].

[0375] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.22 (m, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.95 (s, 1H).

[0376] 실시예 4

[0377] 1-(엔도-3-((7-메톡시-4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-

8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 4



[0378]

[0379]

[0380]

[0381]

[0382]

[0383]

[0384]

[0385]

[0386]

[0387]

[0388]

[0389]

[0390]

[0391]

단계 1

tert-부틸 엔도-3-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **4b**

4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-페놀 **4a**(140mg, 664 μmol , Jiangsu Aikon), 화합물 **1a**(181mg, 797 μmol), 트리페닐포스핀(262mg, 997 μmol)을 테트라히드로푸란(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트(269mg, 1.33mmol, Shanghai Shaoyuan)를 드롭방식으로 첨가하고, 자연스럽게 실온으로 회복시켜 16시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축한 후, 잔류물을 용리 시스템 C를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **4b**(270mg, 수율: 96%)를 얻었다.

MS m/z (ESI): 420.2 [M+1].

단계 2

6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-7-메톡시-N-(3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민 염산염 **4c**

화합물 **4b**(60mg, 142 μmol), 3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)아닐린(36.2mg, 142 μmol)을 이소프로판올(5mL)에 용해시킨 후, 4M 염화수소이소프로판올 용액 2 방울을 첨가하고, 80°C에서 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **4c**(90mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

MS m/z (ESI): 537.2 [M+1].

단계 3

1-(엔도-3-((7-메톡시-4-((3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **4**

조생성물 화합물 **4c**(76mg, 140 μmol)를 5mL의 디클로로메탄에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(55mg, 424 μmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(15mg, 169 μmol)를 첨가하여 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μm ; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세트니트릴, 구배비: 아세트니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여, 표제 화합물 **4**(10mg, 수율: 11.9%)를 얻었다.

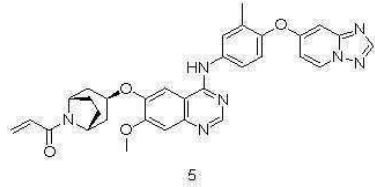
MS m/z (ESI): 591.2 [M+1].

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H),

7.09 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.74-5.68 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (d, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.16 (d, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.07-2.01 (m, 3H).

[0392] 실시예 5

[0393] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **5**



[0394]

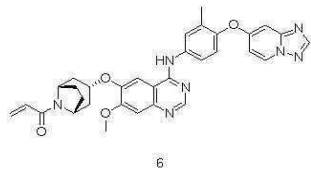
[0395] 실시예 4의 합성 경로를 채택하여, 단계 2의 원료 화합물 3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)아닐린을 화합물 **1d**로 대체하여 표제 화합물 **5**(20mg, 18.3%)를 얻었다.

[0396] MS *m/z* (ESI): 578.2 [M+1].

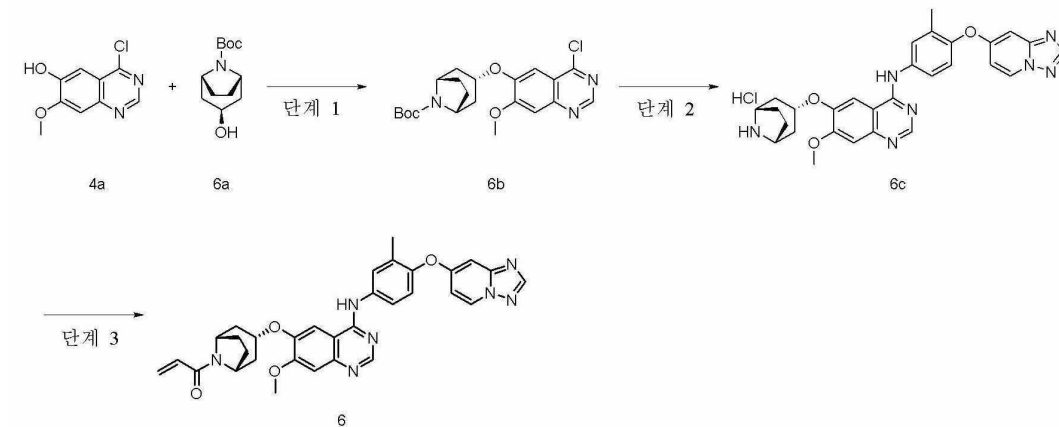
[0397] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.69 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.49 (d, 1H), 2.39 (t, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.25 (d, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.06 (d, 3H).

[0398] 실시예 6

[0399] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **6**



[0400]



[0401]

[0402] 단계 1

[0403] *tert*-부틸 엑소-3-((4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **6b**

[0404] 화합물 **4a**(100mg, 474 μmol, Jiangsu Aikon), *tert*-부틸 엔도-3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **6a**(130mg, 570 μmol, Shanghai Bide), 트리페닐포스핀(186mg, 712 μmol)을 테트라히드로푸란(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트(192mg, 949 μmol)를 드롭방식으로 첨가하여, 자연적으로 실온으로 회복시켜 16시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축한 후, 잔류물을 용리 시스템 C를 사용

한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **6b**(180mg, 수율: 90.3%)를 얻었다.

[0405]

MS m/z (ESI): 420.2 [M+1].

[0406]

단계 2

[0407]

6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-*N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 염산염 **6c**

[0408]

화합물 **6b**(180mg, 428 μ mol), 화합물 **1d**(103mg, 428 μ mol)를 이소프로판올(3mL)에 용해시키고, 4M 염화수소이소프로판올 용액 0.1mL를 첨가하여, 80°C에서 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **6c**(220mg)를 얻었으며, 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0409]

MS m/z (ESI): 524.2 [M+1].

[0410]

단계 3

[0411]

1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **6**

[0412]

조생성물 화합물 **6c**(220mg, 393 μ mol)를 5mL의 디클로로메탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(152mg, 1.2mmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(45.6mg, 504 μ mol)를 첨가하여 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μ m; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **6**(100mg, 수율: 41.2%)을 얻었다.

[0413]

MS m/z (ESI): 578.2 [M+1].

[0414]

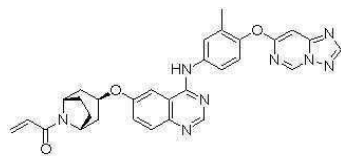
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.47-6.40 (m, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.80 (dt, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.31 (dd, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.12 (dd, 1H), 2.02 (td, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.72 (td, 1H).

[0415]

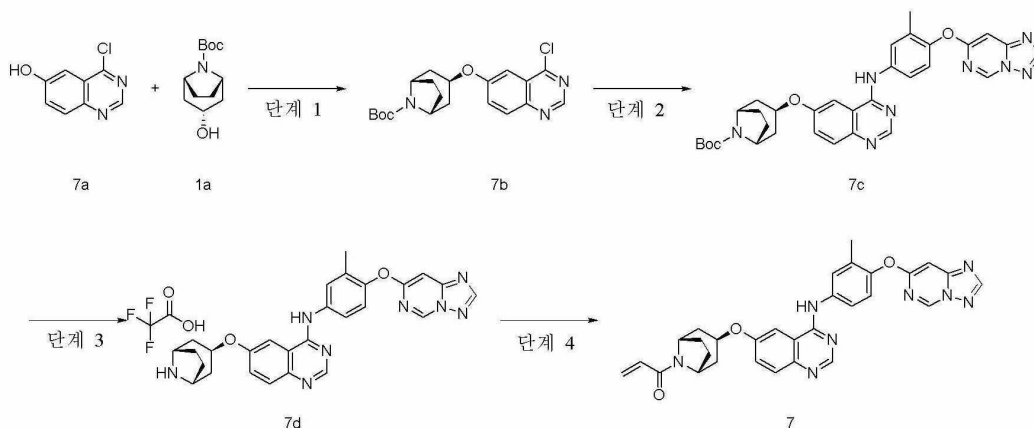
실시예 7

[0416]

1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **7**



[0417]



[0418]

[0419]

단계 1

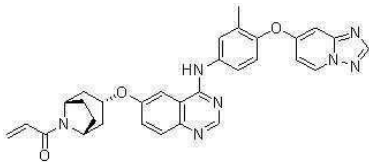
- [0420] tert-부틸 엔도-3-((4-클로로퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **7b**
- [0421] 4-클로로퀴나졸린-6-페놀 **7a**(20mg, 110 μ mol, 문헌 "*European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 147, p. 130 - 149"에 개시된 방법으로 제조하여 얻음), 화합물 **1a**(30mg, 133 μ mol), 트리페닐포스핀(58mg, 221 μ mol)을 테트라히드로푸란(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트(34mg, 166 μ mol)를 드롭방식으로 첨가하여, 자연적으로 실온으로 회복시킨 후 16시간 동안 반응시켰다. 반응액을 감압 농축한 후, 잔류물을 용리 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **7b**(40mg, 수율: 92.6%)를 얻었다.
- [0422] MS m/z (ESI): 390.2 [M+1].
- [0423] 단계 2
- [0424] tert-부틸 엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **7c**
- [0425] 화합물 **7b**(40mg, 102 μ mol)를 이소프로판올(2mL)에 용해시키고, 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린(25mg, 102 μ mol, 특허 출원 "W02020057511A1"의 명세서의 제95 페이지 실시예 1에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)을 첨가하여, 80°C에서 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 조생성물인 표제 화합물 **7c**(60mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0426] MS m/z (ESI): 595.2 [M+1].
- [0427] 단계 3
- [0428] 6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **7d**
- [0429] 조생성물 화합물 **7c**(60mg, 101 μ mol)를 1mL의 디클로로메탄에 용해시키고 0°C에서 0.5mL의 트리플루오로아세트산을 첨가하고 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 조생성물 표제 화합물 **7d**(62mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0430] MS m/z (ESI): 495.2 [M+1].
- [0431] 단계 4
- [0432] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **7**
- [0433] 조생성물 화합물 **7d**(62mg, 101 μ mol)를 디클로로메탄 2mL에 용해시키고, N,N-다이소프로필에틸아민(39mg, 303 μ mol)을 첨가하여, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(14mg, 152 μ mol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μ m; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세트오니트릴, 구배비: 아세트오니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **7**을 얻었다.
- [0434] MS m/z (ESI): 549.2 [M+1].
- [0435] 실시예 8
- [0436] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **8**
-
- [0437] **8**
- [0438] 실시예 7의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 화합물 **1a**를 화합물 **6a**로 대체하여 표제 화합물 **8**(30mg, 수율: 27%)을 얻었다.

[0439] MS m/z (ESI): 549.2 [M+1].

[0440] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.93-4.86 (m, 2H), 4.50 (d, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H).

[0441] 실시예 9

[0442] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **9**



9

[0443]

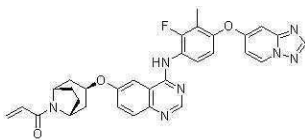
[0444] 실시예 1의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 화합물 **1a**를 화합물 **6a**로 대체하여 표제 화합물 **9**(100mg, 수율: 44%)를 얻었다.

[0445] MS m/z (ESI): 548.2 [M+1].

[0446] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.47-6.40 (m, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 4.89 (dt, 2H), 4.47 (d, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.21 (s, 4H), 2.14 (q, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H).

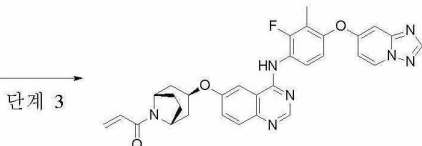
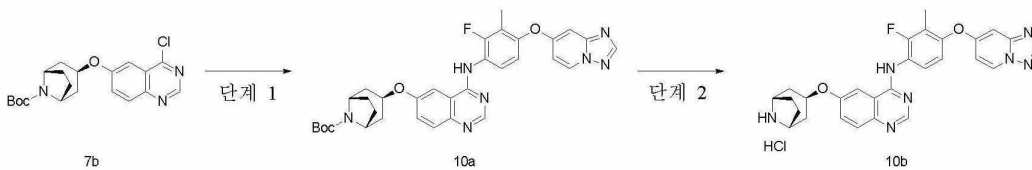
[0447] 실시예 10

[0448] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **10**



10

[0449]



10

[0450]

[0451] 단계 1

[0452] tert-부틸 엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **10a**

[0453] 화합물 **7b**(1.2g, 3mmol)를 이소프로판올(5mL)에 용해시키고, 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸아닐린(845mg, 3.27mmol, 특허 출원 "W02022003575A1"의 명세서 제143 페이지 실시예 95에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)을 첨가하여, 80℃에서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **10a**(1.05g, 수율: 55.7%)를 얻었다.

[0454] MS m/z (ESI): 612.2 [M+1].

[0455] 단계 2

[0456] 6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-*N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)퀴나졸린-4-아민 염산염 **10b**

[0457] 화합물 **10a**(1.05g, 1.7mmol)를 메탄올(10mL)에 용해시키고, 0.1mL의 4M 염화수소 1,4-디옥산 용액을 첨가하여, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **10b**(940mg)를 얻었으며, 조생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0458] MS m/z (ESI): 512.2 [M+1].

[0459] 단계 3

[0460] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **10**

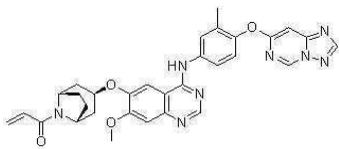
[0461] 조생성물 화합물 **10b**(250mg, 488.7 μmol)를 5mL의 디클로로메탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(126mg, 974 μmol)을 첨가한 후, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(50mg, 552.4 μmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **10**(110mg, 수율: 39.7%)을 얻었다.

[0462] MS m/z (ESI): 566.2 [M+1].

[0463] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.80-8.78 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 2.44-2.17 (m, 10H), 2.06-2.02 (m, 1H).

[0464] 실시예 11

[0465] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **11**



[0466] ¹¹

[0467] 실시예 4의 합성 경로를 채택하여, 단계 2의 원료 3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)아닐린을 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린으로 대체하여 표제 화합물 **11**(6mg, 수율: 15.5%)을 얻었다.

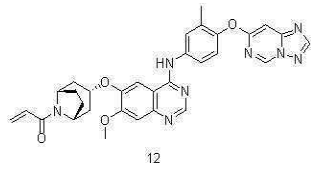
[0468] MS m/z (ESI): 579.2 [M+1].

[0469] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.22 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 1H), 2.40-

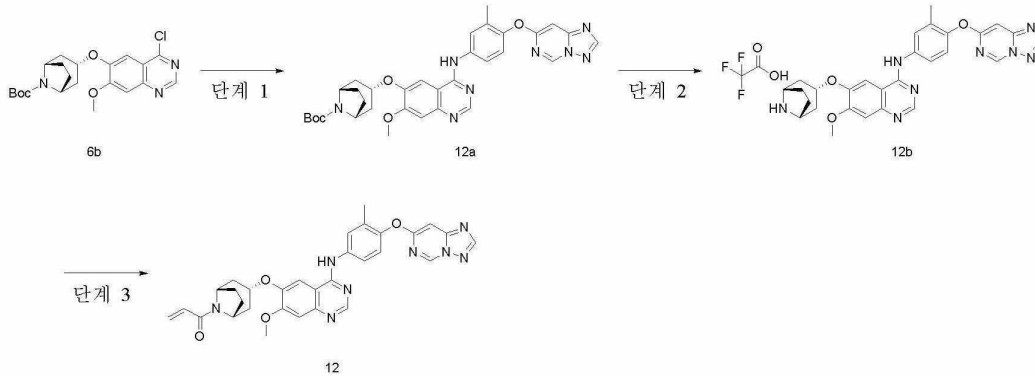
2.35 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H).

[0470] 실시예 12

[0471] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **12**



[0472]



[0473]

[0474] 단계 1

[0475] tert-부틸 엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **12a**

[0476] 화합물 **6b**(30mg, 71 μmol), 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린(20mg, 83 μmol)을 이소프로판올(4mL)에 용해시키고, 80°C에서 14시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **12a**(44mg)를 얻었으며, 조생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0477] MS m/z (ESI): 625.2 [M+1].

[0478] 단계 2

[0479] 6-(엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-N-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **12b**

[0480] 조생성물 화합물 **12a**(40mg, 64 μmol)를 1mL의 디클로로메탄에 용해시키고, 빙수욕에서 0.5mL의 트리플루오로아세트산을 첨가하여, 자연적으로 실온으로 회복시켜 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 조생성물 표제 화합물 **12b**(40mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0481] MS m/z (ESI): 525.2 [M+1].

[0482] 단계 3

[0483] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-c]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **12**

[0484] 조생성물 화합물 **12b**(40mg, 62 μmol)를 2mL의 디클로로메탄에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(22mg, 170 μmol)을 첨가하여, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(5.6mg, 62 μmol)를 첨가하고, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μm ; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세트니트릴, 구배비: 아세트니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **12**(10mg, 수율: 30%)를 얻었다.

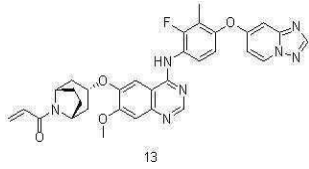
[0485] MS m/z (ESI): 579.2 [M+1].

[0486] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.22 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.49

(d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.80 (tt, 1H), 4.56-4.42 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27-2.10 (m, 2H), 2.04 (t, 3H), 1.86 (q, 3H).

[0487] 실시예 13

[0488] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **13**



[0489]

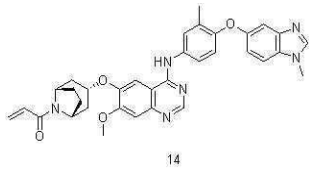
[0490] 실시예 12의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린을 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸아닐린으로 대체하여 표제 화합물 **13**(15mg, 36%)을 얻었다.

[0491] MS *m/z* (ESI): 596.2 [M+1].

[0492] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (dt, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.62-6.34 (m, 2H), 5.77 (dt, 1H), 4.98-4.79 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.03 (d, 3H), 2.36 (d, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (d, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.79 (t, 2H).

[0493] 실시예 14

[0494] 1-(엑소-3-((7-메톡시-4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **14**



[0495]

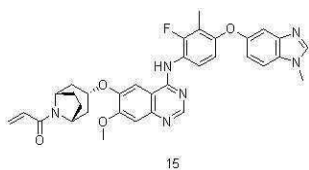
[0496] 실시예 12의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린을 3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)아닐린으로 대체하여 표제 화합물 **14**(12mg, 수율: 29%)를 얻었다.

[0497] MS *m/z* (ESI): 591.2 [M+1].

[0498] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.84 (dt, 1H), 6.50 (dq, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 4.77 (dd, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.96 (d, 3H), 3.85 (d, 3H), 2.25 (d, 4H), 2.17 (dd, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.61 (s, 1H).

[0499] 실시예 15

[0500] 1-(엑소-3-((4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **15**



[0501]

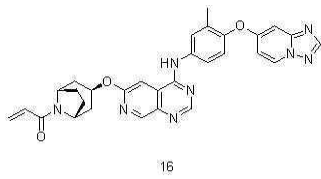
[0502] 실시예 12의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*c*]피리미딘-7-일옥시)-3-메틸아닐린을 2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)아닐린(특허 출원 "W02022003575A1"의 명세서 제75 페이지의 중간체 실시예 G에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)으로 대체하여 표제 화합물 **15**(20mg, 수율: 45%)를 얻었다.

[0503] MS *m/z* (ESI): 609.2 [M+1].

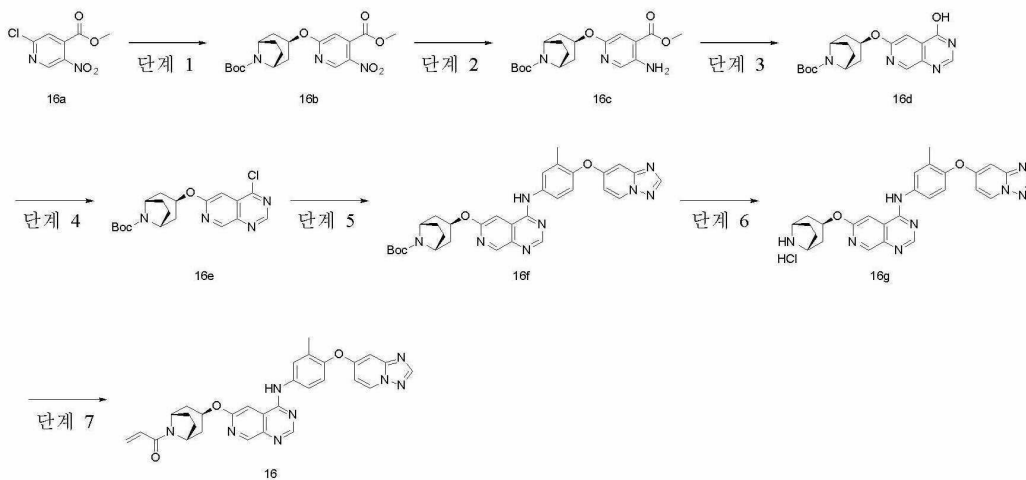
[0504] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.33 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.82-6.70 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.07-3.90 (m, 6H), 2.42 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (d, 4H), 1.89 (d, 1H), 1.76 (s, 1H).

[0505] 실시예 16

[0506] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **16**



[0507]



[0508]

[0509] 단계 1

[0510] tert-부틸 엔도-3-((4-(메톡시카르보닐)-5-니트로피리딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **16b**

[0511] 화합물 **6a**(1g, 4.6mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(20mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 수소화나트륨(212mg, 5.54mmol, 순도 60%)을 첨가하고, 온도를 유지하면서 20분 동안 반응시킨 후 메틸 2-클로로-5-니트로이소니코티네이트 **16a**(1.26g, 5.54mmol, Shanghai Bide)를 첨가하고, 35°C에서 30분 동안 반응시킨 후, 실온에서 16시간 동안 계속 교반하고, 반응액에 물을 첨가하고, 디클로로메탄(30mL×3)으로 추출한 후, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 C를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **16b**(600mg, 수율: 31.8%)를 얻었다.

[0512] MS *m/z* (ESI): 408.2 [M+1].

[0513] 단계 2

[0514] tert-부틸 엔도-3-((5-아미노-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **16c**

[0515] 화합물 **16b**(500mg, 1.2mmol)를 메탄올(20mL)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 촉매(습식)(50mg)를 첨가하고, 수

소 분위기 하에 14시간 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **16c**(360mg)를 얻었으며, 생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

- [0516] MS m/z (ESI): 378.2 [M+1].
- [0517] 단계 3
- [0518] tert-부틸 엔도-3-((4-히드록시피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **16d**
- [0519] 조생성물 화합물 **16c**(200mg, 529.9 μ mol)를 에탄올(20mL)에 용해시키고, 포름아미딘 아세테이트(276mg, 2.6mmol, Shanghai Shaoyuan)를 첨가하여, 80°C에서 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 감압 농축하여, 잔류물에 물을 첨가하고, 디클로로메탄(10mL×3)으로 추출한 후, 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **16d**(160mg)를 얻었으며, 생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0520] MS m/z (ESI): 373.2 [M+1].
- [0521] 단계 4
- [0522] tert-부틸 엔도-3-((4-클로로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **16e**
- [0523] 조생성물 화합물 **16d**(160mg, 429.66 μ mol)를 톨루엔(10mL)에 용해시키고, 옥시염화인(329.4mg, 2.15mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(55.42mg, 429.6 μ mol)을 첨가하고, 80°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응액을 감압 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트(10mL×3)로 추출하여, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후, 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **16e**(100mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0524] MS m/z (ESI): 391.1 [M+1].
- [0525] 단계 5
- [0526] tert-부틸 엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **16f**
- [0527] 조생성물 화합물 **16e**(100mg, 255.8 μ mol)를 이소프로판올(10mL)에 용해시키고, 화합물 **1d**(61.5mg, 255.8 μ mol)를 첨가하고 80°C에서 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **16f**(150mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0528] MS m/z (ESI): 595.2 [M+1].
- [0529] 단계 6
- [0530] 6-((엔도-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-*N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 염산염 **16g**
- [0531] 조생성물 화합물 **16f**(150mg, 252.2 μ mol)를 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 4M 염화수소 1,4-디옥산 용액(1mL)을 첨가하여, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **16g**(130mg)를 얻었으며, 조생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0532] MS m/z (ESI): 495.2 [M+1].
- [0533] 단계 7
- [0534] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **16**
- [0535] 조생성물 화합물 **16g**(130mg, 245 μ mol)를 5mL의 디클로로메탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(63mg, 490mmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(24.4mg, 269 μ mol)를 첨가하고 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μ m; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세트오니트릴, 구배비: 아세트니

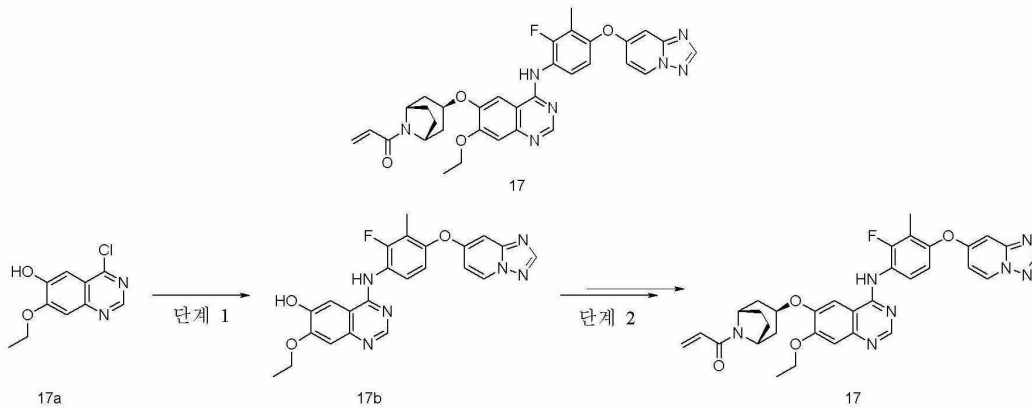
트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **16**(110mg, 수율: 39.7%)을 얻었다.

[0536] MS m/z (ESI): 549.2 [M+1].

[0537] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.97 (s, 1H), 8.97-8.91 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (dd, 2H), 6.20 (dd, 1H), 5.71 (dd, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (d, 2H), 2.04-1.91 (m, 3H).

[0538] 실시예 17

[0539] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **17**



[0540]

[0541] 단계 1

[0542] 4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-페놀 **17b**

[0543] 4-클로로-7-에톡시퀴나졸린-6-페놀 **17a**(140mg, 623 μmol, 특허 출원 "W02021231400A1"의 명세서 제54 페이지 실시예 3에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 이소프로판올(2mL)에 용해시키고, 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸아닐린(160mg, 623 μmol)을 첨가하고, 110℃에서 14시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **17b**(92mg, 수율: 33%)를 얻었다.

[0544] MS m/z (ESI): 447.2 [M+1].

[0545] 단계 2

[0546] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)-7-에톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **17**

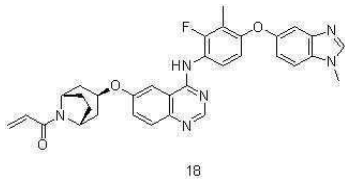
[0547] 실시예 1의 합성 경로의 단계 3 내지 단계 5를 채택하여, 단계 3의 원료 화합물 **1e**를 화합물 **17b**로 대체하여 표제 화합물 **17**(1.6mg, 수율: 1.4%)을 얻었다.

[0548] MS m/z (ESI): 610.2 [M+1].

[0549] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.43 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.19 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.55 (dd, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.16 (d, 3H), 2.14-1.96 (m, 7H), 1.88 (t, 1H), 1.43 (t, 3H).

[0550] 실시예 18

[0551] 1-(엔도-3-((4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **18**



[0552]

[0553] 실시예 1의 합성 경로를 채택하여, 단계 2의 원료 화합물 **1d**를 2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)아닐린으로 대체하여 표제 화합물 **18**(15mg, 수율: 25%)을 얻었다.

[0554]

MS *m/z* (ESI): 579.2 [M+1].

[0555]

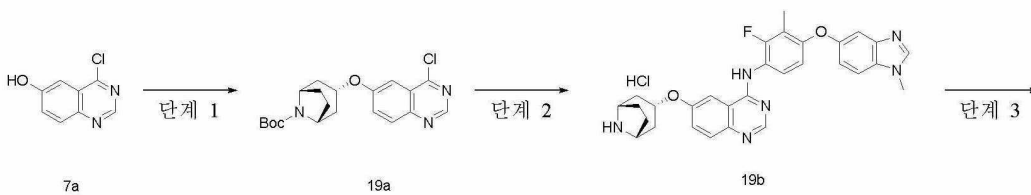
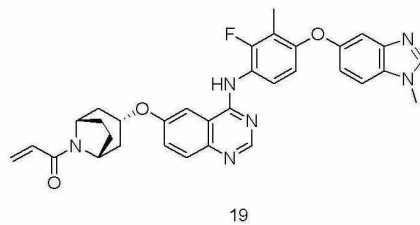
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.96-7.79 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.41 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H).

[0556]

실시예 19

[0557]

1-(엑소-3-((4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **19**



[0558]

[0559]

단계 1

[0560]

1-(엑소-3-((4-클로로퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **19a**

[0561]

화합물 **7a**(27mg, 149 μmol), 화합물 **6a**(34mg, 149 μmol), 트리페닐포스핀(80mg, 305 μmol)을 테트라히드로푸란(5mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 디이소프로필 아조디카복실레이트(60mg, 296 μmol)를 드롭방식으로 첨가하여, 자연적으로 실온으로 회복시켜 16시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축한 후, 잔류물을 용리 시스템 C를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **19a**(34mg, 수율: 58.3%)를 얻었다.

[0562]

MS *m/z* (ESI): 390.2 [M+1].

[0563]

단계 2

[0564]

6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-*N*-(2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)퀴나졸린-4-아민 염산염 **19b**

[0565]

화합물 **19a**(34mg, 87.2 μmol), 2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)아닐린(25mg,

92.1 μmol)을 이소프로판올(3mL)에 용해시키고, 0.1mL의 4M 염산 이소프로판올 용액을 첨가하여, 80°C에서 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **19b**(45mg)를 얻었으며, 조생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0566] MS m/z (ESI): 525.2 [M+1].

[0567] 단계 3

[0568] 1-(엑소-3-((4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **19**

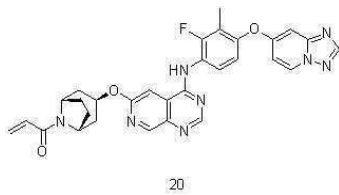
[0569] 조생성물 화합물 **19b**(45mg, 80.3 μmol)를 3mL의 디클로로메탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(33mg, 255.3mmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(10mg, 110 μmol)를 첨가하여 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μm ; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **19**(15mg, 수율: 30%)를 얻었다.

[0570] MS m/z (ESI): 579.2 [M+1].

[0571] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.96-7.77 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 4.92 (tq, 2H), 4.65-4.36 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.14 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H).

[0572] 실시예 20

[0573] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **20**



[0574]

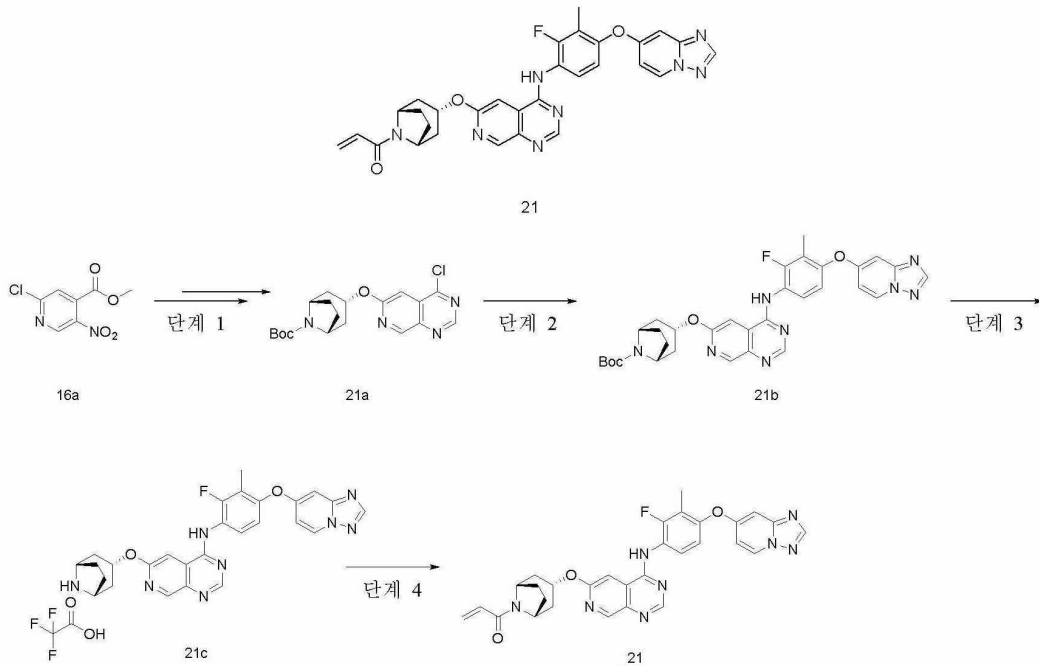
[0575] 실시예 16의 합성 경로를 채택하여, 단계 5의 원료 화합물 **1d**를 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸아닐린으로 대체하여 표제 화합물 **20**(10mg, 수율: 6.4%)을 얻었다.

[0576] MS m/z (ESI): 567.2 [M+1].

[0577] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.96-7.79 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.83 (dt, 2H), 4.41 (d, 1H), 2.39-2.34 (td, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H).

[0578] 실시예 21

[0579] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **21**



- [0580]
- [0581] 단계 1
- [0582] tert-부틸 6-(4-(4-클로로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **21a**
- [0583] 실시예 16의 합성 경로의 단계 1 내지 단계 4를 채택하여, 단계 1의 원료 화합물 **6a**를 화합물 **1a**로 대체하여 표제 화합물 **21a**(200mg, 수율: 21.2%)를 얻었다.
- [0584] MS *m/z* (ESI): 391.2 [M+1].
- [0585] 단계 2
- [0586] tert-부틸 6-(4-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **21b**
- [0587] 화합물 **21a**(15mg, 38.3 μmol)를 이소프로판올(2mL)에 용해시키고, 4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸아닐린(10mg, 38.7 μmol)을 첨가하여, 80°C에서 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 조생성물 표제 화합물 **21b**(23mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0588] MS *m/z* (ESI): 613.2 [M+1].
- [0589] 단계 3
- [0590] 6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-*N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 **21c**
- [0591] 화합물 **21b**(23mg, 37.5 μmol)를 디클로로메탄(3mL)에 용해시키고, 0.5mL의 트리플루오로아세트산(1mL)을 첨가하여, 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **21c**(24mg)를 얻었으며, 조생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0592] MS *m/z* (ESI): 513.2 [M+1].
- [0593] 단계 4
- [0594] 1-(6-(4-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-2-플루오로-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **21**
- [0595] 조생성물 화합물 **21c**(24mg, 37 μmol)를 2mL의 디클로로메탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(48mg, 371 μmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(3.5mg, 38 μmol)를 첨가하여 1시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC

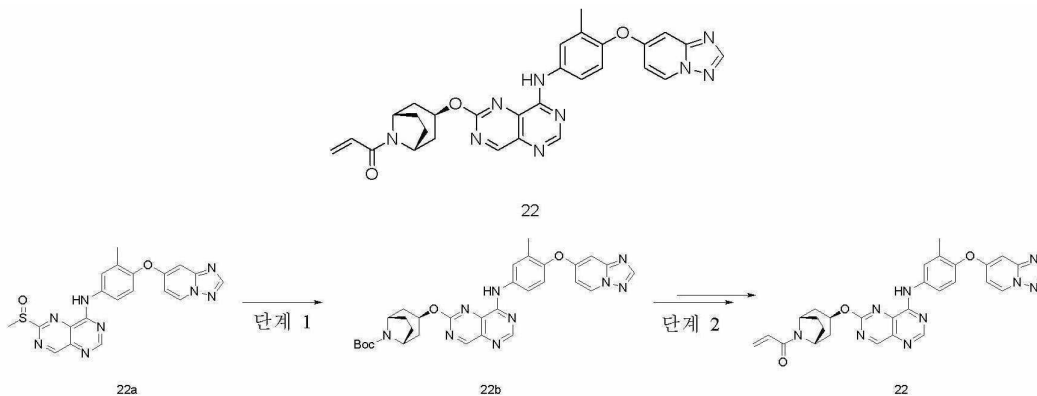
Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5 μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세토니트릴, 구배비: 아세토니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **21**(15mg, 수율: 71%)을 얻었다.

[0596] MS m/z (ESI): 567.2 [M+1].

[0597] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.79-5.71 (m, 2H), 4.91 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.22 (d, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.99 (h, 4H), 1.77 (t, 1H).

[0598] 실시예 22

[0599] 1-(엔도-3-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **22**



[0600]

[0601] 단계 1

[0602] tert-부틸 엔도-3-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **22b**

[0603] 화합물 **6a**(78.8mg, 346 μmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(20mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 수소화나트륨(18.5mg, 462 μmol, 순도 60%)을 첨가하고, 온도를 유지하면서 20분 동안 반응시킨 후, *N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-6-(메틸설피닐)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4-아민 **22a**(100mg, 231 μmol, 특허출원 "W02021156180A1"의 명세서 제38 페이지의 "화합물 K의 합성"에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 첨가하여, 60°C에서 1시간 동안 반응시킨 후 실온으로 낮추고, 반응액에 물을 첨가하여 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(10mL×2)로 추출한 후, 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후, 감압 농축하여, 잔류물을 용리 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **22b**(80mg, 수율: 58%)를 얻었다.

[0604] MS m/z (ESI): 596.2 [M+1].

[0605] 단계 2

[0606] 1-(엔도-3-((8-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **22**

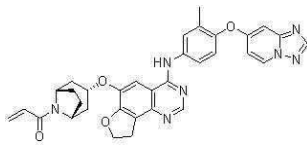
[0607] 실시예 1의 합성 경로의 단계 4 내지 단계 5를 채택하여, 단계 4의 원료 화합물 **1f**를 화합물 **22b**로 대체하여 표제 화합물 **22**(15mg, 수율: 20%)를 얻었다.

[0608] MS m/z (ESI): 550.2 [M+1].

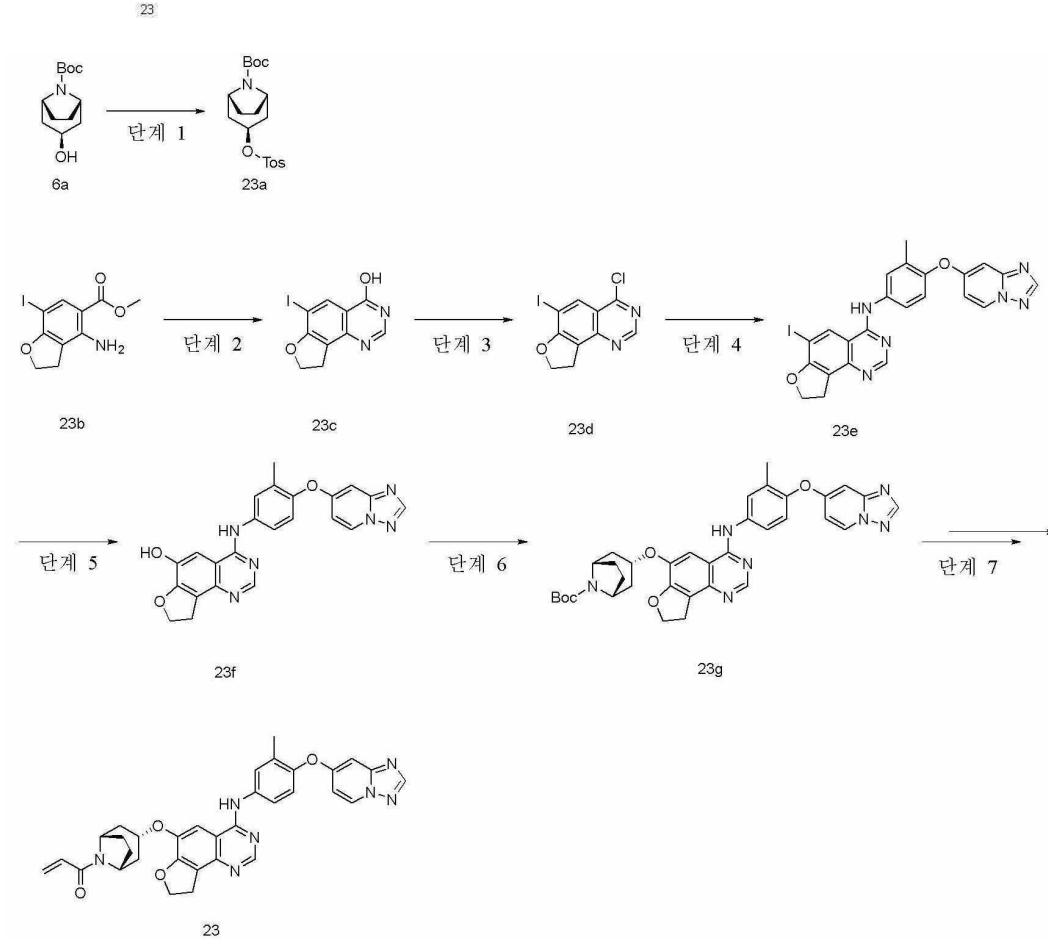
[0609] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.81 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.82-6.73 (m, 2H), 6.21 (dd, 1H), 5.80 (d, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.57 (d, 2H), 2.22 (s, 5H), 2.13-1.96 (m, 6H).

[0610] 실시예 23

[0611] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-8,9-디히드로푸로[2,3-*h*]퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **23**



[0612]



[0613]

[0614] 단계 1

[0615] tert-부틸 엔도-3-(*p*-톨루엔설포닐옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **23a**

[0616] 화합물 **6a**(4g, 17.6mmol), *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(4g, 21.1mmol), 4-디메틸아미노피리딘(2.17g, 17.6mmol)을 50mL의 디클로로메탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.27mg, 17.6mmol)을 첨가하고 16시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 용리제 시스템 B를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **23a**(4.5g, 수율: 67%)를 얻었다.

[0617] 단계 2

[0618] 6-요오도-8,9-디히드로푸로[2,3-*h*]퀴나졸린-4-페놀 **23c**

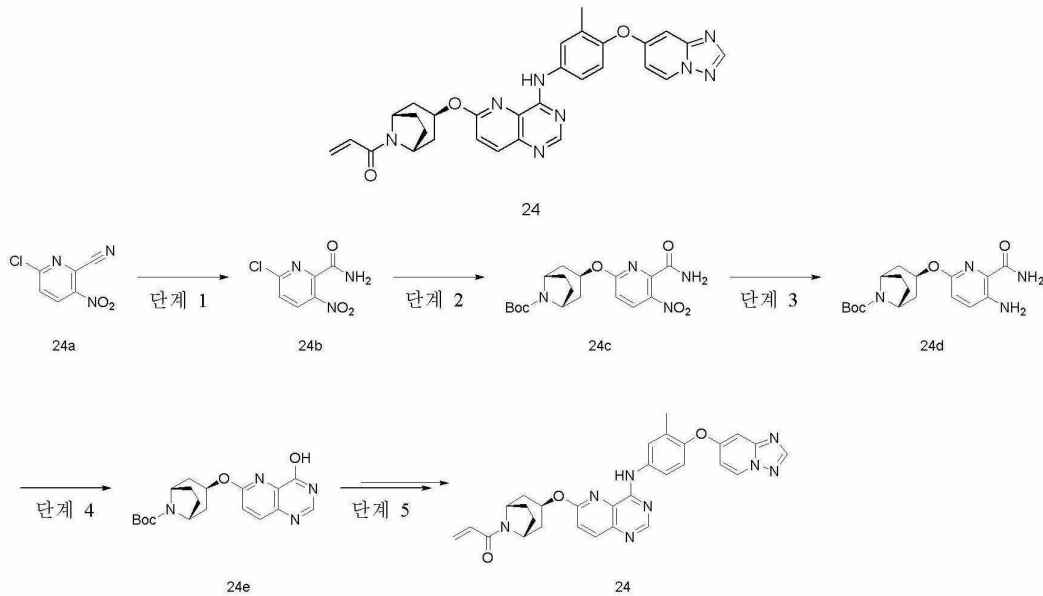
[0619] 메틸 4-아미노-7-요오도-2,3-디히드로벤조푸란-5-카르복실레이트 **23b**(1g, 3.13mmol, 특허 출원 "W02021249475A1"의 명세서 제93 페이지 실시예 11에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)를 에탄올(50mL)에 용해시키고, 포름아미딘 아세테이트(1.6g, 15.3mmol, Shanghai Shaoyuan)를 첨가하여 14시간 동안 환류 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후, 감압 농축하여 용매 대부분을 제거하고, 잔류물에 물을 첨가하고 0.5시간 동안 교반한 후, 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하고, 건조시킨 후 바로 조생성물 표제 화합물 **23c**(1g)를 얻었으며, 생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0620] MS *m/z* (ESI): 315.2 [M+1].

- [0621] 단계 3
- [0622] 4-클로로-6-요오도-8,9-디히드로푸로[2,3-*h*]퀴나졸린 **23d**
- [0623] 조생성물 화합물 **23c**(500mg, 1.59mmol)를 옥시염화인(20mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(41mg, 317 μ mol)을 첨가하고, 100°C에서 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후 얼음물에 붓고, 에틸 아세테이트(15mL×3)로 추출하여, 유기상을 합하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **23d**(529mg)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.
- [0624] MS *m/z* (ESI): 333.1 [M+1].
- [0625] 단계 4
- [0626] *N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)-6-요오도-8,9-디히드로푸로[2,3-*h*]퀴나졸린-4-아민 **23e**
- [0627] 조생성물 화합물 **23d**(300mg, 902 μ mol)를 이소프로판올(20mL)에 용해시키고, 화합물 **1d**(216mg, 898 μ mol)를 첨가하여 80°C에서 2시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **23e**(380mg, 수율: 78%)를 얻었다.
- [0628] MS *m/z* (ESI): 537.2 [M+1].
- [0629] 단계 5
- [0630] 4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-8,9-디히드로푸로[2,3-*h*]퀴나졸린-6-페놀 **23f**
- [0631] 화합물 **23e**(300mg, 559.3 μ mol)를 디메틸설폭사이드(3mL) 및 물(1mL)에 용해시키고, 수산화칼륨(94mg, 1.67mmol), 구리 아세틸아세토네이트(15mg, 57.3 μ mol, J&K), *N1,N2*-비스(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)옥스아미드(18.4mg, 56 μ mol, Shanghai Bide)를 첨가하여, 질소로 치환하고, 95°C에서 14시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **23f**(60mg, 수율: 25%)를 얻었다.
- [0632] MS *m/z* (ESI): 427.2 [M+1].
- [0633] 단계 6
- [0634] tert-부틸 엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-8,9-디히드로푸로[2,3-*h*]퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **23g**
- [0635] 화합물 **23f**(60mg, 140 μ mol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(10mL)에 용해시키고, 화합물 **23b**(86mg, 281 μ mol), 탄산 세슘(82mg, 281 μ mol)을 첨가하여 80°C에서 14시간 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 용리제 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **23g**(75mg, 수율: 83%)를 얻었다.
- [0636] MS *m/z* (ESI): 636.2 [M+1].
- [0637] 단계 7
- [0638] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)-8,9-디히드로푸로[2,3-*h*]퀴나졸린-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **23**
- [0639] 실시예 12의 합성 경로의 단계 2 내지 단계 3을 채택하여, 단계 2의 원료 화합물 **12a**를 화합물 **23g**로 대체하여 표제 화합물 **23**(40mg, 수율: 60%)을 얻었다.
- [0640] MS *m/z* (ESI): 590.2 [M+1].
- [0641] ¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.76 (t, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (dq, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.33 (d, 1H), 2.26 (d, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.85 (t, 1H), 1.74 (t, 1H).

[0642] 실시예 24

[0643] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판-2-엔-1-온 **24**



[0644]

[0645] 단계 1

[0646] 6-클로로-3-니트로피리딘카르복스아미드 **24b**

[0647] 6-클로로-2-시아노-3-니트로피리딘 **24a**(5g, 27.2mmol, Shanghai Roye)를 90% 황산(50mL)에 배치로 첨가하고, 70°C에서 3시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 실온으로 냉각시켜 얼음물에 붓고, 고체가 석출되고 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하고, 건조시킨 후 바로 조생성물 표제 화합물 **24b**(3g)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0648] MS m/z (ESI): 202.2 [M+1].

[0649] 단계 2

[0650] tert-부틸 엔도-3-((6-카르바모일-5-니트로피리딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **24c**

[0651] 화합물 **6a**(676.6mg, 3mmol)를 디메틸설폭시드(10mL)에 용해시키고, 빙수욕에서 칼륨 tert-부톡시드(835mg, 7.4mmol)를 첨가하고 자연적으로 실온으로 회복시켜 30분 동안 교반하면서 반응시킨 후, 화합물 **24b**(500mg, 2.5mmol)의 디메틸설폭시드(5mL) 용액을 첨가하여 2시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액에 물을 첨가하여 켄칭하고, 에틸 아세테이트(10mL×3)로 추출하여 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 A를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **24c**(500mg, 수율: 51.3%)를 얻었다.

[0652] MS m/z (ESI): 393.2 [M+1].

[0653] 단계 3

[0654] tert-부틸 엔도-3-((5-아미노-6-카르바모일피리딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **24d**

[0655] 화합물 **24c**(500mg, 1.27mmol)를 메탄올(10mL)에 용해시키고, 레이니 니켈(150mg)을 첨가하고, 수소 분위기 하에 12시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **24d**(320mg)를 얻었으며, 생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

[0656] MS m/z (ESI): 363.2 [M+1].

[0657] 단계 4

[0658] tert-부틸 엔도-3-((4-히드록시피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트

24e

[0659] 조생성물 화합물 **24d**(320mg, 882.9 μmol)를 디에톡시메틸 아세테이트(5mL, J&K)와 혼합하고, 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 감압 농축하고, 잔류물을 용리 시스템 C를 사용한 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 **24e**(110mg, 수율: 33%)를 얻었다.

[0660] MS m/z (ESI): 373.2 [M+1].

[0661] 단계 5

[0662] 1-(엔도-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,2-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **24**

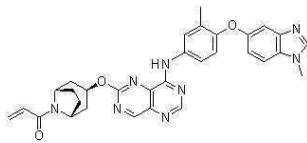
[0663] 실시예 16의 합성 경로의 단계 4 내지 단계 7을 채택하여, 단계 4의 원료 화합물 **16d**를 화합물 **24e**로 대체하여 표제 화합물 **24**(5mg, 수율: 10.8%)를 얻었다.

[0664] MS m/z (ESI): 549.2 [M+1].

[0665] ^1H NMR (500 MHz, MeOD): δ 8.76 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.83-6.73 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H), 5.91 (t, 1H), 5.81 (dd, 1H), 5.36 (dd, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26-2.15 (m, 3H), 2.05 (q, 2H).

[0666] 실시예 25

[0667] 1-(엔도-3-((8-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-2-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **25**



25

[0668]

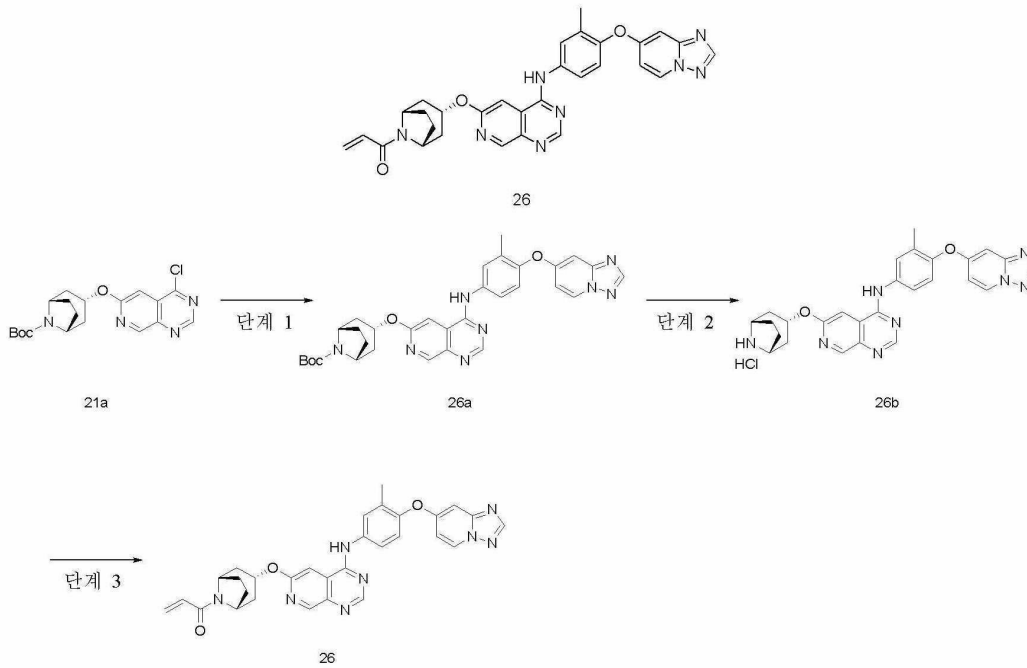
[0669] 실시예 22의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 화합물 **22a**를 *N*-(3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)-6-(메틸설폰닐)피리미도[5,4-*d*]피리미딘-4-아민(특허 출원 "WO2021156178A1"의 명세서 제41 페이지의 화합물 K에 개시된 방법으로 제조하여 얻음)으로 대체하여 표제 화합물 **25**(15mg, 수율: 20%)를 얻었다.

[0670] MS m/z (ESI): 563.2 [M+1].

[0671] ^1H NMR (500 MHz, MeOD): δ 9.25 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.84-5.75 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.93 (t, 3H), 2.44 (t, 3H), 2.33 (m, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.24-2.16 (m, 3H), 2.05 (m, 1H).

[0672] 실시예 26

[0673] 1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **26**



[0674]

[0675]

[0676]

[0677]

[0678]

[0679]

[0680]

[0681]

[0682]

[0683]

[0684]

[0685]

[0686]

[0687]

단계 1

tert-부틸 엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 **26a**

조생성물 화합물 **21a**(1.7g, 4.86mmol)를 이소프로판올(50mL)에 용해시키고, 화합물 **1d**(1.17g, 4.87mmol)를 첨가하여, 80°C에서 5시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **26a**(2.8g)를 얻었으며, 제품을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

MS *m/z* (ESI): 595.2 [M+1].

단계 2

6-((엑소-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일)옥시)-*N*-(4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)피리도[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 염산염 **26b**

조생성물 화합물 **26a**(2.8g, 4.7mmol)를 디클로로메탄(20mL)에 용해시키고, 20mL의 4M 염화수소 1,4-디옥산 용액(20mL)을 첨가하여 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여 바로 조생성물 표제 화합물 **26b**(2.5g)를 얻었으며, 생성물을 정제 없이 다음 단계 반응에 바로 사용하였다.

MS *m/z* (ESI): 495.2 [M+1].

단계 3

1-(엑소-3-((4-((4-([1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-7-일옥시)-3-메틸페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **26**

조생성물 화합물 **26b**(2.5g, 4.7mmol)를 20mL의 디클로로메탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.8g, 14mmol)을 첨가하고, 빙수욕에서 아크릴일 클로라이드(469mg, 5.18mmol)를 첨가하여 10분 동안 반응시키고, 반응액을 감압 농축하여, 잔류물을 고성능 액체 분취용 크로마토그래피(Waters-2545, 크로마토그래피 컬럼: YMC Triart-Exrs C18, 30*150mm, 5μm; 이동상: 수상(10mmol/L 중탄산암모늄) 및 아세트니트릴, 구배비: 아세트니트릴 30%~45%, 유속: 30mL/분)로 정제하여 표제 화합물 **26**(1.5g, 수율: 58%)을 얻었다.

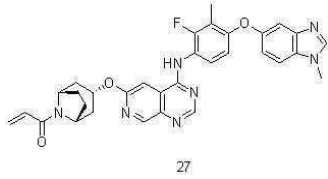
MS *m/z* (ESI): 549.2 [M+1].

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.86 (s, 1H), 8.94 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.72 (dd, 1H), 5.61 (tt, 1H), 4.64 (dt, 2H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09-2.01

(m, 1H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.69 (t, 1H), 1.55 (t, 1H).

[0688] 실시예 27

[0689] 1-(엑소-3-((4-((2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **27**



[0690]

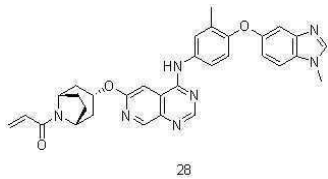
[0691] 실시예 26의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 화합물 **1d**를 2-플루오로-3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)아닐린으로 대체하여 표제 화합물 **27**(50mg, 수율: 45.3%)을 얻었다.

[0692] MS *m/z* (ESI): 580.2 [M+1].

[0693] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 5.78-5.68 (m, 2H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (dd, 1H), 2.31 (d, 4H), 2.17 (dt, 1H), 2.05 (q, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.76 (t, 1H).

[0694] 실시예 28

[0695] 1-(엑소-3-((4-((3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)페닐)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)옥시)-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)프로판-2-엔-1-온 **28**



[0696]

[0697] 실시예 26의 합성 경로를 채택하여, 단계 1의 원료 화합물 **1d**를 3-메틸-4-((1-메틸-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-5-일)옥시)아닐린으로 대체하여 표제 화합물 **28**(50mg, 수율: 47%)을 얻었다.

[0698] MS *m/z* (ESI): 562.2 [M+1].

[0699] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 5.79-5.70 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.05 (q, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.72 (t, 1H).

[0700] **생물학적 평가**

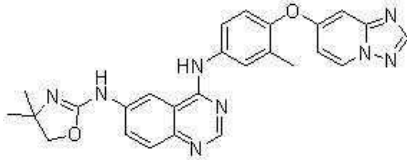
[0701] 이하 시험예를 결부하여 본 개시를 추가로 설명할 것이나, 이러한 시험예는 본 개시의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0702] **시험예 1:** Ba/F3 세포 증식 실험

[0703] 대수 성장 EGFR 야생형 Ba/F3 세포(Cobioer, 카탈로그 번호: CBP73110)를 취하여 2.5×10³개 세포/100uL의 성장 배지로 96-웰 플레이트에 접종하고, 대수 성장기의 HER2 야생형 Ba/F3 세포(Cobioer, 카탈로그 번호: CBP73110) 또는 HER2 A775_G776insYVMA 돌연변이 Ba/F3(Cobioer, 카탈로그 번호: CBP73184)을 5×10³개 세포/100uL의 성장 배지로 96-웰 플레이트에 접종하여, 37°C의 세포 인큐베이터에 밤새 방치하였고, 2일째, 배지로 3배 구배 희석된 100uL/웰 화합물을 첨가하였으며, 모든 처리는 3부씩 수행하였다. 37°C 세포 인큐베이터에서 72시간 동안 계속 배양하였다. Celltiter-Glo Luminescent 세포 생존을 분석을 수행하였다.

[0704] 이하 공식에 따라 각 웰에 대응하는 세포 증식률을 계산하였다: 증식%=(시험 대상 화합물 웰 G3-G0 평균값)/(DMSO 대조 웰 G3 평균값-G0 평균값)*100. 각 구배 농도 웰에 대응하는 증식을 및 이의 농도에 따라, Prism Graphpad 소프트웨어를 이용하여 세포 증식의 구배 곡선을 피팅하고, 화합물의 GI₅₀을 계산하였다(GI₅₀은 세포 증식 억제율이 50%일 때에 대응하는 화합물 농도로 정의됨).

[0705] HER2 선택적 억제제 투카티닙(tucatinib, 특허 W02007059257A2의 실시예 11을 참조하여 합성)구조는 다음과 같다:



[0706]

[0707] 표 1. Ba/F3 세포 증식에 대한 본 개시의 화합물의 억제 활성 GI₅₀값

실시예 번호	HER2 WT/ BaF3 GI ₅₀ (nM)	HER2 WT/ BaF3 Imax %	HER2 A775_G776 ins YVMA/ BaF3 GI ₅₀ (nM)	HER2 A775_G776 ins YVMA/ BaF3 Imax %	EGFR WT/ BaF3 GI ₅₀ (nM)	EGFR WT/ BaF3 Imax %
1	4.1	100	3.4	100	3742	97
2	18.9	100	24.0	100	2302	99
6	25.2	100	21.4	100	-	-
8	6.3	100	15.7	100	-	-
9	13.5	100	13.8	100	-	-
10	9.3	100	10.3	100	2840	100
13	4.8	100	8.2	100	-	-
15	14.9	100	19.4	100	-	-
16	9.0	100	15.7	100	7350	73
17	5.1	100	13.9	100	-	-
18	17.7	100	23.6	100	2129	100
19	14.9	100	27.0	100	-	-
20	13.2	100	15.5	100	3506	100
21	5.3	100	10.4	100	913	100
26	9.2	100	23.4	100	1629	100
27	12.5	100	-	-	-	-
28	18.1	100	-	-	>10000	-1.76
투카티닙	-	-	309.23	100	-	-

[0708]

[0709] 결론: 본 개시의 화합물은 HER2 엑손 20 YVMA 삽입 돌연변이 및 HER2 야생형 의존성 Ba/F3 세포의 증식에 대해 강력한 억제 효과를 가지며, EGFR 야생형 의존성 Ba/F3 세포에 비해 비교적 강한 선택성을 가지며; 또한, 본 개시 화합물은 HER2 엑손 20 YVMA 삽입 돌연변이에 대한 Ba/F3 세포 증식 억제 활성이 투카티닙보다 현저히 우수하다. **시험예 2: 약동학적 평가**

[0710] TPGS: D-α-비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트

[0711] HPMC: 히드록시프로필 메틸셀룰로오스

[0712] PEG400: 폴리에틸렌 글리콜 400

[0713] 가. SD 래트 시험

[0714] 1. 요약

[0715] SD 래트를 시험 동물로 하여, SD 래트에게 실시예의 화합물을 위관(i.g.)으로 투여한 후, 다양한 시점에서 혈장

내 약물 농도를 LC/MS/MS 방법으로 측정하였다. SD 래트 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 거동을 연구하고 이의 약동학적 특징을 평가하였다.

[0716] 2. 시험 방안

[0717] 2.1. 시험 의약품

[0718] 실시예 10의 화합물.

[0719] 2.2. 시험 동물

[0720] 수컷 절반, 암컷 절반의 SD 래트 4마리, Weitong Lihua Experimental Animal Technology Co., Ltd.에서 제공하였다. 하룻 밤 금식시킨 후 개별적으로 위관으로 투약하였다.

[0721] 2.3. 약물 배합

[0722] 각각 일정량의 실시예의 화합물을 칭량하여, 5% DMSO+20% PEG400+70%(10% TPGS)+5%(1% HPMC K100LV)를 첨가하여 5mg/mL의 무색 투명한 용액을 배합하였다.

[0723] 2.4. 투약

[0724] 투약 용량은 50mg/kg이고, 투약 부피는 10.0mL/kg이다.

[0725] 3. 조작

[0726] 투약 전과 투약 후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0시간에 안와에서 혈액 0.2mL를 채취하여, EDTA-K2 항응고 튜브에 넣고 10000rpm에서 1분 동안(4℃) 원심분리하고, 1시간 이내에 혈장을 분리하여 시험을 위해 드라이아이스로 보관하였다. 혈액 채취로부터 원심분리까지의 과정은 빙수욕 조건 하에 조작하였다. 투약 후 2시간에 음식을 섭취시켰다.

[0727] 상이한 농도의 약물을 투약한 후 SD 래트의 혈장에서 시험 대상 화합물의 함량을 측정하였다: 투약한 후 각 시점에서 SD 래트의 혈장 샘플 50 µL, 25 µL의 캄프토테신(1 µg/mL) 및 450 µL의 아세토니트릴을 취하여, 볼텍싱하여 혼합하고, 3700rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액 0.1 µL를 취하여 LC/MS/MS 분석을 수행하였다.

[0728] 4. 약동학적 파라미터 결과

[0729] 표 2. SD 래트 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 파라미터

번호	혈중 약물 농도 C _{max} (ng/mL)	곡선 아래 면적 AUC _{0-t} (h*ng/mL)	반감기 T _{1/2} (h)	제거율 CL/F (mL/분/kg)	겉보기 분포 용적 V _z /F(mL/kg)
실시예 10의 화합물	19280	70780	2.3	14.7	2952

[0730] 결론: 본 개시의 화합물은 SD 래트 체내 노출량이 높아, 유의한 약동학적 이점을 갖는다.나. C57 마우스 시험

[0731] 1. 요약

[0732] C57 마우스를 시험 동물로 하여, C57 마우스에게 실시예의 화합물을 위관(i.g.)으로 투여한 후, 다양한 시점에 혈장 내 약물 농도를 LC/MS/MS 방법으로 측정하였다. C57 마우스 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 거동을 연구하고 이의 약동학적 특징을 평가하였다.

[0733] 2. 시험 방안

[0734] 2.1. 시험 의약품

[0735] 실시예 10의 화합물, 실시예 18의 화합물 및 실시예 26의 화합물.

[0736] 2.2. 시험 동물

[0737] 암컷의 C57 마우스 27마리, 3개의 그룹으로 나누고, Beijing Huafukang Biotechnology Co., Ltd.에서 제공하였다. 각각 위관으로 투약하였다.

[0739]

2.3. 약물 배합

[0740]

각각 일정량의 실시예의 화합물을 칭량하고, 5% DMSO+20%PEG400+70%(10% TPGS)+5%(1%HPMC K100LV)를 첨가하여, 2.5mg/mL의 무색 투명한 용액으로 배합하였다.

[0741]

2.4. 투약

[0742]

투약 용량은 50mg/kg이고, 투약 부피는 20.0mL/kg이다.

[0743]

3. 조작

[0744]

투약 전과 투약 후 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0시간에 안와에서 혈액 0.1mL를 채취하여, EDTA-K2 항응고 튜브에 넣고 10000rpm에서 2분 동안(4℃) 원심분리하고, 1시간 이내에 혈장을 분리하여 시험을 위해 -20℃에서 보관하였다. 혈액 채취로부터 원심분리까지의 과정은 빙수욕 조건 하에 조작하였다. 투약 후 2 시간에 음식을 섭취시켰다.

[0745]

상이한 농도의 약물을 투약한 후 C57 마우스 혈장에서 시험 대상 화합물의 함량을 측정하였다: 약물 투약한 후 각 시점에서 C57 마우스 혈장 샘플 50 μL, 25 μL의 라베탈롤(1 μg/mL) 및 450 μL의 아세토니트릴을 취하여, 볼텍싱하여 혼합하고, 3700rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액 0.1 μL를 취하여 LC/MS/MS 분석을 수행하였다.

[0746]

4. 약동학적 파라미터 결과

[0747]

표 3. C57 마우스 체내에서 본 개시의 화합물의 약동학적 파라미터

번호	혈중 약물 농도 Cmax (ng/mL)	곡선 아래 면적 AUC _{0-t} (h*ng/mL)	반감기 T1/2 (h)	제거율 CL/F (mL/분/kg)	겉보기 분포 용적 Vz/F(mL/kg)
실시예 10의 화합물	14000	31189	1.6	26.5	3755
실시예 18의 화합물	12726	44909	2.5	18.5	3931
실시예 26의 화합물	11267	32058	1.3	26.0	2882

[0748]

[0749]

결론: 본 개시의 화합물은 C57 마우스 체내의 노출량이 높아, 유의한 약동학적 이점을 갖는다.