



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0102060
(43) 공개일자 2013년09월16일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7007907
 (22) 출원일자(국제) 2011년08월31일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2013년03월28일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/049950
 (87) 국제공개번호 WO 2012/030948
 국제공개일자 2012년03월08일
 (30) 우선권주장
 61/379,309 2010년09월01일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 암비트 바이오사이언시즈 코포레이션
 미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 소렌토 밸리
 볼러바드 4215
 (72) 발명자
 해드 마이클 제이
 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 소렌토 밸리
 볼러바드 4215
 할러데이 마크 더블유
 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 소렌토 밸리
 볼러바드 4215
 로우바텀 마틴
 미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 소렌토 밸리
 볼러바드 4215
 (74) 대리인
 제일특허법인</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **퀴나졸린 화합물 및 이의 사용 방법**

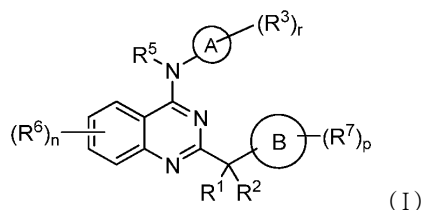
(57) 요 약

본 발명은, JAK2 키나아제-, JAK3 키나아제- 또는 TYK2 키나아제-매개된 질환을 포함하는 JAK 키나아제 매개된 질환을 치료하기 위한 화학식 (I)의 퀴나졸린 화합물을 제공한다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물:



A는 아졸일이고;

B는 6-원 질소 함유 헤테로아릴이고;

R¹ 및 R²는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:

(i) R¹ 및 R²는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;

(ii) R¹ 및 R²는 둘다 -OR⁸이거나, R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로(deutero), 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, =O, =N-OR²¹, -R^xOR²¹, -R^xN(R²²)₂, -R^xS(O)_qR²³, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ 및 -C(O)N(R²²)₂로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 O, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되고;

(iii) R¹은 수소 또는 할로이고; R²는 할로이고;

(iv) R¹은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR^yR^z 및 -C(O)OR^w로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고, R²는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;

(v) R¹은 할로, 듀테로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, 또는 -S(O)_qR¹⁵이고; R²는 수소, 듀테로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

R³은 각각 독립적으로 수소, 듀테로, 할로, 알킬, 시아노, 할로알킬, 듀테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고;

R⁵는 수소 또는 알킬이고;

R⁶은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 니트로, 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR¹⁹C(O)R¹⁸, -R^xC(O)OR¹⁸ 및 -R^xNR¹⁹S(O)_qR^v로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;

R⁷는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 -R^xOR^w이고;

R⁸은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;

R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;

R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 $-C(O)OR^8$ 이고;

R^{12} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ 및 $-C(O)NR^yR^z$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:

(i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알콕시, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되거나;

(ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이때 상기 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴은, 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 임의적으로 옥소로 치환되고;

R^{15} 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환되고;

R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;

R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:

(i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;

(ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;

R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;

R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;

R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

R^y 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

R^w 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:

(i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;

(ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

n 은 0 내지 4이고;

r 은 1 내지 3이고;

p 는 0 내지 4이고;

q 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 함께 =O를 형성하는, 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 둘다 플루오로인, 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 수소, 알킬 또는 알콕시인, 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 이 각각 독립적으로 듀테로, 시아노, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 사이클로알킬, 알킬설펜일, 알킬설펜일 아미노, 아미노카본일, 헤테로사이클일아미노카본일, 옥소-치환된 헤테로사이클일, 카복실, 포름일아미노 및 아세틸아미노인, 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

n 이 0 또는 1인, 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

p가 1인, 화합물.

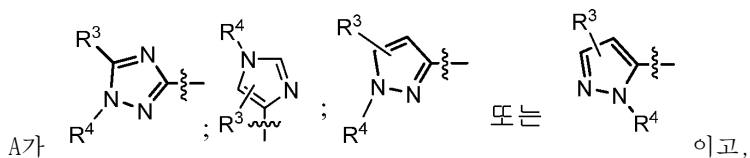
청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 피라졸일, 이미다졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 티아다리아졸일, 또는 트리아아졸일인, 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,



이때, R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고, R^4 는 각각 독립적으로 수소, 또는 알킬인, 화합물.

청구항 10

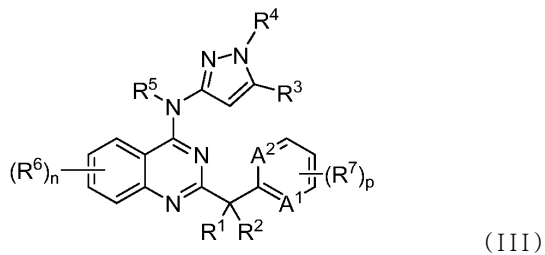
제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

R^7 이 할로인, 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물:

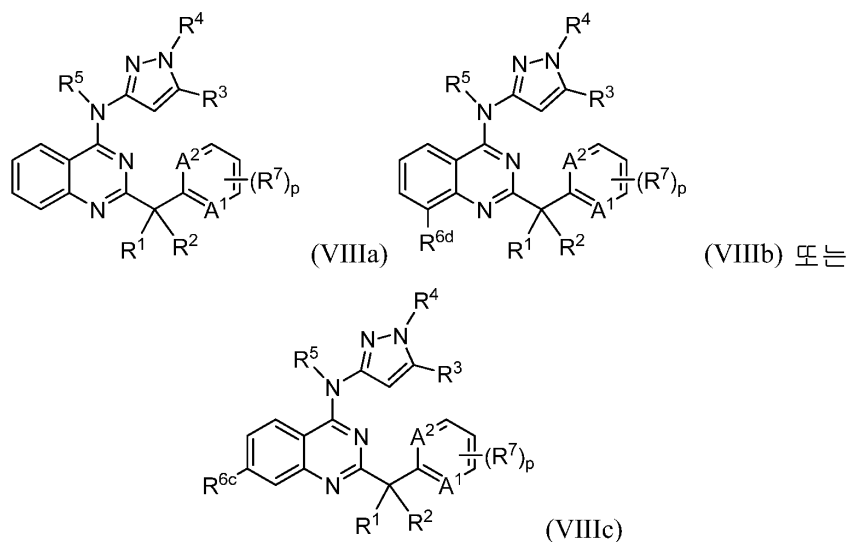


상기 식에서,

A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상이 N이다.

청구항 12

하기 화학식 (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되며, A^1 및 A^2 중 하나 이상은 N이고;

R^1 및 R^2 는 하기와 같이 선택되고:

(i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하거나;

(ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이고;

R^3 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되고;

R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, 알킬설폰일, 알킬설폰일아미노, 아미노카본일, 헤테로사이클일아미노카본일, 옥소-치환된 헤테로사이클일, 카복실, 포름일아미노 및 아세틸아미노로부터 선택되고;

R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

p는 1 또는 2이다.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

A^1 및 A^2 가 N 및 CH로부터 선택되며, A^1 및 A^2 중 하나 이상이 N이고;

R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하거나; R^1 및 R^2 둘다가 할로이고;

R^3 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되고;

R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노, 아미노카본일, 헤테로사이클일아미노카본일, 옥소-치환된 헤테로사이클일, 카복실, 포름일아미노 및 아세틸아미노로부터 선택되고;

R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

p는 1인, 화합물.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

A^1 및 A^2 가 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 및 A^2 중 하나 이상이 N이고;

R^1 및 R^2 가 함께 =O를 형성하거나; R^1 및 R^2 가 둘다 플루오로이고;

R^3 가 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

R^{6c} 가 할로, 시아노, 알킬 및 알콕시로부터 선택되고;

R^{6d} 가 할로 및 알킬로부터 선택되고;

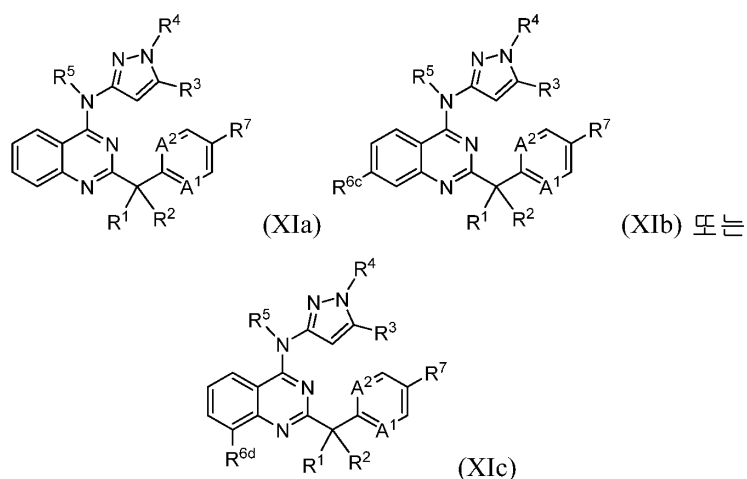
R^7 이 플루오로이고;

p가 1인, 화합물.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 (XIa), (XIb) 또는 (XIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상이 N이고;

R^3 은 수소 또는 알킬이고;

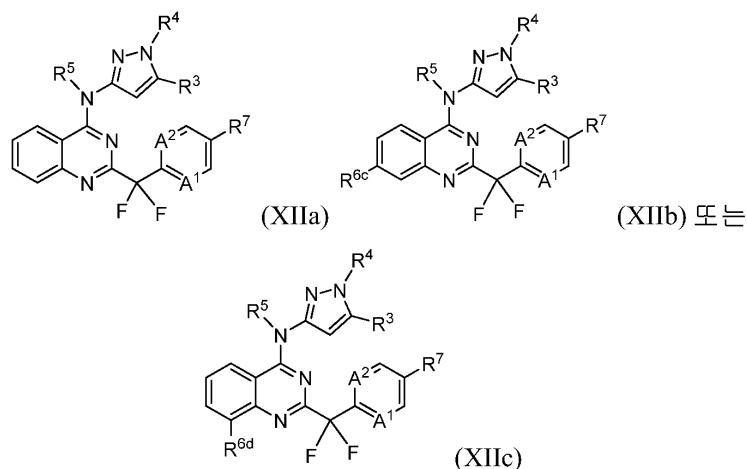
R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되고;

R^{6d}는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, 알킬설펜일, 알킬설펜일아미노, 아미노카본일, 헤테로사이클일아미노카본일, 옥소-치환된 헤테로사이클일, 카복실, 포름일아미노 및 아세틸아미노로부터 선택된, 화합물.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 (XIIa), (XIIb) 또는 (XIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

A¹ 및 A²는 N 및 CH로부터 선택되되, A¹ 및 A² 중 하나 이상이 N이고;

R³은 수소 또는 알킬이고;

R^{6c}는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되고;

R^{6d}는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, 알킬설펜일, 알킬설펜일아미노, 아미노카본일, 헤테로사이클일아미노카본일, 옥소-치환된 헤테로사이클일, 카복실, 포름일아미노 및 아세틸아미노로부터 선택된다.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물:

(5-플루오로피리딘-2-일)(4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)메탄올;

2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-일)-5-메틸티아졸-2-아민;

2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-플루오로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 7-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-7-카보니트릴;
 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카보니트릴;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-에틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(메틸설펜일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(메틸설펜일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복사마이드;
 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-7-카복사마이드;
 4-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)모폴린-3-온;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)포름아마이드;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-N-(옥세탄-3-일)퀴나졸린-8-카복사마이드;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-올;
 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실레이트;
 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)아세트아마이드;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8니트로퀴나졸린-4-아민;
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4,8-다이아민;
 8-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)메탄설펜아마이드; 및
 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실산.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항의 화합물을 치료 효과량 투여하는 것을 포함하는 JAK-조절되는 질환의 치료 방법.

청구항 20

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항의 화합물을 치료 효과량 투여하는 것을 포함하는 JAK2-조절되는 질환의 치료 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서,
JAK2가 야생형(wild type) 또는 변이형(mutant) JAK2인, 방법.

청구항 22

제 19 항에 있어서,
상기 질환이 암, 골수증식성질환, 염증 또는 자가면역 질환인, 방법.

청구항 23

제 20 항에 있어서,
항증식제, 항염증제, 면역조절자 및 면역억제제로부터 선택된 제 2의 약학 제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,
JAK-조절되는 질환을 치료하기 위한 화합물.

청구항 25

JAK-조절되는 질환 치료용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, JAK 키나아제의 조절자인 화합물, 이를 포함하는 조성물 및 이들의 사용 방법을 제공한다. 상기 화합물은 JAK2, JAK3 또는 TYK2 키나아제를 포함하는 JAK와 관련된 질환 또는 장애, 또는 이러한 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 완화시키는 데 유용하다. 혈행성(blood borne) 및 고형 종양을 포함하는 암의 치료 방법을 추가로 제공한다.

[0002] 본 출원은 2010년 9월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/379,309호를 주장하며, 이들 전체를 참고로서 본원에 인용한다.

배경기술

[0003] JAK 키나아제 계열은 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2 일원을 포함하는 세포질 단백질 키나아제 계열이다. JAK 키나아제를 모집하는 성장 인자 또는 사이토카인 수용체는 인터페론 수용체, 인터류킨 수용체(사이토카인 IL-2 내지 IL-7, IL-9 내지 IL-13, IL-15, IL-23에 대한 수용체), 다양한 호르몬 수용체(에리트로포이에틴(Epo) 수용체, 트롬보포이에틴(Tpo) 수용체, 랩틴 수용체, 인슐린 수용체, 프로락틴(PRL) 수용체, 그라눌로사이트 콜로니

(Granulocyte Colony)-자극 인자(G-CSF) 수용체 및 성장 호르몬 수용체), 수용체 단백질 티로신 키나아제(예컨대 EGFR 및 PDGFR), 및 백혈병 억제 인자(LIF), 오킨스타틴 M(OSM), IFN $\alpha/\beta/\gamma$, 그레놀로사이트-마크로파지 콜로니-자극 인자(GM-CSF), 섬모 신경영양성 인자(CNTF), 카디오토로핀-1(CT-1)을 포함한다(문헌[Rane, S.G. and Reddy E.P., Oncogene 2000 19, 5662-5679] 참조).

[0004] 포스포릴화된 수용체는 JAK와 상호작용하며 다른 SH-2 도메인을 함유하는 신호화 분자, 예컨대 STAT 계열의 전사 인자, Src 계열 키나아제, MAP 키나아제, PI3 키나아제 및 단백질 티로신 포스파타아제에 대한 도킹 사이트로서 역할을 한다(문헌[Rane S.G. and Reddy E.P., Oncogene 2000 19, 5662-5679]). 잠복성 세포질 전자 인자 계열인 STAT는 JAK에 대한 가장 잘 특징화된 하류 기질이다. STAT 단백질은 그의 SH2 도메인을 통해 포스포릴화된 사이토카인 수용체에 결합하여 JAK로 포스포릴화되고, 이들을 이량체화시키고, 방출시키고, 최종적으로 핵으로 전위시키고, 여기서 이들은 유전자 전사를 활성화시킨다. 지금까지 확인된 다양한 STAT 일원은 STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5(STAT5a 및 STAT5b 포함) 및 STAT6이다.

[0005] JAK 키나아제가 이러한 수용체를 통해 중요한 신호화 역할을 수행하기 때문에, 지방 대사 장애, 성장 장애 및 면역계 장애는 모두 잠재적 치료 표적이다.

[0006] JAK 키나아제 및 JAK2 돌연변이는 골수증식 장애, 암(혈형성 및 고형 종양 포함)에 관련된다. 예시적 장애는 만성 골수 백혈병(CML), 진성 적혈구증가증(PCV), 본태성 혈소판 증가증(ET), 1차 골수섬유증(PMF), 만성 호산구 백혈병(CEL), 만성 골수단핵구 백혈병(CMML) 및 전신 비만세포증(SM)을 포함한다. 골수증식 장애는 JAK 자체에 대한 기능 획득 돌연변이로부터, 또는 종양단백질 BCR-ABL에 의한 활성화로부터 기인하며, 이는 JAK2 경로를 특이적으로 활성화시키는 것으로 여겨진다. 몇몇 문헌은 다양한 장애에서의 JAK2 돌연변이의 역할을 기재한다. 문헌[Samanta et al. Cancer Res 2006, 66(13), 6468-6472], [Sawyers et al. Cell, 1992, 70, 901-910], [Tefferi N. Eng. J. Med. (2007) 356(5): 444-445], [Baxter et al. Lancet (2005) 365: 1054-1056], [Levine et al. Blood (2006, Jones et al. Blood (2005) 106:2162-2168) 107:4139-4141], [Campbell et al. Blood (2006) 107(5): 2098-2100], [Scott et al. N. Eng. J. Med. 2007 356(5): 459-468], [Mercher et al. Blood (2006) 108(8): 2770-2778], [Lacronique et al. Science (1997) 278: 1309-1312], [Lacronique et al. Blood (2000) 95:2535-2540], [Griesinger F. et al. Genes Chromosomes Cancer (2005) 44:329-333], [Bousquet et al. Oncogene (2005) 24:7248-7252], [Schwallier et al. MoI. Cell. 2000 6,693-704], [Zhao et al. EMBO 2002 21(9), 2159-2167] 참조.

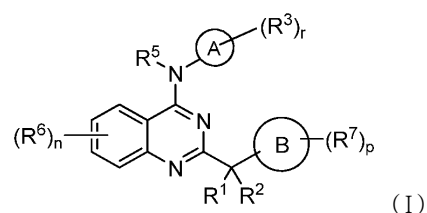
[0007] 문헌은 또한 JAK가 안드로젠 내성 전립선암을 비롯한 전립선암에 대한 표적으로서 역할을 할 수 있다고 기재한다(문헌[Barton et al. Mol. Canc. Ther. 2004 3(1), 11-20], [Blume-Jensen et al. Nature (2001) 411(6835):355-356] 및 [Bromberg J Clin Invest. (2002) 109(9): 1139-1142], [Rane Oncogene (2000) 19(49):5662-5679] 참조). 사이토카인 신호화 경로의 탁월한 매개자로서의 JAK는 염증 및 이식 거부에 대한 치료 표적이 될 것으로 고려된다(문헌[Borie et al., Transplantation (2005) 79(7):791-801] 및 [Milici et al, Arthritis Research (2008) 10(R14): 1-9] 참조).

[0008] JAK 신호화의 조절 장애에 기인한 많은 질환들의 경우, 많은 소분자 JAK 억제제가 최근 개발되었다. 임상전 개발에서의 화합물의 예는 TG101209(타게젠(TargeGen))을 포함하고, 임상 연구에서 조사되고 있는 화합물의 예는 UNCB018424(인사이트), XL019(엑셀릭시스) 및 TG101348(타게진)을 포함한다(문헌[Pardanani et al. Leukemia 2007, 21: 1658-1668] 및 [Pardana, A. Leukemia 2008 22:23-20] 참조).

[0009] 그러나, JAK 신호화 경로의 효소의 억제제로서 유용한 신규 화합물 부류의 제공 필요성이 여전히 계속 존재한다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



- [0012] A는 아졸일이고;
- [0013] B는 6-원 질소 함유 헤테로아릴이고;
- [0014] R^1 및 R^2 는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:
- [0015] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;
- [0016] (ii) R^1 및 R^2 는 둘다 -OR⁸이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로(deutero), 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, =O, =N-OR²¹, -R^xOR²¹, -R^xN(R²²)₂, -R^xS(O)_qR²³, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ 및 -C(O)N(R²²)₂로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 O, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고;
- [0017] (iii) R^1 은 수소 또는 할로이고; R^2 는 할로이고;
- [0018] (iv) R^1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR^yR^z 및 -C(O)OR^w로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, R^2 는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;
- [0019] (v) R^1 은 할로, 듀테로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, 또는 -S(O)_qR¹⁵이고; R^2 는 수소, 듀테로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;
- [0020] R³은 각각 독립적으로 수소, 듀테로, 할로, 알킬, 시아노, 할로알킬, 듀테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고;
- [0021] R⁵는 수소 또는 알킬이고;
- [0022] R⁶은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 니트로, 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR¹⁹C(O)R¹⁸, -R^xC(O)OR¹⁸ 및 -R^xNR¹⁹S(O)_qR^v로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;
- [0023] R⁷는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 -R^xOR^w이고;
- [0024] R⁸은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0025] R⁹는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0026] R¹⁰은 수소 또는 알킬이고;
- [0027] R¹¹은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 -C(O)OR⁸이고;
- [0028] R¹²는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, -C(O)R^v, -C(O)OR^w 및 -C(O)NR^yR^z로부터 선택되며, 이때 상기 알킬,

알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0029] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:

[0030] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알콕시, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되거나;

[0031] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이때 상기 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴은, 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 임의적으로 옥소로 치환되고;

[0032] R^{15} 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되고;

[0033] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;

[0034] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:

[0035] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;

[0036] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

[0037] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0038] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;

[0039] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0040] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;

[0041] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

- [0042] R^v 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0043] R^w 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;
- [0044] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:
- [0045] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;
- [0046] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0047] n은 0 내지 4이고;
- [0048] r은 1 내지 3이고;
- [0049] p는 0 내지 4이고;
- [0050] q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.
- [0051] 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 JAK 키나아제(JAK 키나아제) 조절자로서 활성을 갖는다. 상기 화합물은 야생형 및/또는 변이형 JAK 키나아제를 포함하는 JAK 키나아제의 활성을 조절하기 위한 의학적 치료, 약학 조성물 및 방법에 유용하다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 상기 화합물은 JAK2 키나아제 조절자로서의 활성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 JAK2 키나아제를 비롯한 JAK 키나아제의 억제제이다.
- [0052] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물은 화학식 (I)의 화합물이다.
- [0053] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (I)의 화합물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 수화물이다.
- [0054] 또한 적절한 경로와 본원에 제공된 하나 이상의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 수화물의 유효한 농도를 함유하고, 선택적으로 하나 이상의 약학적 담체를 포함하는 수단에 의한 투여를 위해 제형화된 약학 조성물이 제공된다.
- [0055] 그러한 약학 조성물은, 골수증식성 장애, 예컨대 진성 적혈구증가증(PCV), 본태성 혈소판 증가증(ET), 1차 골수섬유증(PMF), 만성 호산구 백혈병(CEL), 만성 골수단핵구 백혈병(CMML), 전신 비만세포증(SM) 및 특발 골수섬유증; 백혈병, 예컨대 만성 골수 백혈병(CML), 이마티니브-내성형 CML, 급성 골수 백혈병(AML) 및 AML의 아형, 급성 거대핵모세포 백혈병(AMKL); 림프구증식성 질환, 예컨대 골수증; 암, 예컨대 두경부암, 전립선암, 유방암, 난소암, 흑색종, 폐암, 뇌종양, 췌장암 및 신장암; 및 면역 기능장애, 면역결핍 또는 면역조절 관계 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 조직 이식 거부, 이식편대숙주 질환, 상처 치유, 신장 질환, 다발 경화증, 갑상선염, 1형 당뇨병, 사코이드증, 건선, 알레르기 비염, 염증성 장질환(크론병 및 궤양성 대장염(UC) 포함), 전신 홍반성 낭창(SLE), 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 골다공증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 안구건조증(또는 건성 각막결막염(KCS))을 비제한적으로 포함하는 질환 또는 장애의 치료, 예방, 또는 개선에 효과량을 전달한다. 하나의 실시양태에서, 이런 질환 또는 장애는 JAK2, JAK3 또는 TYK2를 비롯한 JAK 키나아제에 의해 조절되거나 또는 다르게는 영향을 받는다.
- [0056] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 아데노신 A3 수용체의 활성 조절자이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 아데노신 A3-매개된 증상, 장애 또는 질환 중 하나 이상을 예방, 치료 또는 완화시키는 데 유용하다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 녹내장 또는 고안압증(ocular hypertension) 중 하나 이상의 증상을 예방, 치료 또는 완화시키는 데 유용하다.
- [0057] 특정 실시양태에서, 본 발명은 아데노신 A3 수용체를 효과량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물을 접촉시키는 것을 포함하는 아데노신 A3 수용체의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

- [0058] 특정 실시양태에서, 본 발명은 아데노신 A3 수용체를 효과량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물을 접촉시키는 것을 포함하는 아데노신 A3 수용체의 활성을 하향 조절(down regulating)하는 방법을 제공한다.
- [0059] 또한 본원에서 본원에 기재된 질환 및 장애의 치료를 위한 다른 약학적 활성 작용제와 조합하여 본원에 제공된 하나 이상의 화합물 또는 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 사용한 병용요법(combination therapy)이 제공된다.
- [0060] 하나의 실시양태에서, 그러한 부가적인 약학적 제제는 하나 이상의 화학요법제, 항증식제, 항염증제, 면역조절자 또는 면역억제제를 포함한다.
- [0061] 본원에 제공된 화합물 또는 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물은, 상술한 하나 이상의 제제의 투여와 동시에, 그 전에, 또는 그 후에 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물 및 상술한 하나 이상의 제제를 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다.
- [0062] 특정 실시양태에서, 야생형 및/또는 돌연변이 JAK2 키나아제와 같은 JAK2 키나아제를 포함하는 JAK 키나아제에 의해 조절되거나 또는 영향을 받는 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상 또는 원인을 치료, 예방 또는 개선하는 방법이 본원에서 제공된다. 다른 실시양태에서, JAK3 키나아제에 대해 선택적으로 JAK2 키나아제를 조절함에 의해 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 개선하는 방법이 본원에서 제공된다. 또다른 실시양태에서, JAK2 키나아제에 대해 선택적으로 JAK3 키나아제를 조절함에 의해 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 개선하는 방법이 본원에서 제공된다. 하나의 실시양태에서, 혈행성 및 고형 종양을 비롯한 암을 치료, 예방 또는 개선하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0063] 상기 방법 실시시에, 비경구, 경구 또는 정맥내 전달을 포함하는 전신 전달, 또는 국소적 또는 국부적 적용을 위해, 제형화된 화합물 또는 치료적으로 유효한 농도의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 치료해야 하는 질환 또는 장애의 증상을 나타내는 개인에게 투여한다. 그 양은 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 개선 또는 제거하기에 효과적인 양이다.
- [0064] 본원에 기술된 주제의 이러한 양태 및 다른 양태들은 하기 상세한 설명을 참조하여 더욱 명백하게 될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0065] 본 발명은 JAK2 키나아제를 포함하는 JAK 키나아제 조절자로서의 활성을 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 JAK2 키나아제를 포함하는 JAK 키나아제에 의해 조절되는 질환을 치료, 예방 또는 완화시키는 방법, 및 이러한 방법에 유용한 약학 조성물 및 투여 형태를 제공한다. 상기 방법 및 조성물은 하기 섹션에 자세히 기재되어 있다.
- [0066] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JAK2 선택적이다. 즉, 이 화합물은 실질적으로 낮은 농도에서 JAK3 수용체를 비롯한 다른 JAK 수용체와 결합 또는 상호작용하는 것보다 실질적으로 더 낮은 농도에서도 JAK2와 결합 또는 상호작용한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 JAK2 수용체와 결합하는 것보다 약 3배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 20배 이상, 약 25배 이상, 약 50배 이상, 약 75배 이상, 약 100배 이상, 약 200배 이상, 약 225배 이상, 약 250배 이상, 또는 약 300배 이상의 결합 상수로 JAK3 수용체와 결합한다.
- [0067] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JAK3 선택적이다. 즉, 이 화합물은 JAK2 수용체를 비롯한 다른 JAK 수용체와 결합 또는 상호작용하는 것보다 실질적으로 낮은 농도에서 JAK3와 결합 또는 상호작용한다. 특정 실시양태에서, 상기 화합물은 JAK3 수용체와 결합하는 것보다 약 3배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 20배 이상, 약 25배 이상, 약 50배 이상, 약 75배 이상, 약 100배 이상, 약 200배 이상, 약 225배 이상, 약 250배 이상, 또는 약 300배 이상의 결합 상수로 JAK2 수용체와 결합한다.
- [0068] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 오로라(Aurora) B 키나아제에 대하여 약 10 nM, 20 nM, 25 nM, 40 nM, 50 nM, 또는 70 nM 초과와 K_d 값을 갖는다. 오로라 B 키나아제에 대한 결합 상수를 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예시적인 방법은, 미국 가출원 번호 제61/294,413호, 국제 공개공보 번호 제W02011/088045호 및 문헌[Fabian *et al.*, *Nature Biotechnology* 2005, 23, 329-336]에 기재되어 있다.
- [0069] A. 정의
- [0070] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 이 기술분야의 당업자에 의해 공통적으로

이해되는 것과 동일한 의미이다. 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 다른 간행물은 온전히 그대로 참조문헌으로 포함된다. 본 명세서 내의 용어에 대해 다수의 정의가 있는 경우에는, 달리 언급되지 않는 한 본 섹션에서 정의된 것이 우선된다.

[0071] "알킬"은 단지 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 불포화기를 포함하지 않으며, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 기로서, 분자의 나머지에 단일 결합에 의해 부착된 것으로, 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-다이메틸에틸(t-부틸) 등이 있다.

[0072] "알켄일"은 단지 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 하나 이상의 이중결합을 포함하며, 특정 실시양태에서 2 내지 10개, 2 내지 8개 또는 2 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 기로서, 분자의 나머지에 단일 결합 또는 이중결합에 의해 부착된 것으로, 그 예로는 에텐일, 프로프-1-에틸, 부트-1-에틸, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-다이에틸 등이 있다.

[0073] "알킨일"은 단지 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 하나 이상의 삼중결합을 포함하며, 2 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 기로서, 분자의 나머지에 단일 결합 또는 삼중결합에 의해 부착된 것으로, 그 예로는 에틴일, 프로프-1-인일, 부트-1-인일, 펜트-1-인일, 펜트-3-인일 등이 있다.

[0074] "알킬렌" 및 "알킬렌 사슬"은 단지 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 불포화기를 포함하지 않으며, 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 직선형 또는 분지형 2가의 탄화수소 사슬로서, 그 예로는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이 있다. 알킬렌 사슬은 사슬 내에 있는 임의의 두 개의 탄소를 통해서 분자의 나머지에 부착될 수 있다.

[0075] "알콕시"는 식 -OR을 갖는 기를 의미하며, 이때 R은 알킬 또는 할로알킬이며, 이때 상기 알킬은 니트로, 할로, 하이드록실, 알콕시, 옥소, 티옥소, 아미노, 카본일, 카복실, 아자이드, 시아노, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기(하나의 실시양태에서는, 1, 2 또는 3개)로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0076] "알콕시알킬"은 식 -R_nOR을 갖는 기를 의미하며, 이때 R_n는 직선형 또는 분지형 알킬렌 사슬이고, OR은 상기 정의된 알콕시이다.

[0077] "알킬티오"는 식 -SR을 갖는 기를 의미하며, 이때 R은 알킬 또는 할로알킬이다.

[0078] "아릴옥시"는 기 -OR을 의미하며, 이때 R은 저급 아릴, 예컨대 페닐을 비롯한 아릴이다.

[0079] "아민" 또는 "아미노"는 식 -NR'R"을 갖는 기로서, 이때 R' 및 R"는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이거나, R' 및 R"는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 할로, 옥소, 하이드록시 또는 알콕시로 선택적으로 치환된 헤테로사이클일을 형성한다.

[0080] "아미노알킬"은 식 -R_nNR'R"을 갖는 기로서, 이때 R_n는 직선형 또는 분지형 알킬렌 사슬이고, NR'R"은 상기 정의된 아미노이다.

[0081] "아미노카본일"은 식 -C(O)NR'R"을 갖는 기로서, 이때 -NR'R"은 상기 정의된 아미노이다.

[0082] "아릴"은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트라이사이클릭, 테트라사이클릭 C₆-C₁₈ 고리계를 포함하는 카보사이클릭 고리계의 기를 의미하며, 하나 이상의 고리는 방향족이다. 아릴은 완전히 방향족일 수 있고, 그 예는 페닐, 나프틸, 안트라센일, 아세나프틸렌일, 아줄렌일, 플루오렌일, 인텐일 및 피렌일이다. 아릴은 또한 비방향족 고리와 조합하여 방향족 고리를 포함할 수 있고, 그 예는 아세나펜, 인텐, 및 플루오렌이다. 상기 용어는 치환 및 비치환 잔기 둘다를 포함한다. 상기 아릴 기는, 비제한적으로 할로(플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드), 알킬, 하이드록실, 아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 비롯한 임의의 전술된 잔기로 치환될 수 있다.

[0083] "사이클로알킬"은 탄소 및 수소원자로만 이루어지며 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 안정한 1가의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄화수소 기로서, 포화되어 있으며, 분자의 나머지에 단일 결합에 의해 부착된 것으로, 그 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 데칼린일(decalinyl), 노르보난, 노르보넨, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등이 있다.

[0084] "사이클로알킬알킬"은 식 -R_aR_d의 기를 의미하며, 이때 R_a는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기이고, R_d는 상기에서 정의된 바와 같은 사이클로알킬 기이다. 알킬 기 및 사이클로알킬 기는 본원에서 정의된 바와 같이 선

택적으로 치환될 수 있다.

- [0085] "듀테로" 또는 "중수소"는 화학 기호 D를 갖는 수소 동위원소 중수소를 의미한다.
- [0086] "듀테로알킬"은, 수소 원자들 중 하나 이상이 중수소로 대체된, 동위원소적으로 풍부한 알킬기를 지칭한다.
- [0087] "할로", "할로젠" 또는 "할라이드"는 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0088] "할로알킬"은 알킬기, 특정 실시양태에서 하나 이상의 수소 원자가 할로젠으로 대체된 C_{1-6} 알킬기를 의미한다. 그러한 기들의 제한되지 않는 예는 클로로메틸, 트라이플루오로메틸 1-클로로-2-플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로프로필, 2-플루오로프로판-2-일, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, 1,3-다이플루오로-2-메틸프로필, (트라이플루오로메틸)사이클로프로필 및 2,2,2-트라이플루오로-1,1-다이에틸-에틸을 포함한다.
- [0089] "헤테로사이클일"은 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3 내지 15원의 비방향족 고리 기를 의미한다. 하나의 실시양태에서, 헤테로사이클릭 고리계 기는 융합 또는 가교 고리계(bridged ring system)를 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트라이사이클릭 고리 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있고, 헤테로사이클릭 고리계 기 내의 질소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고; 질소원자는 선택적으로 사원화(quarternized)될 수 있으며, 헤테로사이클릭 기는 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 헤테로사이클릭 고리계는 주된 구조의 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있고, 이로 인해 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 헤테로사이클릭 기의 예는 아제티딘일, 벤조피라논일, 벤조피란일, 벤조테트라하이드로푸란일, 벤조테트라하이드로티엔일, 크로만일, 크로몬일, 쿠마린일, 데카하이드로이소퀴놀린일, 다이벤조푸란일, 다이하이드로벤즈이소티아진일, 하이하이드로벤즈이소사진일, 다이하이드로푸릴, 다이하이드로피란일, 다이옥솔란일, 다이하이드로피라진일, 다이하이드로피리딘일, 다이하이드로피라졸일, 다이하이드로피리미딘일, 다이하이드로피롤일, 다이옥솔란일, 1,4-다이하이드로안일, 이소벤조테트라하이드로푸란일, 이소벤조테트라하이드로티엔일, 이소크로만일, 이소쿠마린일, 벤조[1,3]다이옥솔-5-일, 벤조다이옥솔일, 1,3-다이옥솔란-2-일, 다이옥솔란일, 모폴린일, 옥타하이드로인돌일, 옥타하이드로이소인돌일, 테트라하이드로푸란, 옥사졸리딘-2-온일, 옥사졸리딘오일, 피페리딘일, 피페라진일, 피란일, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티엔일, 피롤리딘오일, 옥사티올란일 및 피롤리딘일을 포함한다.
- [0090] "헤테로아릴"은 방향족이며 상기에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클일 기로서, 상기 헤테로아릴 기는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 주된 구조에 부착될 수 있고, 이로 인해 안정한 화합물을 생성할 수 있다. 그러한 헤테로아릴기는 비제한적으로, 아크리딘일, 벤즈이미다졸일, 벤즈인돌일, 벤즈이소사진일, 벤조[4,6]이미다조[1,2- α]피리딘일, 벤조푸란일, 벤조나프토푸란일, 벤조티아디아졸일, 벤조티아졸일, 벤조티오펜일, 벤조트리아졸일, 벤조티오피란일, 벤즈옥사진일, 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, β -카보린일, 카바졸일, 신놀린일, 다이벤조푸란일, 푸란일, 이미다졸일, 이미다조피리딘일, 이미다조티아졸일, 인다졸일, 인돌리진일, 인돌일, 이소벤조티엔일, 이소인돌린일, 이소퀴놀린일, 이소티아졸리딘일, 이소티아졸일, 나프티리딘일, 옥타하이드로인돌일, 옥타하이드로이소인돌일, 옥사졸리딘오일, 옥사졸리딘일, 옥사졸로피리딘일, 옥사졸일, 이속사졸일, 옥시란일, 페리미딘일, 페난트리딘일, 페나트롤린일, 페나르사진일, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨린일, 피라진일, 피라졸일, 피리다진일, 피리딘일, 피리도피리딘일, 피리미딘일, 피롤일, 퀴나졸린일, 퀴놀린일, 퀴녹사린일, 테트라졸일, 티아디아졸일, 티아졸일, 티엔일, 트리아진일 및 트리아아졸일을 포함한다.
- [0091] "아졸일"은 하나 이상의 질소 원자를 함유한 5원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리계를 지칭한다. 예시적인 아졸일 고리는 피라졸일, 이미다졸일, 옥사졸일, 이속사졸일, 옥사디아아졸일, 티아졸일, 이소티아졸일, 티아디아아졸일, 다이아아졸일, 및 트리아아졸일을 포함한다.
- [0092] "아르알킬"은 식 $-R_aR_b$ 의 기를 의미하며, 이때 R_a 는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬기로서, 상기에서 정의된 바와 같은 아릴기, 예를 들면 벤질인 R_b 에 의해 치환된다. 알킬 및 아릴기 모두 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0093] "헤테로아르알킬"은 식 $-R_aR_f$ 의 기로, 이때 R_a 는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기이고, R_f 는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기이다. 알킬 기와 헤테로아릴 기는 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0094] "헤테로사이클알킬"은 식 $-R_aR_e$ 의 기이며, 이때 R_a 는 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기이고, R_e 는 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클일 기이며, 여기서 알킬 기 R_a 는 탄소 원자 또는 헤테로사이클일 기 R_e 의 헤테로 원자에 부착할 수 있다. 알킬 기와 헤테로사이클일 기는 본원에 정의된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0095] "알콕시카본일"은 식 $-C(O)OR$ 을 갖는 기를 의미하며, 이때 R 은 저급 알킬을 비롯한 알킬이다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "다이옥사사이클로알킬"은 2개의 산소 고리 원자 및 2개 이상의 탄소 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클릭 기를 의미한다.
- [0097] "옥소"는 탄소 원자에 부착된 $=O$ 를 의미한다.
- [0098] "티오알킬"은 식 $-R_bSR_i$ 를 갖는 기로서, 이때 R_b 는 직선형 또는 분지형 알킬렌 사슬이고, R_i 는 알킬 또는 할로알킬이다.
- [0099] "티옥소"는 탄소 원자에 부착된 기 $=S$ 를 의미한다.
- [0100] " IC_{50} "은 본원에 기재된 임의의 시험관내 또는 세포 기반 분석을 통해 측정되는 세포 성장 또는 증식과 같은 최대 반응의 50% 저해를 달성하는 특정 테스트 화합물의 양, 농도 또는 투약량을 의미한다.
- [0101] 명세서에 기술된 바와 구체적으로 달리 언급되어 있지 않으면, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴 또는 헤테로아릴기의 임의의 원자에 치환이 일어날 수 있다고 이해되어야 한다.
- [0102] 약학적으로 허용가능한 염은, 비제한적으로 아민 염, 예컨대 비제한적으로, N,N' -다이벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 다이에탄올아민 및 다른 하이드록시알킬아민, 에틸렌디아민, N -메틸글루카민, 프로카인, N -벤질페네틸아민, 1-파라-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸, 다이에틸아민 및 다른 알킬아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄; 알칼리 금속염, 예컨대 비제한적으로, 리튬, 칼륨 및 나트륨 염; 알칼리 토금속염, 예컨대 비제한적으로, 바륨, 칼슘 및 마그네슘 염; 전이금속 염, 예컨대 비제한적으로, 아연 염; 및 무기 염, 예컨대 비제한적으로, 나트륨 수소 포스페이트 및 다이나트륨 포스페이트; 및 또한 비제한적으로, 무기 산 염, 예컨대 비제한적으로, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포스페이트 및 설페이트; 및 유기산 염, 예컨대 비제한적으로, 아세테이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 숙신에이트, 부티레이트, 발러레이트, 메실레이트, 에실레이트, 토실레이트, 베실레이트, 트라이플루오로아세테이트, 벤조에이트, 푸마레이트, 말레이트, 및 옥살레이트를 포함한다.
- [0103] 달리 나타내지 않는 한, 명세서에 사용된 용어 "수화물"은 비공유 분자간력에 의해 결합된 화학양론적인 또는 비화학양론적인 양의 물을 추가로 포함하는 본원에 제공된 화합물 또는 그의 염을 의미한다.
- [0104] 명세서 내에 사용된 용어 "용매화물"은 달리 나타내지 않는 한, 본원에 제공된 화합물에 하나 이상의 용매가 결합함으로써 형성된 용매화물을 의미한다. 용어 "용매화물"은 수화물(예를 들어, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.
- [0105] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한(substantially pure)"은 그러한 순도를 평가하기 위해 이 기술분야의 당업자에 의해 사용되는 얇은 막 크로마토그래피(TLC), 겔 전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 질량분석법(MS)과 같은 분석 표준 방법에 의해 결정되는 쉽게 탐지가능한 불순물이 없는 것처럼 충분히 동질인 것 또는 추가적인 정제가 물질의 효소적 및 생물학적 활성과 같은 물리적 및 화학적 특성을 감지할 수 있게 변경하지 않을 정도로 충분히 순수한 것을 의미한다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 제조하기 위한 화합물의 정제방법은 이 기술분야의 당업자에게 알려져 있다. 하지만, 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 그러한 경우, 추가적인 정제는 화합물의 특정 활성을 증가시킬 수도 있다.
- [0106] 구체적으로 달리 언급되지 않는다면, 화합물이 다른 호변체, 레지오이성질체 및/또는 입체이성질체 형태를 가질 때, 모든 다른 이성질체는 청구된 주제의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 화합물이 2개 호변체 형태 중 하나를 가지는 것으로 기재될 때, 이는 본원에 두 개의 호변체 모두를 포함시키는 것으로 의도된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수하거나, 입체이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물일 수 있다.
- [0107] 본원에 제공된 화합물은 키랄 중심을 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 그러한 키랄 중심은 (R) 또는 (S) 배열이거나, 또는 그들의 혼합일 수 있다.

- [0108] 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 합성단위체(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 역상 HPLC(reverse phase HPLC)와 같은 종래의 기술을 사용함으로써 분리될 수 있다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "거울상 이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure)" 또는 "순수 거울상 이성질체(pure enantiomer)"는 원하는 거울상 이성질체의 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초과, 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 98.5 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.2 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 99.6 중량% 초과, 99.7 중량% 초과, 99.8 중량% 초과거나 또는 99.9 중량% 초과를 포함하는 화합물을 의미한다.
- [0110] 임의의 주어진 치환기의 수가 명시되지 않았을 때(예를 들어, 할로알킬), 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있다. 예를 들어, "할로알킬"은 하나 이상의 같거나 다른 할로젠을 포함할 수 있다.
- [0111] 본 명세서의 설명에서, 화학명과 화학구조간에 차이가 있을 경우, 바람직하게는 구조가 지배한다.
- [0112] 본원에 사용된 "동위원소 조성(isotopic composition)"은 주어진 원자에 대해 각각의 동위원소가 존재하는 양을 지칭하며, "천연 동위원소 조성"은 주어진 원자에 대해 천연적으로 발생한 동위원소 조성 또는 존재도(abundance)를 지칭한다. 천연 동위원소 조성을 포함하는 원자는 본원에서 "비-풍부(non-enriched)" 원자로 또한 지칭될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 언급된 화합물의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내기 위함이다. 예를 들어, 달리 언급되지 않는 한, 위치가 구체적으로 "H" 또는 "수소"와 같이 지칭될 때, 그 위치는 그 천연 동위원소 조성물에 수소를 갖는 것으로 이해되어야 한다.
- [0113] 본원에 사용된 "동위원소가 풍부한(isotopically enriched)"은 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소가 풍부한"은 또한 그 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 하나 이상의 원자를 포함하는 화합물을 지칭한다.
- [0114] 본원에 사용된 "동위원소 풍부(isotopic enrichment)"는 원자의 천연 동위원소가 풍부한 곳에서 분자 내 주어진 원자에 특정 동위원소의 포함된 양의 퍼센트를 지칭한다. 예를 들어, 주어진 위치로의 1%의 중수소 농축은 주어진 샘플 내 분자의 1%가 지정된 위치에 중수소를 포함한다는 것을 의미한다. 중수소의 천연 발생 분포가 약 0.0156%이기 때문에, 비-풍부 출발물질을 사용하여 합성된 화합물의 임의의 위치에서의 중수소 농축은 약 0.0156%이다. 본원에 제공된 화합물의 동위원소 풍부는 질량분석법 및 핵자기공명분광법을 포함하는 이 기술분야의 당업자에게 알려진 종래의 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0115] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 듀테로 치환체를 갖는 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대하여 약 50 내지 약 99.5%, 60 내지 약 99.5%, 70 내지 약 99.5%의 중수소 함유량의 동위원소 풍부 인자를 갖는다.
- [0116] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 듀테로 치환체를 갖는 본원의 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대하여 약 3500(약 52.5% 중수소 함유량) 이상, 약 4000(약 60% 중수소 함유량) 이상, 약 4500(약 67.5% 중수소 함유량) 이상, 약 5000(약 75% 중수소 함유량) 이상, 약 5500(82.5% 중수소 함유량) 이상, 약 6000(약 90% 중수소 함유량) 이상, 약 6466.7(약 97% 중수소 함유량) 이상, 약 6600(약 99% 중수소 함유량) 이상, 또는 약 6633.3(99.5% 중수소 함유량) 이상의 동위원소 풍부 인자를 갖는다.
- [0117] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 듀테로 치환체를 갖는 본원의 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대하여 약 3500(약 52.5% 중수소 함유량), 약 4000(약 60% 중수소 함유량), 약 4500(약 67.5% 중수소 함유량), 약 5000(약 75% 중수소 함유량), 약 5500(82.5% 중수소 함유량), 약 6000(약 90% 중수소 함유량), 약 6466.7(97% 중수소 함유량), 약 6600(약 99% 중수소 함유량), 또는 약 6633.3(99.5% 중수소 함유량)의 동위원소 풍부 인자를 갖는다.
- [0118] "항암제(Anti-cancer agent)"는 대사길항물질(예를 들어, 5-플루오로-우라실, 메토트렉세이트, 플루다라빈), 항미세소관제(예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴과 같은 빈카 알칼로이드; 파클리탁셀, 도세탁셀과 같은 타산), 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 멜파란, 카무스틴, 비스클로로에틸니트로소우레아와 같은 니트로소우레아 및 하이드록시우레아), 백금제(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, JM-216 또는 사트라플라틴, CI-973), 안트라사이클린(예를 들어, 독스루비신, 다우노루비신), 항종양 항생제(예를 들어, 미토마이신, 이다루비신, 아드리아마이신, 다우노마이신), 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 에토포시드, 캄토테신), 신생혈관억제작용제(예를 들어, 수텐트(Sutent)[®] 및 베바시주맙(Bevacizumab)) 또는 임의의 다른 세포독성제, (에스트라무스틴 포스페이트, 프레드니무스틴), 호르몬 또는 호르몬 작용제, 길항제, 부분 작용제 또는 부분 길항

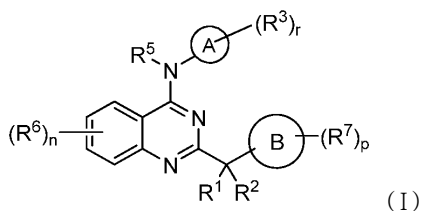
제, 키나아제 억제제 및 방사선 치료를 지칭한다.

[0119] "항염증제"는 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 전염증성 사이토카인의 억제제(예를 들어, 항-TNF 분자, TNF 용해성 수용체 및 IL1), 프로스타글란딘 신타아제 억제제(prostaglandin synthase inhibitor)(예를 들어, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 살리실살리사이클릭산(salicylsalicyclic acid)), COX-1 또는 COX-2 억제제와 같은 비-스테로이드성 항-염증제), 또는 코르티코스테로이드, 메틸프레드니손, 프레드니손, 또는 코르티손과 같은 글루코코르티코이드 수용체 작용제를 지칭한다.

[0120] 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용된 임의의 보호기, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는 그들의 보통 용법, 인지된 약어, 또는 생화학 명명법에 대한 IUPAC-IUB 위원회에 따른다(문헌[Biochem. 1972, 11:942-944] 참조).

[0121] B. 화합물

[0122] 본 발명은, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0124] A는 아졸일이고;

[0125] B는 6-원 질소 함유 헤테로아릴이고;

[0126] R¹ 및 R²는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:

[0127] (i) R¹ 및 R²는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;

[0128] (ii) R¹ 및 R²는 둘다 -OR⁸이거나, R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, =O, =N-OR²¹, -R^xOR²¹, -R^xN(R²²)₂, -R^xS(O)_qR²³, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ 및 -C(O)N(R²²)₂로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 O, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고;

[0129] (iii) R¹은 수소 또는 할로이고; R²는 할로이고;

[0130] (iv) R¹은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR^yR^z 및 -C(O)OR^w로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, R²는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;

[0131] (v) R¹은 할로, 듀테로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, 또는 -S(O)_qR¹⁵이고; R²는 수소, 듀테로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;

[0132] R³은 각각 독립적으로 수소, 듀테로, 할로, 알킬, 시아노, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고;

- [0133] R^5 는 수소 또는 알킬이고;
- [0134] R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 니트로, 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$ 및 $-R^xS(O)_qR^v$ 로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;
- [0135] R^7 는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 $-R^xOR^w$ 이고;
- [0136] R^8 은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0137] R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0138] R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;
- [0139] R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 $-C(O)OR^8$ 이고;
- [0140] R^{12} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ 및 $-C(O)NR^yR^z$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0141] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:
- [0142] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알콕시, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나;
- [0143] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이때 상기 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴은, 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 임의적으로 옥소로 치환되고;
- [0144] R^{15} 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0145] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지

3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;

[0146] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:

[0147] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;

[0148] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

[0149] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0150] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;

[0151] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0152] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;

[0153] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

[0154] R^y 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0155] R^w 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0156] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:

[0157] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고;

[0158] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

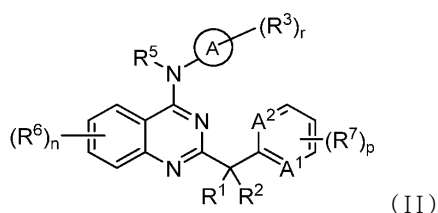
[0159] n은 0 내지 4이고;

[0160] r은 1 내지 3이고;

[0161] p는 0 내지 4이고;

[0162] q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0163] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0164] A는 아졸일이고;

[0165] A^1 및 A^2 는 N 및 CR^{7a} 로부터 선택되며, A^1 또는 A^2 중 하나 이상이 N이고; R^{7a} 는 수소 또는 알킬이고;

[0166] 다른 변수들은 전술된 바와 같다.

- [0168] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의의 가진 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0169] A는 아졸일이고;
- [0170] A^1 및 A^2 는 N 및 CR^{7a} 로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상이 N이고; R^{7a} 는 수소 또는 알킬이고;
- [0171] R^1 및 R^2 는 하기 (i), (ii), (iii), (iv), 및 (v)로부터 선택되고:
- [0172] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;
- [0173] (ii) R^1 및 R^2 는 둘다 -OR⁸이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, =O, =N-OR²¹, -R^xOR²¹, -R^xN(R²²)₂, -R^xS(O)_qR²³, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ 및 -C(O)N(R²²)₂로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 O, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하고;
- [0174] (iii) R^1 은 수소 또는 할로이고; R^2 는 할로이고;
- [0175] (iv) R^1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR^yR^z 및 -C(O)OR^w로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, R^2 는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;
- [0176] (v) R^1 은 할로, 듀테로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, 또는 -S(O)_qR¹⁵이고; R^2 는 수소, 듀테로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0177] R^3 은 각각 독립적으로 수소, 듀테로, 할로, 알킬, 시아노, 할로알킬, 듀테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고;
- [0178] R^5 는 수소 또는 알킬이고;
- [0179] R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 니트로, 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR¹⁹C(O)R¹⁸, -R^xC(O)OR¹⁸ 및 -R^xNR¹⁹S(O)_qR^v로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;
- [0180] R^7 는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 -R^xOR^w이고;
- [0181] R^8 은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0182] R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0183] R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;
- [0184] R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 -C(O)OR⁸이고;

- [0185] R^{12} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ 및 $-C(O)NR^yR^z$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0186] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:
- [0187] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알콕시, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나;
- [0188] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이때 상기 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴은, 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 임의적으로 옥소로 치환되고;
- [0189] R^{15} 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서는 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서는 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0190] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설편일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0191] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:
- [0192] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0193] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0194] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0195] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;
- [0196] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0197] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;

[0198] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

[0199] R^y 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0200] R^w 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0201] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:

[0202] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;

[0203] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

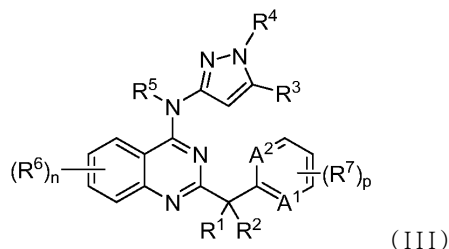
[0204] n은 0 내지 4이고;

[0205] r은 1 내지 3이고;

[0206] p는 0 내지 4이고;

[0207] q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0208] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0209] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되며, A^1 또는 A^2 중 하나 이상이 N이고;

[0211] R^1 및 R^2 는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:

[0212] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;

[0213] (ii) R^1 및 R^2 는 둘다 -OR⁸이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, =O, =N-OR²¹, -R^xOR²¹, -R^xN(R²²)₂, -R^xS(O)_qR²³, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ 및 -C(O)N(R²²)₂로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 0, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되고;

[0214] (iii) R^1 은 수소 또는 할로이고; R^2 는 할로이고;

[0215] (iv) R^1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR^yR^z 및 -C(O)OR^w로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개

의 치환체로 치환되고, R^2 는 수소, 할로 또는 $-OR^8$ 이고;

- [0216] (v) R^1 은 할로, 듀테로, $-OR^{12}$, $-NR^{13}R^{14}$, 또는 $-S(O)_qR^{15}$ 이고; R^2 는 수소, 듀테로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, $-R^xOR^w$, $-R^xS(O)_qR^v$ 및 $-R^xNR^yR^z$ 로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0217] R^3 은 수소, 듀테로, 할로, 알킬, 시아노, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 듀테로알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고;
- [0218] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0219] R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^{19}C(O)R^{18}$, $-R^xC(O)OR^{18}$ 및 $-R^xNR^{19}S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;
- [0220] R^7 는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 $-R^xOR^w$ 이고;
- [0221] R^8 은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0222] R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0223] R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;
- [0224] R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 $-C(O)OR^8$ 이고;
- [0225] R^{12} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$ 및 $-C(O)NR^yR^z$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0226] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:
- [0227] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알콕시, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나;
- [0228] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이때 상기 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴은, 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 임의적으로 옥소로 치환되고;
- [0229] R^{15} 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아

르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;

[0230] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;

[0231] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:

[0232] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;

[0233] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

[0234] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0235] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;

[0236] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0237] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;

[0238] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

[0239] R^y 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0240] R^w 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0241] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:

[0242] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;

[0243] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

[0244] n 은 0 내지 4이고;

[0245] p 는 0 내지 4이고;

[0246] q 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0247] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

[0248] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되며, A^1 또는 A^2 중 하나 이상이 N이고;

- [0249] R^1 및 R^2 는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:
- [0250] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;
- [0251] (ii) R^1 및 R^2 는 둘다 -OR⁸이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, =O, =N-OR²¹, -R^xOR²¹, -R^xN(R²²)₂, -R^xS(O)_qR²³, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ 및 -C(O)N(R²²)₂로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 헤테로원자는 각각 독립적으로 O, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되고;
- [0252] (iii) R^1 은 수소 또는 할로이고; R^2 는 할로이고;
- [0253] (iv) R^1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR^yR^z 및 -C(O)OR^w로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, R^2 는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;
- [0254] (v) R^1 은 할로, 듀테로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, 또는 -S(O)_qR¹⁵이고; R^2 는 수소, 듀테로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 시아노, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0255] R^3 은 수소, 듀테로, 할로, 알킬, 시아노, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고;
- [0256] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0257] R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰, -R^xC(O)NR^yR^z 및 -R^xS(O)_qR^v로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;
- [0258] R^7 는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 -R^xOR^w이고;
- [0259] R^8 은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0260] R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0261] R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;
- [0262] R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 -C(O)OR⁸이고;
- [0263] R^{12} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, -C(O)R^v, -C(O)OR^w 및 -C(O)NR^yR^z로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의

실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;

- [0264] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:
- [0265] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 알콕시, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되거나;
- [0266] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이때 상기 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴은, 할로, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 임의적으로 옥소로 치환되고;
- [0267] R^{15} 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아르알킬은, 각각 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고;
- [0268] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0269] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:
- [0270] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0271] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0272] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0273] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;
- [0274] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;
- [0275] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;
- [0276] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0277] R^v 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0278] R^w 는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0279] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:

[0280] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고;

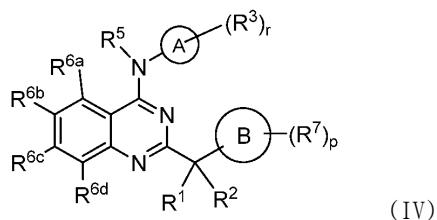
[0281] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

[0282] n은 0 내지 4이고;

[0283] p는 0 내지 4이고;

[0284] q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이다.

[0285] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물을 제공한다:



[0287] A는 아줄일이고;

[0288] B는 6-원 질소 함유 헤테로아릴이고;

[0289] R^1 및 R^2 는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:

[0290] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;

[0291] (ii) R^1 및 R^2 는 둘다 -OR⁸이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로, 알킬, 할로알킬, -OR²¹, -N(R²²)₂ 및 -S(O)_qR²³로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 헤테로원자는 각각 0, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되고;

[0292] (iii) R^1 은 수소 또는 할로이고; R^2 는 할로이고;

[0293] (iv) R^1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, R^2 는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;

[0294] (v) R^1 은 할로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, -S(O)_qR¹⁵ 또는 -R¹⁷C(O)OR¹²이고; R^2 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0295] R³은 수소, 듀테로, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0296] R⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0297] R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} 및 R^{6d}는 각각 독립적으로 수소, 듀테로, 할로, 니트로, 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, -R^xOR¹⁸,

$-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^{19}C(O)R^{18}$, $-R^xC(O)OR^{18}$ 및 $-R^xNR^{19}S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;

- [0298] R^7 는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 $-R^xOR^w$ 이고;
- [0299] R^8 은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0300] R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0301] R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;
- [0302] R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 $-C(O)OR^8$ 이고;
- [0303] R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬 또는 $-C(O)NR^yR^z$ 이고;
- [0304] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:
- [0305] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되거나;
- [0306] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하며,
- [0307] R^{15} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이고;
- [0308] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0309] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:
- [0310] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0311] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0312] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0313] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;
- [0314] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;
- [0315] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;
- [0316] R^v 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

- [0317] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0318] R^w 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0319] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:
- [0320] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;
- [0321] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0322] q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0323] r은 1 내지 3이고;
- [0324] p는 0 내지 2이다.
- [0325] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물을 제공한다:
- [0326] A는 아졸일이고;
- [0327] B는 6-원 질소 함유 헤테로아릴이고;
- [0328] R^1 및 R^2 는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:
- [0329] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;
- [0330] (ii) R^1 및 R^2 는 둘다 -OR⁸이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로, 알킬, 할로알킬, -OR²¹, -N(R²²)₂ 및 -S(O)_qR²³로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 헤테로원자는 각각 0, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되고;
- [0331] (iii) R^1 은 수소 또는 할로이고; R^2 는 할로이고;
- [0332] (iv) R^1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, R^2 는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;
- [0333] (v) R^1 은 할로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, -S(O)_qR¹⁵ 또는 -R¹⁷C(O)OR¹²이고; R^2 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0334] R^3 은 수소, 듀테로, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0335] R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0336] R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} 및 R^{6d} 는 각각 독립적으로 수소, 듀테로, 할로, 니트로, 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR¹⁹C(O)R¹⁸, -R^xC(O)OR¹⁸ 및 -R^xNR¹⁹S(O)_qR^v로부터 선택되며; 이때 상기

알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;

[0337] R^7 는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 $-R^xOR^w$ 이고;

[0338] R^8 은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0339] R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;

[0340] R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;

[0341] R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 $-C(O)OR^8$ 이고;

[0342] R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬 또는 $-C(O)NR^yR^z$ 이고;

[0343] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:

[0344] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되거나;

[0345] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하며,

[0346] R^{15} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이고;

[0347] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;

[0348] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:

[0349] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;

[0350] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

[0351] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0352] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;

[0353] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;

[0354] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;

[0355] R^v 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;

[0356] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

- [0357] R^w 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0358] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:
- [0359] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;
- [0360] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0361] q 는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0362] r 은 1 내지 3이고;
- [0363] p 는 0 내지 2이다.
- [0364] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물을 제공한다:
- [0365] A는 아졸일이고;
- [0366] B는 6-원 질소 함유 헤테로아릴이고;
- [0367] R^1 및 R^2 는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:
- [0368] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;
- [0369] (ii) R^1 및 R^2 는 둘다 -OR⁸이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로, 알킬, 할로알킬, -OR²¹, -N(R²²)₂ 및 -S(O)_qR²³로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 헤테로원자는 각각 O, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되고;
- [0370] (iii) R^1 은 수소 또는 할로이고; R^2 는 할로이고;
- [0371] (iv) R^1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, R^2 는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;
- [0372] (v) R^1 은 할로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, -S(O)_qR¹⁵ 또는 -R¹⁷C(O)OR¹²이고; R^2 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0373] R^3 은 수소, 듀테로, 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0374] R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0375] R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} 및 R^{6d} 는 각각 독립적으로 수소, 듀테로, 할로, 니트로, 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰, -R^xC(O)NR^yR^z 및 -R^xS(O)_qR^v로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;

- [0376] R^7 는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 $-R^xOR^w$ 이고;
- [0377] R^8 은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0378] R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0379] R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;
- [0380] R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 $-C(O)OR^8$ 이고;
- [0381] R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬 또는 $-C(O)NR^yR^z$ 이고;
- [0382] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:
- [0383] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되거나;
- [0384] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하며,
- [0385] R^{15} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이고;
- [0386] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0387] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:
- [0388] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0389] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0390] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0391] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;
- [0392] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;
- [0393] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;
- [0394] R^v 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0395] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0396] R^w 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

- [0397] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:
- [0398] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 할로알킬이고;
- [0399] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0400] q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0401] r은 1 내지 3이고;
- [0402] p는 0 내지 2이다.
- [0403] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물을 제공한다:
- [0404] A는 아졸일이고;
- [0405] B는 6-원 질소 함유 헤테로아릴이고;
- [0406] R^1 및 R^2 는 하기 (i), (ii), (iii), (iv) 및 (v)로부터 선택되고:
- [0407] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O, =S, =NR⁹ 또는 =CR¹⁰R¹¹을 형성하고;
- [0408] (ii) R^1 및 R^2 는 둘다 -OR⁸이거나, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하며, 이때 상기 사이클로알킬은, 할로, 듀테로, 알킬, 할로알킬, -OR²¹, -N(R²²)₂ 및 -S(O)_qR²³로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서, 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하며, 헤테로원자는 각각 0, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되고;
- [0409] (iii) R^1 은 수소 또는 할로이고; R^2 는 할로이고;
- [0410] (iv) R^1 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고, R^2 는 수소, 할로 또는 -OR⁸이고;
- [0411] (v) R^1 은 할로, -OR¹², -NR¹³R¹⁴, -S(O)_qR¹⁵ 또는 -R¹⁷C(O)OR¹²이고; R^2 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 또는 아릴이며, 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬 및 아릴은, 각각 임의적으로, 할로, 알킬, -R^xOR^w, -R^xS(O)_qR^v 및 -R^xNR^yR^z로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0412] R³은 수소, 듀테로, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0413] R⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0414] R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} 및 R^{6d}는 각각 독립적으로 수소, 듀테로, 할로, 니트로, 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xS(O)_qR^v, -R^xNR¹⁹C(O)R¹⁸, -R^xC(O)OR¹⁸ 및 -R^xNR¹⁹S(O)_qR^v로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;
- [0415] R⁷는 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 -R^xOR^w이고;

- [0416] R^8 은 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0417] R^9 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시 또는 아미노이고;
- [0418] R^{10} 은 수소 또는 알킬이고;
- [0419] R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬 또는 $-C(O)OR^8$ 이고;
- [0420] R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬 또는 $-C(O)NR^yR^z$ 이고;
- [0421] R^{13} 및 R^{14} 는 하기와 같이 선택되고:
- [0422] (i) R^{13} 은 수소 또는 알킬이고; R^{14} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬, $-C(O)R^v$, $-C(O)OR^w$, $-C(O)NR^yR^z$ 및 $-S(O)_qR^v$ 로부터 선택되거나;
- [0423] (ii) R^{13} 및 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 할로, 옥소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노 및 알킬티오로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하며,
- [0424] R^{15} 는 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 티오알킬, 헤테로사이클일알킬, $-C(O)NR^yR^z$ 또는 $-NR^yR^z$ 이고;
- [0425] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며; 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0426] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:
- [0427] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0428] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들 각각은 임의적으로, 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0429] R^{21} 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0430] R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬 또는 사이클로알킬이거나; R^{22} 둘다가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 옥소로 치환되는 헤테로사이클일을 형성하고;
- [0431] R^{23} 은 알킬, 알켄일, 알킨일 또는 할로알킬이고;
- [0432] R^{24} 는 수소 또는 알킬이고;
- [0433] R^v 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0434] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0435] R^w 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0436] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:

[0437] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;

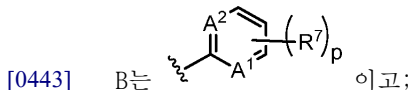
[0438] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

[0439] q는 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0440] r은 1 내지 3이고;

[0441] p는 0 내지 2이다.

[0442] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (IV)의 화합물을 제공한다:



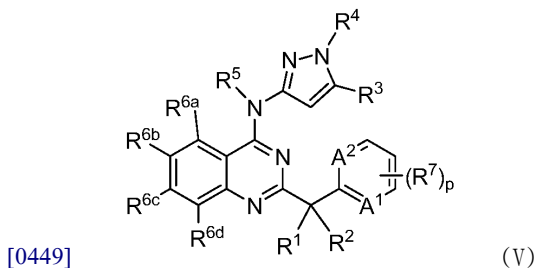
[0444] A^1 및 A^2 는 N 및 CR^{7a} 로부터 선택되되, A^1 및 A^2 중 하나 이상은 N이며;

[0445] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 $-R^xOR^w$ 이고;

[0446] R^{7a} 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬 또는 $-R^xOR^w$ 이며; 이때 R^x 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고; R^w 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0447] 다른 변수들은 상기 기술된 바와 같다.

[0448] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0450] 상기 식에서,

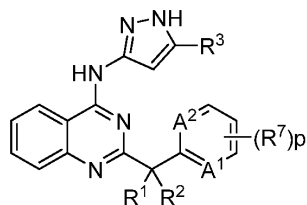
[0451] A^1 및 A^2 는 N 및 CR^{7a} 로부터 선택되되, A^1 및 A^2 중 하나 이상은 N이며;

[0452] R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬 또는 $-R^xOR^w$ 이고; 이때 R^x 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고; R^w 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

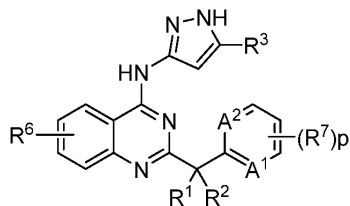
[0453] 다른 변수들은 상기 기술된 바와 같다.

[0454] 또 다른 실시양태에서, A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택된다.

[0455] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0456] (VIa)



[0457] (VIb)

[0458] 상기 식에서,

[0459] A^1 및 A^2 는 N 및 CR^{7a} 로부터 선택되며, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;

[0460] R^3 은 수소, 듀테로, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0461] R^6 은 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19,20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^{19}C(O)R^{18}$, $-R^xC(O)OR^{18}$ 및 $-R^xNR^{19}S(O)_qR^v$ 로부터 선택되며; 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;

[0462] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

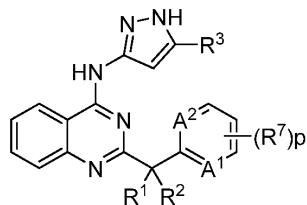
[0463] R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

[0464] p는 1 또는 2이고;

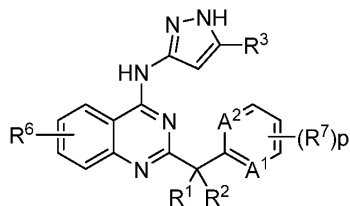
[0465] 다른 변수들은 상기에 기재된 바와 같다.

[0466] 특정 실시양태에서, p는 1이다.

[0467] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0468] (VIa)



[0469] (VIb)

[0470] 상기 식에서,

[0471] R^3 은 수소, 듀테로, 알킬, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0472] R^6 은 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$ 및 $-R^xS(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;

[0473] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고;

[0474] p는 1 또는 2이고;

[0475] 다른 변수들은 상기 기재된 바와 같다.

[0476] 특정 실시양태에서, p는 1이다.

[0477] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIa) 또는 (VIb), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

[0478] R^3 은 수소, 듀테로, 듀테로알킬, 알킬, 할로알킬 또는 사이클로알킬이고;

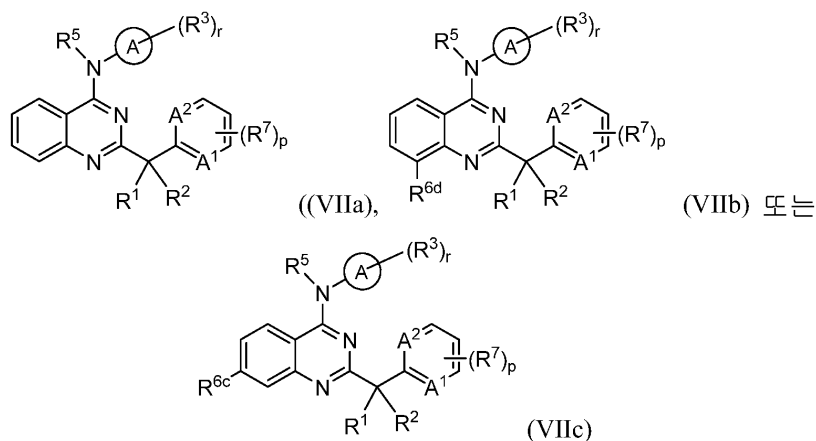
[0479] R^6 은 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$ 및 $-R^xS(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴기는 임의적으로 1, 2 또는 3개의 할로, 옥소, 하이드록시, 알콕시, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 또는 사이클로알킬기로 치환되고;

[0480] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬, 할로알킬 또는 알콕시이고, p는 1 또는 2이며,

[0481] 다른 변수들은 상기 기재된 바와 같다.

[0482] 특정 실시양태에서, p는 1이다.

[0483] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIIa), (VIIb) 또는 (VIIc), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0484]

[0485] 이때, 변수들은 전술된 바와 같다.

[0486] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIa), (VIIb) 또는 (VIIc), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

[0487] A는 아졸일이고;

[0488] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되며, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;

[0489] R^1 및 R^2 는 하기로부터 선택되고:

- [0490] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하고;
- [0491] (ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이거나;
- [0492] (iii) R^1 은 OH이고; R^2 는 수소, 또는 알킬이고;
- [0493] R^3 은 듀테로, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0494] R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0495] R^{6c} 또는 R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클일, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^{19}C(O)R^{18}$, $-R^xC(O)OR^{18}$ 및 $-R^xNR^{19}S(O)_qR^v$ 로부터 선택되고;
- [0496] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0497] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 으로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0498] R^{19} 및 R^{20} 은 하기로부터 선택되고:
- [0499] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0500] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들은 각각 임의적으로 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0501] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0502] R^v 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0503] R^y 및 R^z 는 하기로부터 선택되고:
- [0504] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;
- [0505] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 임의적으로 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0506] p는 0 내지 2이고;
- [0507] q는 0 내지 2이다.
- [0508] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIa), (VIIb) 또는 (VIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0509] A는 아졸일이고;
- [0510] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되며, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;
- [0511] R^1 및 R^2 는 하기와 같이 선택되고:

- [0512] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하고;
- [0513] (ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이거나;
- [0514] (iii) R^1 은 OH이고; R^2 는 수소, 또는 알킬이고;
- [0515] R^3 은 듀테로, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0516] R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0517] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0518] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬설폰일, 알킬설폰일아미노, 아미노카본일, 헤테로사이클일아미노카본일, 옥소-치환된 헤테로사이클일, 카복실, 포름일아미노 및 아세틸아미노로부터 선택되고;
- [0519] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0520] p는 0 내지 2이다.
- [0521] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIa), (VIIb) 또는 (VIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0522] A는 아졸일이고;
- [0523] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이거나;
- [0524] R^1 및 R^2 는 하기와 같이 선택되고:
- [0525] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하고;
- [0526] (ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이거나;
- [0527] (iii) R^1 은 OH이고; R^2 는 수소, 또는 알킬이고;
- [0528] R^3 은 수소, 듀테로, 알킬 또는 사이클로알킬이고,
- [0529] R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0530] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0531] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0532] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0533] p는 0 내지 2이다.
- [0534] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIa), (VIIb) 또는 (VIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0535] A는 아졸일이고;
- [0536] A^1 은 N이고;
- [0537] A^2 는 CH이고;
- [0538] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 및 카복실로부터 선택되고;

[0539] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 및 카복실로부터 선택되고;

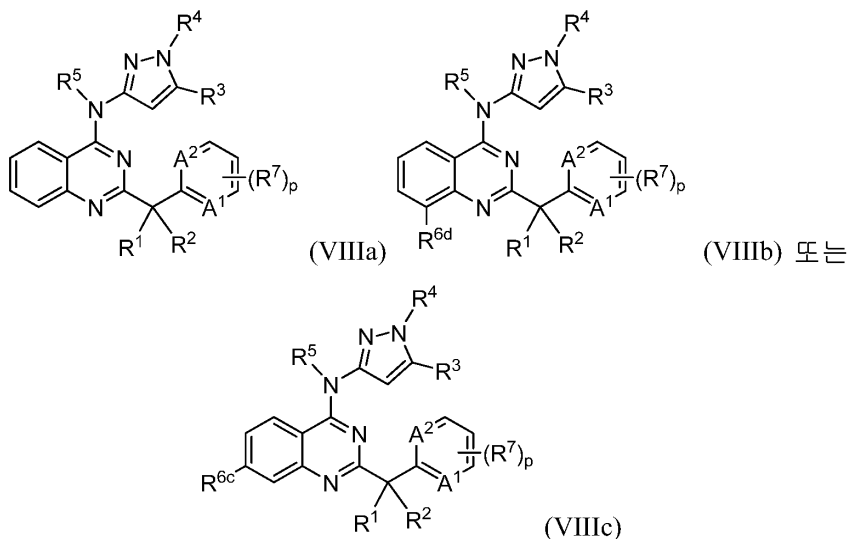
[0540] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0541] p 는 0 내지 2이다.

[0542] 특정 실시양태에서, R^{6c} 는 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 카복실로부터 선택되고, R^{6d} 는 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 카복실로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{6c} 는 시아노 및 카복실로부터 선택되고, R^{6d} 는 시아노 및 카복실로부터 선택된다.

[0543] 특정 실시양태에서, 본 발명은 p 가 1 내지 2인 화학식 (VIIa), (VIIb) 또는 (VIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다. 특정 실시양태에서, p 는 1이다.

[0544] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공하며, 이때 변수들은 전술된 바와 같다:



[0545]

[0546] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

[0547] A 는 아졸일이고;

[0548] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;

[0549] R^1 및 R^2 는 하기와 같이 선택된다:

[0550] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하고;

[0551] (ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이거나;

[0552] (iii) R^1 은 OH이고; R^2 는 수소, 또는 알킬이고;

[0553] R^3 은 듀테로, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0554] R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0555] R^{6c} 또는 R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xS(O)_qR^v$, $-R^xNR^{19}C(O)R^{18}$, $-R^xC(O)OR^{18}$ 및 $-R^xNR^{19}S(O)_qR^v$ 로부터 선택되고;

- [0556] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0557] R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 으로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설편일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0558] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:
- [0559] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0560] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들은 각각 임의적으로 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0561] R^x 는 각각 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0562] R^v 는 수소, 알킬, 알켄일 또는 알킨일이고;
- [0563] R^y 및 R^z 는 하기와 같이 선택되고:
- [0564] (i) R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 할로알킬 또는 헤테로사이클일이고;
- [0565] (ii) R^y 및 R^z 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들은 임의적으로 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0566] p는 0 내지 2이고;
- [0567] q는 0 내지 2이다.
- [0568] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0569] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되며, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;
- [0570] R^1 및 R^2 는 하기와 같이 선택되고:
- [0571] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하고;
- [0572] (ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이거나;
- [0573] (iii) R^1 은 OH이고; R^2 는 수소, 또는 알킬이고;
- [0574] R^3 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0575] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0576] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0577] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬설편일, 알킬설편일아미노, 아미노카본일, 헤테로사이클일아미노카본일, 옥소-치환된 헤테로사이클일, 카복실, 포름일아미노 및 아세틸아미노로부터 선택되고;

- [0578] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0579] p는 1 또는 2이다.
- [0580] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0581] A는 아졸일이고;
- [0582] A^1 은 N이고;
- [0583] A^2 는 CH이고;
- [0584] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 및 카복실로부터 선택되고;
- [0585] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬 및 카복실로부터 선택되고;
- [0586] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0587] p는 0 내지 2이다.
- [0588] 특정 실시양태에서, R^{6c} 는 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 카복실로부터 선택되고, R^{6d} 는 시아노, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 및 카복실로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{6c} 는 시아노 및 카복실로부터 선택되고, R^{6d} 는 시아노 및 카복실로부터 선택된다.
- [0589] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0590] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;
- [0591] R^1 및 R^2 는 하기와 같이 선택된다:
- [0592] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하고;
- [0593] (ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이거나;
- [0594] (iii) R^1 은 OH이고; R^2 는 수소, 또는 알킬이고;
- [0595] R^3 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0596] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0597] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0598] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0599] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0600] p는 1 또는 2이다.
- [0601] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0602] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;
- [0603] R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하거나; 또는 R^1 및 R^2 는 둘다 할로이고;

- [0604] R^3 은 수소 또는 알킬이고;
- [0605] R^4 및 R^5 는 각각 수소이고;
- [0606] R^{6c} 및 R^{6d} 는 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬설폰일, 알킬설폰일아미노, 아미노카본일, 헤테로사이클일아미노카본일, 옥소-치환된 헤테로사이클일, 카복실, 포름일아미노 및 아세틸아미노로부터 선택되고;
- [0607] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0608] p는 1이다.
- [0609] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0610] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고
- [0611] R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하거나, R^1 및 R^2 는 둘다 할로이고;
- [0612] R^3 은 수소 또는 알킬이고;
- [0613] R^4 및 R^5 는 각각 수소이고;
- [0614] R^{6c} 및 R^{6d} 는 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클일로부터 선택되고;
- [0615] R^7 은 각각 독립적으로 할로, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0616] p는 1이다.
- [0617] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0618] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;
- [0619] R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하거나, R^1 및 R^2 는 둘다 플루오로이고;
- [0620] R^3 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;
- [0621] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0622] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬 할로알콕시, 및 알콕시로부터 선택되고;
- [0623] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 할로알콕시, 및 알킬로부터 선택되고;
- [0624] R^7 은 각각 할로이고;
- [0625] p는 1 또는 2이다.
- [0626] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0627] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;
- [0628] R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하거나, R^1 및 R^2 는 둘다 플루오로이고;
- [0629] R^3 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0630] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0631] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬 할로알콕시로부터 선택되고;

[0632] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 할로알콕시, 및 알킬로부터 선택되고;

[0633] R^7 은 각각 할로이고;

[0634] p는 1 또는 2이다.

[0635] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

[0636] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;

[0637] R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하거나, R^1 및 R^2 는 둘다 플루오로이고;

[0638] R^3 은 수소, 알킬 또는 사이클로알킬이고;

[0639] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0640] R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되고;

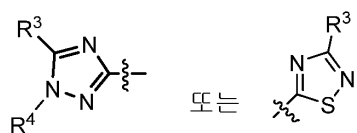
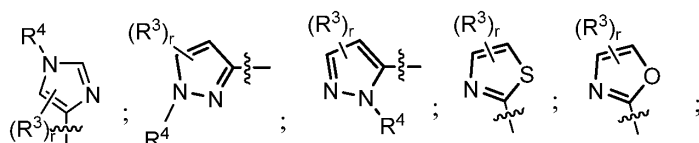
[0641] R^{6d} 는 듀테로, 할로, 할로알콕시 및 알킬로부터 선택되고;

[0642] R^7 은 플루오로이고;

[0643] p는 1이다.

[0644] 하나의 실시양태에서, A는 피라졸일, 이미다졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 티아다이하졸일, 또는 트라이아졸일이다. 하나의 실시양태에서, A는 피라졸일이다. 하나의 실시양태에서, A는 이미다졸일이다.

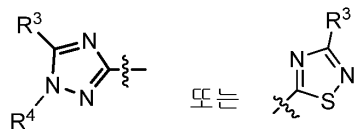
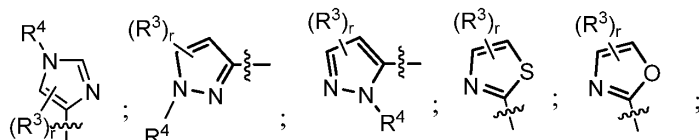
[0645] 하나의 실시양태에서, A는



[0646] 이고,

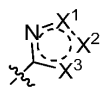
[0647] 이때, R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 시아노, 할로알킬, 듀테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고, r은 1 또는 2이고, R^4 는 각각 독립적으로 수소, 또는 알킬이다.

[0648] 하나의 실시양태에서, A는



[0649] 이고,

[0650] 이때, R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 시아노, 할로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고, r 은 1 또는 2이고, R^4 는 각각 독립적으로 수소, 또는 알킬이다.



[0651] 하나의 실시양태에서, A는 이고;

[0652] 이때, X^1 , X^2 및 X^3 은 하기 (i) 및 (ii)로부터 선택된다:

[0653] (i) X^1 은 NR^4 이고, X^2 는 CR^3 이고, X^3 은 CH 이고;

[0654] (ii) X^1 은 CR^3 이고, X^2 는 NR^4 이고, X^3 은 CR^3 이고;

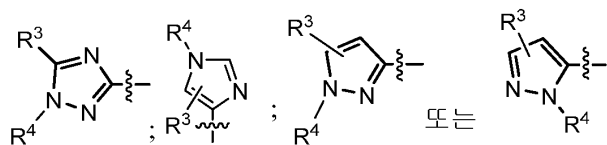
[0655] (iii) X^1 은 CR^3 이고, X^2 는 S 또는 O이고, X^3 은 CR^3 이고;

[0656] (iv) X^1 은 CR^3 이고, X^2 는 CR^3 이고, X^3 은 S, O 또는 N이거나;

[0657] (v) X^1 은 CR^3 이고, X^2 는 N이고, X^3 은 S, O 또는 N이고;

[0658] 다른 변수들은 전술된 바와 같다.

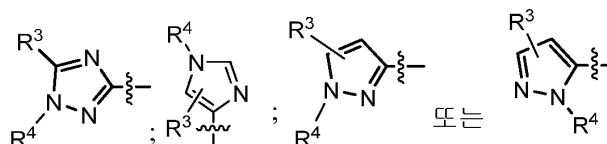
[0659] 하나의 실시양태에서, A는



[0660] 이고,

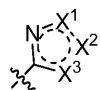
[0661] 이때, R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 디테로알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고, R^4 는 각각 독립적으로 수소, 또는 알킬이다.

[0662] 하나의 실시양태에서, A는



[0663] 이고,

[0664] 이때, R^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시 또는 알콕시이고, R^4 는 각각 독립적으로 수소, 또는 알킬이다.

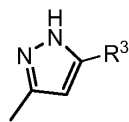
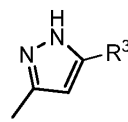


[0665] 하나의 실시양태에서, A는 이고, 이때, X^1 , X^2 및 X^3 은 하기와 (vi) 및 (vii)로부터 선택되고:

[0666] (vi) X^1 은 NR^4 이고, X^2 는 CR^3 이고, X^3 은 CH 이고;

[0667] (vii) X^1 은 CH 이고, X^2 는 CR^3 이고, X^3 은 S 이고;

[0668] 다른 변수들은 전술된 바와 같다.

[0669] 하나의 실시양태에서, A는  이고, 이때, R^3 은 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이다. 하나의 실시양태에서, A는  이고, 이때, R^3 은 수소 또는 알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^3 은 수소 또는 메틸이다.

[0670] 하나의 실시양태에서, A^1 은 CH 이고, A^2 는 N 이다. 하나의 실시양태에서, A^1 은 N 이고, A^2 는 CH 이다. 하나의 실시양태에서, A^1 은 N 이고, A^2 는 N 이다.

[0671] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성한다.

[0672] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 둘다 할로이다. 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 둘다 플루오로이다.

[0673] 하나의 실시양태에서, R^1 은 수소 또는 알킬이고, R^2 는 하이드록시이다. 하나의 실시양태에서, R^1 은 수소 또는 메틸이고, R^2 는 하이드록시이다.

[0674] 하나의 실시양태에서, R^1 및 R^2 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일을 형성하고, 이때 상기 사이클로알킬은 할로, 듀테로, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, =O, =N-OR²¹, -R^xOR²¹, -R^xN(R²²)₂, -R^xS(O)_qR²³, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ 및 -C(O)N(R²²)₂로부터 선택된 하나 이상, 하나의 실시양태에서 1 내지 4개, 하나의 실시양태에서 1 내지 3개, 하나의 실시양태에서 1 또는 2개의 치환체로 치환되고, 상기 헤테로사이클일은 2개 초과와 헤테로원자를 함유하지 않으며, 제 1 헤테로원자는 O, NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택되며, 제 2 임의의 헤테로원자는 NR²⁴, S, S(O) 및 S(O)₂로부터 선택된다.

[0675] 하나의 실시양태에서, R^3 은 수소, 알킬 또는 알콕시이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 수소, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬, 듀테로 또는 알콕시이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬, 듀테로 또는 알콕시이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 알킬, 할로알킬 또는 듀테로알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 수소, 알킬, 할로알킬, 듀테로알킬 또는 듀테로이다. 하나의 실시양태에서 R^3 은 수소, 듀테로 또는 알킬이다. 또 다른 실시양태에서 R^3 은 수소 또는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서 R^3 은 수소이다. 하나의 실시양태에서 R^4 는 수소이다. 하나의 실시양태에서 R^5 는 수소이다.

[0676] 하나의 실시양태에서, R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 알켄일, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 할로아릴, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 헤테로사이클일알콕시, -R^xOR¹⁸, -R^xNR¹⁹R²⁰, -R^xC(O)NR^yR^z, -R^xS(O)_qR^v로부터 선택되며, 이때 R¹⁸은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, R¹⁸은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q¹로 치환되며, Q¹은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미

노로부터 선택되고, R^x 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고, R^y 는 수소, 또는 알킬이고, R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

[0677] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택된다:

[0678] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나,

[0679] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들은 각각 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환된다.

[0680] 하나의 실시양태에서, R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 알켄일, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 할로아릴, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, $-R^xNR^{19,20}$, $-R^x(O)NR^yR^z$, $-R^x(S(O)_qR^yR^z)$ 로부터 선택되며, 이때 R^x 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고, R^y 는 수소, 또는 알킬이고, R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택된다:

[0681] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;

[0682] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 각각 임의적으로 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환된다.

[0683] 하나의 실시양태에서, R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 시아노, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 및 사이클로알킬로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 시아노, 할로, 알킬, 및 사이클로알킬로부터 선택된다.

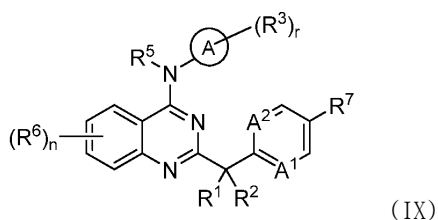
[0684] 하나의 실시양태에서, R^6 은 각각 독립적으로 시아노, 플루오로, 브로모, 클로로, 메틸, 메톡시, 및 사이클로프로필로부터 선택된다.

[0685] 하나의 실시양태에서, R^{6c} 는 듀테로, 시아노, 할로, 알킬, 할로알콕시, 알콕시 또는 사이클로알킬이다. 하나의 실시양태에서, R^{6c} 는 시아노, 브로모, 메톡시 또는 사이클로프로필이다. 하나의 실시양태에서, R^{6d} 는 플루오로, 클로로 또는 메틸이다.

[0686] 하나의 실시양태에서, R^7 은 할로이다. 하나의 실시양태에서, R^7 은 플루오로이다.

[0687] 하나의 실시양태에서, p 는 1 또는 2이다. 하나의 실시양태에서, p 는 1이다.

[0688] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (IX)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



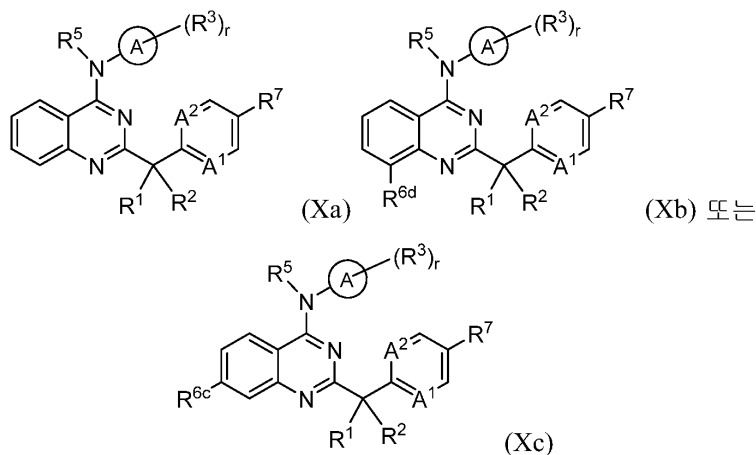
[0689] 상기 식에서, 변수들은 전술된 바와 같다.

[0691] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (IX)의 화합물을 제공한다:

[0692] A는 아졸일이고;

[0693] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되며, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;

- [0694] R^1 및 R^2 는 하기와 같이 선택된다:
- [0695] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하고;
- [0696] (ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이거나;
- [0697] (iii) R^1 은 OH이고; R^2 는 수소, 또는 알킬이고;
- [0698] R^3 은 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 알콕시이고;
- [0699] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0700] R^6 은 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 알켄일, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 할로알콕시, 알콕시, 아릴, 할로아릴, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 헤테로사이클일알콕시, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xS(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0701] R^7 은 할로이고;
- [0702] R^x 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0703] R^v 는 수소, 또는 알킬이고;
- [0704] R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0705] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:
- [0706] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0707] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하며, 이들은 각각 임의적으로 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0708] n은 0 또는 1이고;
- [0709] r은 1 내지 3이고;
- [0710] p는 1이다.
- [0711] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (IX)의 화합물을 제공하되, 이때 R^6 은 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되며, 다른 변수들은 전술된 바와 같다.
- [0712] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (Xa), (Xb) 또는 (Xc)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:

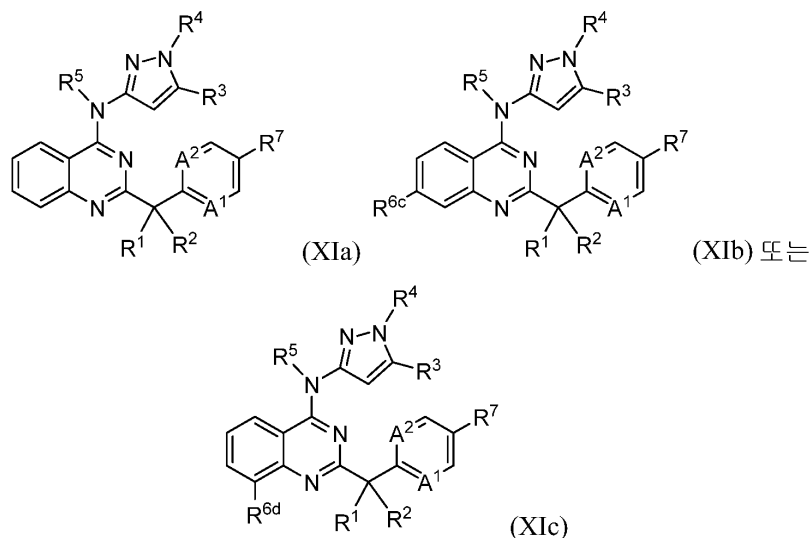


[0713]

[0714] 상기 식에서, 변수들은 전술된 바와 같다.

[0715] 하나의 실시양태에서, R^7 은 플루오로이다.

[0716] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (XIa), (XIb) 또는 (XIc)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0717]

[0718] 상기 식에서, 변수들은 전술된 바와 같다.

[0719] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의를 가진 화학식 (XIa), (XIb) 또는 (XIc)의 화합물을 제공한다:

[0720] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;

[0721] R^1 및 R^2 는 하기와 같이 선택된다:

[0722] (i) R^1 및 R^2 는 함께 =O를 형성하고;

[0723] (ii) R^1 은 수소 또는 할로이고, R^2 는 할로이거나;

[0724] (iii) R^1 은 OH이고; R^2 는 수소, 또는 알킬이고;

[0725] R^3 은 수소, 알킬 또는 알콕시이고;

[0726] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0727] R^{6c} 및 R^{6d} 는 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 알켄일, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시

알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 할로아릴, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 헤테로사이클일알콕시, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xS(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 으로 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 옥소, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설폰일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되며;

[0728] R^x 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;

[0729] R^v 는 수소, 또는 알킬이고;

[0730] R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0731] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택된다:

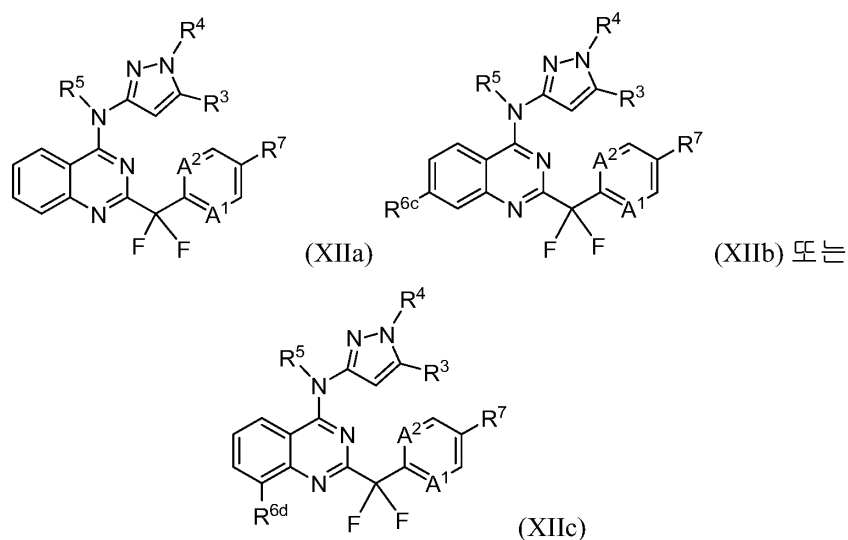
[0732] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;

[0733] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들은 각각 임의적으로 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;

[0734] R^7 은 할로이다.

[0735] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (XIa), (XIb) 또는 (XIc)의 화합물을 제공하되, 이때 R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되며, R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되며, 다른 변수들은 전술된 바와 같다.

[0736] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (XIIa), (XIIb) 또는 (XIIc)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:



[0737]

[0738] 상기 식에서, 변수들은 전술된 바와 같다.

[0739] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 기 정의의 가진 화학식 (XIIa), (XIIb) 또는 (XIIc)의 화합물을 제공한다:

[0740] A^1 은 N이고, A^2 는 CH이고, 다른 변수들은 전술된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (XIa), (XIb) 또는 (XIc)의 화합물을 제공하며, 이때

[0741] A^1 및 A^2 는 N 및 CH로부터 선택되되, A^1 또는 A^2 중 하나 이상은 N이고;

- [0742] R^3 은 수소, 알킬 또는 알콕시이고;
- [0743] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0744] R^{6c} 및 R^{6d} 는 각각 독립적으로 듀테로, 할로, 시아노, 니트로, 알킬, 알켄일, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 할로아릴, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 헤테로사이클일알콕시, $-R^xOR^{18}$, $-R^xNR^{19}R^{20}$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xS(O)_qR^v$ 로부터 선택되며, 이때 R^{18} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클일, 헤테로사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이때 R^{18} 은 임의적으로 1 내지 3개의 기 Q^1 로부터 치환되며, Q^1 은 각각 독립적으로 알킬, 하이드록실, 할로, 할로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬, 알콕시카본일, 알콕시설펜일, 카복실, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 헤테로아릴, 할로아릴 및 아미노로부터 선택되고;
- [0745] R^x 는 독립적으로 알킬렌 또는 직접 결합이고;
- [0746] R^v 는 수소, 또는 알킬이고;
- [0747] R^y 및 R^z 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;
- [0748] R^{19} 및 R^{20} 은 하기와 같이 선택되고:
- [0749] (i) R^{19} 및 R^{20} 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나;
- [0750] (ii) R^{19} 및 R^{20} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클일 또는 헤테로아릴을 형성하고, 이들은 각각 임의적으로 할로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록실 및 알콕시로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 기로 치환되고;
- [0751] R^7 은 할로이다.
- [0752] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (XIIa), (XIIb) 또는 (XIIc)의 화합물을 제공하되, 이때 R^{6d} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로부터 선택되고, R^{6c} 는 듀테로, 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 및 알콕시로부터 선택되고, 다른 변수들은 전술된 바와 같다.
- [0753] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0754] (5-플루오로피리딘-2-일)(4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-2-일)메탄온;
- [0755] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0756] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0757] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0758] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0759] N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-일)-5-메틸티아졸-2-아민;
- [0760] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0761] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0762] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0763] 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0764] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0765] 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;

- [0766] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-플루오로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0767] 7-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0768] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-7-카보니트릴;
- [0769] 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0770] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0771] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민; 및
- [0772] 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민.
- [0773] 하나의 실시양태에서, 본 발명은, 하기로부터 선택된 화학식, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 제공한다:
- [0774] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0775] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-아민;
- [0776] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카보니트릴;
- [0777] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-에틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0778] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8(메틸설폰일)퀴나졸린-4-아민;
- [0779] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7(메틸설폰일)퀴나졸린-4-아민;
- [0780] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복사마이드;
- [0781] 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0782] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-7-카복사마이드;
- [0783] 4-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)모폴린-3-온;
- [0784] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0785] N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)포름아마이드;
- [0786] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-N-(옥세탄-3-일)퀴나졸린-8-카복사마이드;
- [0787] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-올;
- [0788] 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실레이트;
- [0789] N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)아세트아마이드;
- [0790] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8니트로퀴나졸린-4-아민;
- [0791] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4,8-다이아민;
- [0792] 8-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0793] N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)메탄설폰아마이드; 및
- [0794] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실산.

- [0795] 또한 본원에 제공된 화합물의 동위원소 풍부 유사체(isotopically enriched analog)가 본원에 제공된다. 약물 동력학("PK"), 약력학("PD"), 및 독성 프로파일을 개선하기 위한 제제(pharmaceutical)의 동위원소 풍부(예를 들어, 중수소화반응)이 몇 종류의 약에 대해서는 미리 설명되었다. 예를 들어, 문헌[Lijinsky et. al., Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982)]; [Lijinsky et. al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982)]; [Mangold et. al., Mutation Res. 308: 33 (1994)]; [Gordon et. al., Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello et. al., Metabolism, 43: 487 (1994)]; [Gately et. al., J. Nucl. Med., 27: 388 (1986)]; [Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999)] 참조.
- [0796] 예를 들어, (1) 원하지 않는 대사산물의 감소 또는 제거, (2) 대사 전 약물(parent drug)의 반감기 증가, (3) 원하는 효과를 달성하기 위해 필요한 투여 횟수의 감소, (4) 원하는 효과를 달성하기 위해 필요한 투여량의 감소, (5) 만약 임의의 활성대사산물이 형성된다면, 그 대사산물의 형성의 증가, 및/또는 (6) 특정 조직에서의 유독한 대사산물 생산의 감소 및/또는 조합 요법이 의도적이었던 아니건 간에 조합 요법에 있어서 더욱 효과적인 약물 및/또는 더욱 안전한 약물의 생성을 위해 약의 동위원소 풍부가 사용될 수 있다.
- [0797] 원자를 그의 동위원소 중 하나로 대체하는 것은 종종 화학반응의 반응 속도에서 변화를 가져올 것이다. 이 현상은 동적 동위원소 효과(Kinetic Isotope Effect("KIE"))로 알려져 있다. 예를 들어, 만약 C-H 결합이 화학반응의 속도-결정단계(즉, 가장 높은 전이 상태 에너지를 갖는 단계)에서 끊어진다면, 그 수소를 중수소로 치환시 반응 속도의 감소를 초래하여 공정이 느려질 것이다. 이 현상은 중수소 동적 동위원소 효과("DKIE")로 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985)]; [Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999)] 참조).
- [0798] 삼중수소("T")는 연구, 핵융합로, 중성자 발생장치 및 방사성 의약품에 사용되는 수소의 방사성 동위원소이다. 삼중수소는 핵에 2 개의 중성자를 갖고 원자량이 3에 가까운 수소 원자이다. 이것은 자연환경에서 매우 낮은 농도로 자연적으로 발생하며, 대부분 T₂O로 발견된다. 삼중수소는 천천히 붕괴해서(반감기 = 12.3 년), 인간 피부의 바깥층에 침투할 수 없는 낮은 에너지의 베타 입자를 방출한다. 내부 피폭(Internal exposure)이 이 동위원소와 관련한 주요 위험 요소이지만, 건강에 중요한 위험을 미치기 위해서는 많은 양이 섭취되어야 한다. 중수소와 비교해볼 때, 위험 수치에 도달하기 전에 더 적은 양의 삼중수소가 소비되어야 한다. 수소를 삼중수소("T")로 치환하면 중수소 보다 더욱 강한 결합을 해서 수적으로 더 큰 동위원소 효과를 가져온다. 유사하게, 탄소를 ¹³C 또는 ¹⁴C로, 황을 ³³S, ³⁴S, 또는 ³⁶S로, 질소를 ¹⁵N 로, 산소를 ¹⁷O 또는 ¹⁸O로의 치환을 포함하는, 하지만 이에 제한되지 않는 다른 원소들의 동위원소로의 치환은 유사한 동적 동위원소 효과를 제공할 것이다.
- [0799] C. 약학 조성물의 제형
- [0800] 약학적으로 허용가능한 비히클(vehicle), 담체, 희석제 또는 부형제(excipient), 또는 그의 혼합물과 조합하여 본원에 제공된 화합물, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 활성 성분으로서, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [0801] 본원에 제공된 화합물은 단독으로, 또는 본원에 제공된 하나 이상의 다른 화합물과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 경구, 비경구 및 국부 투여를 위해 다양한 투약 형태로 제형화될 수 있다. 약학 조성물은 또한 지연(delayed)-, 연장형(extended)-, 장기(prolonged)-, 서방(sustained)-, 박동성(pulsatile)-, 제어형(controlled)-, 가속(accelerated)- 및 급속(fast)-, 표적형(targeted)-, 프로그래밍화(programmed)-방출, 및 위산저류 투약 형태를 포함하는 변형 방출형 투약 형태로서 제형화될 수 있다. 이러한 투약 형태는 이 기술분야의 당업자에게 알려진 통상적인 방법 및 기술에 따라서 제조될 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra]; [Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126] 참조).
- [0802] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 경구 투여의 투약 형태의 약학 조성물이 제공된다.
- [0803] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 비경구 투여의 투약 형태의 약학 조성물이 제공된다.

- [0804] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 국부 투여의 투약 형태의 약학 조성물이 제공된다.
- [0805] 본원에 제공된 약학 조성물은 단위 투약 형태 또는 다중 투약 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 단위 투약 형태는 인간 및 동물 개체에 투여하기에 적당하도록 물리적으로 분리되며, 이 기술분야에 알려진 바와 같이 개별적으로 포장되는 단위를 지칭한다. 각각의 단위 복용량은 필요한 약학적 담체 또는 부형제와 함께 원하는 치료적 효과를 낳기에 충분한 활성 성분(들)의 미리 결정된 양을 포함한다. 단위 투약 형태의 예로는 앰플, 주사기, 및 개별적으로 포장된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위 투약 형태는 그의 분획들로 나누어 투여될 수 있다. 다중 투약 형태는, 분리된 단위 투약 형태로 투여되는, 단일 용기에 포장되는 복수의 동일한 단위 투약 형태이다. 다중 투약 형태의 예로는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트(pint) 또는 갤런(gallon)의 병을 포함한다.
- [0806] 본원에 제공된 약학 조성물은 한 번에, 또는 시간 간격을 두고 여러 번에 투여될 수 있다. 치료할 환자의 나이, 몸무게, 및 컨디션에 따라서 정확한 투여량 및 치료의 지속기간은 다양할 수 있고, 알려진 테스트 프로토콜을 사용하여 또는 생체내 또는 시험관내 테스트 또는 진단 데이터의 추정치에 의해 실험적으로 결정될 수 있다고 이해된다. 임의의 특정 개인에 대해서 구체적인 투약요법은 개별적인 요구 및 제형의 투여를 관리하거나 또는 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라서 시간에 따라서 조절되어야 한다는 것 또한 이해된다.
- [0807] 하나의 실시양태에서, 치료적으로 유효한 복용량은 본원에 제공된 화합물의 약 0.1mg/일 내지 약 2,000mg/일이다. 따라서 약학 조성물은 화합물의 약 0.1mg 내지 약 2,000mg의 투약량을 제공해야 한다. 특정 실시양태에서, 약학적 투약 단위 형태는 투약 단위 형태 당 필수 활성 성분 또는 필수 성분의 조합의 약 1mg 내지 약 2,000mg, 약 10mg 내지 약 1,000mg, 약 20mg 내지 약 500mg 또는 약 25mg 내지 약 250mg을 제공하도록 제조된다. 특정 실시양태에서, 약학적 투약 단위 형태는 필수 활성 성분의 약 10mg, 20mg, 25mg, 50mg, 100mg, 250mg, 500mg, 1,000mg 또는 2,000mg을 제공하도록 제조된다.
- [0808] **경구 투여(Oral Administration)**
- [0809] 본원에 제공된 약학 조성물은 경구 투여를 위한 고체, 반고체, 또는 액체 투약 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 경구 투여는 또한 구강, 혀, 및 혀밑 투여를 포함한다. 적당한 경구 투약 형태의 제한되지 않는 예는, 정제, 패스트멜트(fastmelts), 츄어블 정제, 캡슐, 환약, 트로키, 마름모꼴 정제(lozenge), 향정(pastille), 교갑(cachet), 펠렛, 의약품 츄잉 검, 벌크 분말, 비등성 또는 비-비등성 분말 또는 과립, 용액, 에멀전, 현탁액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭시르, 및 시럽을 포함한다. 활성 성분(들)에 더하여, 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있으며, 그 제한되지 않는 예는 결합제, 충전제, 희석제, 붕해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료 이동 저해제(dye-migration inhibitor), 감미제, 및 풍미제를 포함한다.
- [0810] 결합제 또는 과립기는 정제에 점착력을 부여해 압축 후에 정제가 확실히 손상되지 않도록 한다. 적당한 결합제 또는 과립기는 제한되지 않는 예로 옥수수 전분, 감자 전분, 및 전호화한(pre-gelatinized) 전분(예를 들어, 스타치 1500)과 같은 전분; 젤라틴; 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀 및 락토스와 같은 당; 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리쉬 모스의 추출물, 판와검(panwar gum), 가티검, 이삽골(isabgol) 껍질의 점액, 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검, 낙엽송 아라보갈락탄(larch arabogalactan), 분말화 트래거캔스 고무, 및 구아검과 같은 천연 및 합성 검; 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)와 같은 셀룰로오스; AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(헨셀베니아주 마커스 소재의 FMC 코포레이션)와 같은 미결정질 셀룰로오스; 및 그들의 혼합물을 포함한다. 적당한 충전제는 제한되지 않는 예로 탈크, 칼슘 카보네이트, 미결정 셀룰로오스, 분말화 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 전호화한 전분, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 결합제 또는 충전제는 본원에 제공된 약학 조성물의 약 50 내지 약 99중량%로 존재할 수 있다.
- [0811] 적당한 희석제의 제한되지 않는 예는 다이칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 나트륨 클로라이드, 건조 전분, 및 분말화 당을 포함한다. 충분한 양으로 존재할 경우, 만니톨, 락토스, 소르비톨, 수크로스 및 이노시톨과 같은 소정의 희석제는 몇몇 압축된 정제에 입안에서 씹을 때 분해를 허용하는 성질을 부여할 수 있다. 그러한 압축 정제는 츄어블 정제로서 사용될 수

있다.

[0812] 적당한 봉해제는 제한되지 않는 예로 한천; 벤토나이트; 메틸셀룰로오스 및 카복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스; 목재 제품; 천연 스폰지; 양이온 교환 수지; 알긴산; 구아 검 및 비검 HV과 같은 검; 시트러스 펄프; 크로스카멜로오스와 같은 가교상태 셀룰로오스; 크로스포비돈과 같은 가교 상태 중합체; 가교상태 전분; 칼슘 카보네이트; 나트륨 전분 글리콜레이트와 같은 미결정질 셀룰로오스; 폴라크틸린 칼륨; 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분, 및 전호화한 전분과 같은 전분; 점토; 알긴; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 약학 조성물 내 봉해제의 양은 제형의 종류에 따라서 다양할 수 있고, 이 기술분야의 당업자는 용이하게 인식할 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물은 약 0.5 내지 약 15% 또는 약 1 내지 약 5중량%의 봉해제를 포함할 수 있다.

[0813] 적당한 윤활제는 제한되지 않는 예로, 칼슘 스테아레이트; 마그네슘 스테아레이트; 광유; 경유; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 글리콜; 스테아르 산; 나트륨 라우릴 설페이트; 탈크; 땅콩유, 목화씨유, 해바라기씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유를 포함하는 수소화 식물유; 아연 스테아레이트; 에틸 올레이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 라이코포디움; AEROSIL[®] 200(매틸랜드 주 볼티모어 소재의 W.R. 그레이스 캄파니) 및 CAB-O-SIL[®](메사추세츠주 보스턴 소재의 캐보트 캄파니)와 같은 실리카 또는 실리카 겔; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에 제공된 약학 조성물은 약 0.1 내지 5 중량%의 윤활제를 포함할 수 있다.

[0814] 적당한 활택제는 콜로이드성 이산화 규소, CAB-O-SIL[®](메사추세츠주 보스턴 소재의 캐보트 캄파니), 및 아스베스토스-프리(asbestos-free) 탈크를 포함한다. 착색제는 임의의 인가되고, 공인된, 수용성 FD&C 염료, 및 알루미나 수화물에 현탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 컬러레이크(color lake) 및 이들의 혼합물을 포함한다. 컬러레이크는 중금속의 수화 산화물에 수용성 염료를 흡착한 조합물로서 그 결과 불용성 형태의 염료가 된다. 풍미제는 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 풍미, 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같은 상쾌한 미각을 생성하는 화합물의 합성 블렌드를 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 사카린 및 아스파탐과 같은 인공 감미료를 포함한다. 적당한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트래거캔스 고무, 벤토나이트, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄모노올레이트(TWEEN[®] 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄모노올레이트 80(TWEEN[®] 80), 및 트라이에탄올아민 올레이트와 같은 계면활성제를 포함한다. 현탁 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 펙틴, 트래거캔스 고무, 비검, 아카시아, 나트륨 카보메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 방부제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조에이트 및 알코올을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 다이 에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올, 및 시럽을 포함한다. 에멀전에 사용된 비-수용성 액체의 예는 광유와 목화씨유를 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 원료는 나트륨 비카보네이트 및 나트륨 카보네이트를 포함한다.

[0815] 비록 동일한 제형 안에서도 많은 담체 및 부형제가 다양한 기능을 수행한다고 이해되어야 한다.

[0816] 본원에 제공된 약학 조성물은 압축 정제, 정제 분말(triturate), 츠어블 마름모꼴 정제, 빨리 용해하는(rapidly dissolving) 정제, 다중 압축 정제, 또는 장용 코팅된(enteric-coating) 정제, 당 코팅된, 또는 필름 코팅된 정제로서 제공될 수 있다. 장용-코팅된 정제는 위산의 작용에 저항하지만 장 내에서 용해하거나 또는 봉해하는 압축 정제로서 활성 성분을 위의 산성 환경으로부터 보호한다. 장용 코팅은 제한되지 않는 예로 지방산, 지방, 페닐 살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 당 코팅된 정제는 당 코팅에 의해 둘러싸인 압축정제로 불쾌한 맛 또는 냄새를 덮는데 유익하며 정제가 산화되는 것을 막을 수 있다. 필름 코팅된 정제는 수용성 물질의 박막 또는 필름으로 커버된 압축 정제이다. 필름 코팅은 제한되지 않는 예로, 하이드록시에틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅은 당 코팅과 일반적으로 같은 특성을 부여한다. 다중 압축 정제는 레이어드(layered) 정제, 및 프레스 코팅된 또는 드라이 코팅된 정제를 포함하는 하나 이상의 압축 사이클에 의해 만들어지는 압축 정제이다.

[0817] 정제 투약 형태는 분말화된, 결정질의, 또는 과립 형태의 활성 성분의 단독 또는 결합체, 봉해제, 제어형 폴리머, 윤활제, 희석제, 및/또는 착색제를 포함하는 본원에 기재된 하나 이상의 담체 또는 부형제와 조합하여 제조될 수 있다. 향미제 및 감미제는 츠어블 정제 및 마름모꼴 정제의 형성에 특히 유용하다.

- [0818] 본원에 제공된 약학 조성물은 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있고, 이는 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 전분, 또는 갈슘 알기네이트로부터 만들어질 수 있다. 드라이-필드(dry-filled) 캡슐(DFC)로도 알려진 경질 젤라틴 캡슐은 두 개의 섹션으로 구성되며, 한 섹션이 다른 섹션으로 슬립-오버하여, 활성성분을 완벽하게 에워싼다. 연질 탄성 캡슐(SEC)은 젤라틴 셸과 같은 연질, 구형의 셸로 글리세린, 소르비톨, 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화된다. 연질 젤라틴 셸은 미생물의 성장을 예방하기 위한 방부제를 포함할 수 있다. 적당한 방부제는 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 솔빈산을 포함하는 본원에 기재된 것들이다. 본원에 제공된 액체, 반고체, 및 고체 투약 형태는 캡슐에 넣어질 수 있다. 적당한 액체 및 반고체 투약 형태는 프로필렌 카보네이트, 식물유, 또는 트라이글리세라이드 내의 용액 및 현탁액을 포함한다. 그러한 용액을 포함하는 캡슐은 미국 특허번호 제 4,328,245호; 제4,409,239호; 및 제4,410,545호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 캡슐은 또한 활성 성분의 분해를 변경하거나 또는 지속시키기 위해 이 기술분야의 당업자에게 알려진 바와 같이 코팅될 수 있다.
- [0819] 본원에 제공된 약학 조성물은 에멀전, 용액, 현탁액, 엘릭시르, 및 시럽을 포함하는 액체 및 반고체 투약 형태에 제공될 수 있다. 에멀전은 2상(two-phase) 시스템으로 한 액체가 작은 구체의 형태로 다른 액체의 도처에 분산되며, 수중유 또는 유중수일 수 있다. 에멀전은 약학적으로 허용가능한 비수용성 액체 또는 용매, 유화제, 및 방부제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약학적으로 허용가능한 현탁제 및 방부제를 포함할 수 있다. 알코올 수용액(Aqueous alcoholic solution)은 저급 알킬 알데하이드의 다이(저급 알킬) 아세탈, 예를 들어 아세트알데하이드 다이에틸 아세탈과 같은 약학적으로 허용가능한 아세탈; 및 프로필렌 글리콜 및 에탄올과 같이 하나 이상의 하이드록실 기를 갖는 수혼화성 용매를 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명한, 단맛의, 하이드로알코올(hydroalcoholic) 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어 수크로스의 농축 수용액이며, 또한 방부제를 포함할 수 있다. 액체 투약 형태에서, 예를 들어, 투여를 위해 간편하게 측정될 수 있도록 폴리에틸렌 글리콜 내의 용액은 예를 들어 물과 같은 약학적으로 허용가능한 액체 담체의 충분한 양으로 희석될 수 있다.
- [0820] 다른 유용한 액체 및 반고체 투약 형태는 제한되지 않는 예로 본원에 제공된 활성성분(들)을 포함하는 것, 및 1,2-다이메톡시메탄, 다이글라임, 트라이글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-다이메틸에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-다이메틸에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-다이메틸에테르를 포함하는 다이알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜을 포함하며, 350, 550, 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭한다. 이러한 제형은 추가로 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 비설 화이트, 나트륨 메타비설 화이트, 티오디프로피온산 및 그의 에스테르, 및 다이티오카바메이트와 같은 하나 이상의 항산화제를 포함할 수 있다.
- [0821] 본원에 경구 투여를 위해 제공된 약학 조성물은 또한 리포솜, 미셀, 마이크로스피어, 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다. 미셀의 투약 형태는 미국 특허 제 6,350,458 호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0822] 본원에 제공된 약학 조성물은 액체 투약 형태로 재구성될 수 있는 비-비등성 또는 비등성, 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비-비등성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제는 희석제, 감미료, 및 습윤제를 포함할 수 있다. 비등성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제는 유기산 또는 이산화탄소의 소스를 포함할 수 있다.
- [0823] 착색제 및 풍미제는 상기 모든 투약 형태에 사용될 수 있다.
- [0824] 본원에 제공된 약학 조성물은 속효성 또는 지연, 서방, 박동성(pulsed), 제어형(controlled), 표적형, 및 프로그람화 방출을 포함하는 변형 방출 투약 형태로서 제형화될 수 있다.
- [0825] 본원에 제공된 약학 조성물은 원하는 치료 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 성분과 함께 또는 원하는 작용을 보충하는 물질과 함께 제형화될 수 있다.
- [0826] **비경구 투여**
- [0827] 본원에 제공된 약학 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해 주사(injection), 주입(infusion), 또는 이식(implantation)에 의해 비경구로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 비경구 투여는 정맥 내, 동맥 내, 복강 내, 척수강 내, 심실 내, 요도 내, 흉골 내, 두개 내, 근육 내, 활액 내, 방광 내, 및 피하 투여를 포함한다.
- [0828] 본원에 제공된 약학 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 미셀, 리포솜, 마이크로스피어, 나노시스템, 및 주입 전에 액체 내 용액 또는 현탁액으로 되기에 적당한 고체 형태를 포함하는 비경구 투여에 적당한 임의의 투약 형태로

제형화될 수 있다. 그러한 투약 형태는 약학 과학 분야의 당업자에게 알려진 통상적인 방법에 따라서 제조될 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra] 참조).

- [0829] 비경구 투여용으로 의도된 약학적 제한되지 않는 예로 조성물은 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장을 막기 위한 항균제 또는 방부제, 안정화제, 용해도 증진제(solubility enhancer), 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소마취제, 현탁 및 분산제, 습윤 또는 유화제, 복합제, 격리 또는 킬레이트화제, 항냉동제, 항동결건조제, 농후제, pH 조절자, 및 불활성 기체를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0830] 적당한 수성 비히클은 제한되지 않는 예로 물, 염수, 생리적 염수 또는 포스페이트 완충 염수(PBS), 나트륨 클로라이드 주사, 링거 주사, 등장형 텍스트로스 주사, 무균 물 주사, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사를 포함한다. 비-수성 비히클은 제한되지 않는 예로 식물 기원의 고정유, 캐스터유, 옥수수유, 목화씨유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물유, 수소화 대두유, 및 코코넛 유의 중사슬 트라이글리세라이드, 및 팜핵유를 포함한다. 수혼화성 비히클은 제한되지 않는 예로 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-다이메틸아세트아미드, 및 다이메틸 술폰사이드를 포함한다.
- [0831] 적당한 항균제 또는 방부제는 제한되지 않는 예로 페놀, 크레졸, 수은제, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드(예를 들어, 벤즈에토늄 클로라이드), 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르빈산을 포함한다. 적당한 등장화제는 제한되지 않는 예로 나트륨 클로라이드, 글리세린, 및 텍스트로스를 포함한다. 적당한 완충제는 제한되지 않는 예로 포스페이트와 시트레이트를 포함한다. 적당한 항산화제는 비설파이트 및 나트륨 메타비설파이트를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 것이다. 적당한 국소마취제는 제한되지 않는 예로 프로카인 하이드로클로라이드를 포함한다. 적당한 현탁 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 것이다. 적당한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80, 및 트라이에탄올아민 올레이트를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 것을 포함한다. 적당한 격리 또는 킬레이트화제는 제한되지 않는 예로 EDTA를 포함한다. 적당한 pH 조절자는 제한되지 않는 예로 나트륨 하이드록사이드, 염산, 시트르산, 및 락트산을 포함한다. 적당한 복합제는 제한되지 않는 예로 α -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린, 술포부틸에테르- β -사이클로덱스트린, 및 술포부틸에테르 7- β -사이클로덱스트린(캡티솔(CAPTISOL[®])) 사이텍스(CyDex), 렌넥사(Lenexa), KS)을 포함하는 사이클로덱스트린을 포함한다.
- [0832] 본원에 제공된 약학 조성물은 단일 또는 다중 투약 투여를 위해 제형화될 수 있다. 단일 투약 제형은 앰플, 바이알, 또는 주사기 내에 포장된다. 다중 투약 비경구 제형은 세균 발육 저지 또는 균 발육 저지 작용 농도로 항균제를 포함해야 한다. 모든 비경구 제형은 이 기술분야에 알려지고 실시되는 바와 같이 무균이어야 한다.
- [0833] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 바로 사용 가능한 무균 용액으로 제공된다. 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 사용 전에 비히클과 함께 재구성되는 동결건조 분말 및 피하주사용 정제를 포함하는 무균의 건조 가용성 제품으로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 바로 사용 가능한 무균 현탁액으로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 사용 전에 비히클과 함께 재구성되는 무균의 건조 비가용성 제품으로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 바로 사용 가능한 무균 에멀전으로 제공된다.
- [0834] 본원에 제공된 약학 조성물은 속효성 또는 지연, 서방, 박동성, 제어형, 표적형, 및 프로그래밍 방출 형태를 포함하는 변형 방출 투약 형태로 제형화될 수 있다.
- [0835] 약학 조성물은 이식된 디팟(implanted depot)으로서 투약하기 위한 현탁액, 고체, 반고체, 또는 요변성 액체로 제형화될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 체액에 불용성이지만 약학 조성물 내 활성 성분을 확산시키는 것을 허용하는 외부 중합성 막(outer polymeric membrane)으로 둘러싸이는 고체 내부 매트릭스(solid inner matrix)에 분산된다.
- [0836] 적당한 내부 매트릭스는 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 아크릴 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교상태 폴리비닐 알코올, 및 가교상태의

부분적으로 가수분해된 폴리비닐아세테이트와 같은 친수성 중합체를 포함한다.

[0837] 적당한 외부 중합성 막은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리아디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와 비닐 클로라이드의 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체를 포함한다.

[0838] 국부 투여

[0839] 본원에 제공된 약학 조성물은 피부, 오리피스, 또는 점막에 국부적으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 국부 투여는 피 내, 결막, 각막 내, 안 내, 눈, 귀, 경피, 코, 질, 요도, 호흡기 및 직장 투여를 포함한다.

[0840] 본원에 제공된 약학 조성물은 에멀전, 용액, 현탁액, 크림, 젤, 하이드로겔, 연고, 더스팅 분말, 드레싱, 엘릭시르, 로션, 현탁액, 탱크, 페이스트, 포말, 필름, 에어로졸, 이리게이션, 스프레이, 좌약, 봉대, 피부 패치를 포함하는 국소 또는 전신 효과를 위한 국부 투여에 적당한 임의의 투약 형태로 제형화될 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물의 국부 제형은 또한 리포솜, 미셀, 마이크로스피어, 나노시스템 및 이것의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0841] 본원에 제공된 국부 제형에 사용하기에 적당한 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제는 제한되지 않는 예로 수성 비히클, 수산화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장을 막기 위한 항균제 또는 방부제, 안정화제, 용해도 증진제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소마취제, 현탁 및 분산제, 습윤 또는 유화제, 복합제, 격리 또는 킬레이트화제, 침투 증진제, 항냉동제, 항동결건조제(lyoprotectants), 농후제, 및 불활성 기체를 포함한다.

[0842] 약학 조성물은 또한 전기천공법, 이온토포레시스, 포노포레시스, 소노포레시스, 또는 POWDERJECT™(캘리포니아주 에머리빌 소재의 치론 코포레이션), 및 BIOJECT™(오리건주 투알라틴 소재의 바이오젝트 메디칼 테크놀로지스 인코포레이티드)와 같은 마이크로니들 또는 니들-프리 주사에 의해 국부적으로 투여될 수 있다.

[0843] 본원에 제공된 약학 조성물은 연고, 크림, 및 젤의 형태로 제공될 수 있다. 적당한 연고 비히클은 라드, 벤조인화 라드(benzoinated lard), 올리브유, 목화씨유, 및 다른 오일, 백색 페트로라툼을 포함하는 유성 또는 탄화수소 비히클; 친수성 페트로라툼, 하이드록시스테아린 설페이트, 및 무수 라놀린과 같은 유화성 또는 흡수 비히클; 친수성 연고와 같은 물로 제거가능한 비히클; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수용성 연고 비히클; 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린, 및 스테아르 산(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra] 참조)을 포함하는 유중수(W/O) 에멀전 또는 수중유(O/W) 에멀전인 에멀전 비히클을 포함한다. 이 비히클들은 에몰리언트이지만 일반적으로 항산화제 및 방부제의 첨가가 필요하다.

[0844] 적당한 크림 베이스는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 크림 비히클은 물로 세척가능할 수 있고, 유상, 유화제, 및 수상을 포함한다. 유상은 또한 "내부(internal)" 상이라고도 불리는데, 이는 일반적으로 페트로라툼 및 세틸 또는 스테아릴 알코올과 같은 지방 알코올로 이루어진다. 수상은 반드시 필연적이지는 않지만 보통은 부피에서 유상을 초과하며, 일반적으로 습윤제를 포함한다. 크림 제형 내의 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성, 또는 양쪽성 계면활성제일 수 있다.

[0845] 겔은 반고체, 현탁 타입 시스템이다. 단일상 겔은 액체 담체에 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 포함한다. 적당한 겔화제는 카보머, 카복시폴리알킬렌, 카보폴(CARBOPOL®)과 같은 가교 아크릴산 중합체; 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 및 폴리비닐알코올과 같은 친수성 중합체; 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 및 메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스성 중합체; 트래거캔스 고무 및 잔탄검과 같은 검; 나트륨 알기네이트; 및 젤라틴을 포함한다. 균일한 겔을 제조하기 위해서, 알코올 또는 글리세린과 같은 분산제가 첨가될 수 있거나, 또는 겔화제는 분쇄, 기계적 믹싱, 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.

[0846] 본원에 제공된 약학 조성물은 직장으로, 요도로, 질로, 또는 질 주위로 좌약, 페서리(pessaries), 부지(bougies), 점질제 또는 습포제, 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 플라스터, 피임약, 연고, 용액, 에멀전, 현탁액, 탭폰, 젤, 포말, 스프레이, 또는 관장제의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 투약 형태는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra]에 기재된 바와 같은 통상적인 절차를 사용하여 제조될 수

있다.

- [0847] 직장, 요도, 및 질 좌약은 신체 오리피스에 삽입되는 고체 바디로 통상적인 온도에서는 고체이지만 신체 온도에서 녹거나 부드러워져 오리피스 내부에 활성 성분(들)을 방출한다. 직장 및 질 좌약에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체는 본원에 제공된 약학 조성물로 제형화될 때 신체 온도 근처에서 녹는점을 생성하는 보강제(stiffening agent)와 같은 염기 또는 비히클을 포함하며, 본원에 기재된 바와 같은 항산화제는 비설파이트 및 나트륨메타비설파이트를 포함한다. 적당한 비히클은 제한되지 않는 예로 코코아 버터(코코아 기름), 글리세린-젤라틴, 카보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍, 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 및 지방산의 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드의 적당한 혼합물, 폴리비닐 알코올, 하이드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴산과 같은 하이드로겔; 글리세린화 젤라틴을 포함한다. 다양한 비히클의 조합이 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌약은 압축 방법 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 통상적인 직장 및 질 좌약의 무게는 약 2 내지 약 3g이다.
- [0848] 본원에 제공된 약학 조성물은 용액, 현탁액, 연고, 에멀전, 겔 형성 용액, 용액 용 분말, 겔, 눈 인서트(ocular insert), 및 임플란트의 형태로 눈에 투여될 수 있다.
- [0849] 본원에 제공된 약학 조성물은 비강내로 또는 기도로 흡입하여 투여될 수 있다. 약학 조성물은 가압 용기, 펌프, 스프레이, 미세한 박무를 생성하기 위해 전기유체역학을 사용하는 아토마이저와 같은 아토마이저, 또는 네블라이저를 사용하여, 단독으로 또는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 같은 적당한 추진제와 조합하여 사용하여 전달용 에어로졸 또는 용액의 형태로 제공될 수 있다. 약학 조성물은 또한 흡입법(insufflations)용 건조 분말로서 단독으로 또는 락토스 또는 인지질과 같은 불활성 담체와 조합하여; 및 비강용 드롭(nasal drop)으로 제공될 수 있다. 비강내 용도를 위해서, 분말은 키토산 또는 사이클로렉스트린을 포함하는 생접착제를 포함할 수 있다.
- [0850] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저, 또는 네블라이저 내에 사용하기 위한 용액 또는 현탁액은 에탄올, 에탄올 수용액, 또는 분산, 가용화, 또는 본원에 제공된 활성 성분의 연장형 방출을 위한 적당한 다른 제제, 용매로서 추진제; 및/또는 소르비탄트라이올레이트, 올레산, 또는 올리고락트산과 같은 계면활성제를 포함하도록 제형화될 수 있다.
- [0851] 본원에 제공된 약학 조성물은 약 50 마이크로미터 이하, 또는 10 마이크로미터 이하와 같이 흡입에 의해 전달되기에 적당한 크기로 미분화될 수 있다. 그러한 크기의 입자들은 스파이럴 제트 밀링(spiral jet milling), 플루이드 베드 제트 밀링(fluid bed jet milling), 나노입자를 형성하기 위한 초임계 유체 프로세싱, 고압 균질화, 또는 스프레이 분무 건조와 같은 이 기술분야의 당업자에게 알려진 세분화 방법(comminuting method)를 사용하여 제조될 수 있다.
- [0852] 흡입기 또는 취입기에 사용되기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 제공된 약학 조성물의 락토스 또는 전분과 같은 적당한 분말 베이스; 및 1-류신, 만니톨, 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 성능 개선제의 분말 믹스를 포함하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수 또는 일수화물의 형태일 수 있다. 다른 적당한 부형제 또는 담체는 덱스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프룩토오스, 수크로스, 및 트레할로스를 포함한다. 흡입/비강내 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 멘톨 및 레보멘톨과 같은 적당한 풍미, 또는 사카린 또는 사카린 나트륨과 같은 감미료를 추가로 포함할 수 있다.
- [0853] 국부 투여를 위해 본원에 제공된 약학 조성물은 속효성 방출 또는 지연, 서방, 박동성, 제어형, 표적형, 및 프로그래밍 방출을 포함하는 변형 방출로 제형화될 수 있다.
- [0854] **변형 방출(Modified Release)**
- [0855] 본원에 제공된 약학 조성물은 변형 방출 투약 형태로 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "변형 방출"은 동일 경로를 통해 투여되었을 때 속효성 투약 형태의 활성성분의 방출속도 또는 장소와 다른 투약형태를 지칭한다. 변형 방출 투약 형태는 지연, 연장형, 장기, 서방, 박동성, 제어형, 가속 및 급속, 표적형, 프로그래밍 방출, 및 위산 저류 투약 형태를 포함한다. 변형 방출 투약 형태의 약학 조성물은 이 기술분야의 당업자에게 알려진 다양한 변형 방출 디바이스 및 방법을 사용하여 제조될 수 있으며, 그 제한되지 않는 예는 매트릭스 제어형 방출 디바이스, 삼투압 제어형 방출 디바이스, 다미립자 제어형 방출 디바이스(multiparticulate controlled release device), 이온 교환 수지, 장용성 코팅, 다층 코팅(multilayered coating), 마이크로스피어, 리포솜, 및 이것의 조합을 포함한다. 활성 성분(들)의 방출속도는 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형성을 다르게 함으로써 변형될 수 있다.
- [0856] 변형된 방출의 예는 비제한적으로 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호;

제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,639,480호; 제5,733,566호; 제5,739,108호; 제5,891,474호; 제5,922,356호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 및 제6,699,500호에 기재되어 있는 것을 포함한다.

[0857] 1. 매트릭스 제어형 방출 디바이스(Matrix Controlled Release Devices)

[0858] 변형 방출 투약 형태로 본원에 제공된 약학 조성물은 이 기술분야의 당업자에게 알려진 매트릭스 제어형 방출 디바이스를 사용하여 만들어질 수 있다(문헌[Takada et al in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999] 참조).

[0859] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 합성 중합체 및 다당류 및 단백질과 같은 자연 발생 중합체 및 유도체를 포함하는 수팽창성, 침식성, 또는 용해성 중합사슬 침식성 매트릭스 디바이스를 사용하여 변형 방출 투약 형태로 제형화된다.

[0860] 침식성 매트릭스 형성에 유용한 물질의 제한되지 않는 예는 키틴, 키토산, 텍스트란, 및 폴란; 한천 겔, 아라빅 겔, 카라야 겔, 로커스트 빈 겔, 트래거캔스 겔, 카라기난, 가티 겔, 구아 겔, 잔탄 겔, 및 스크렐로글루칸; 텍스트린 및 말토텍스트린과 같은 전분; 펙틴 같은 친수성 콜로이드; 레시틴 같은 포스파타이드; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 에틸 셀룰로오스(EC), 메틸에틸 셀룰로오스(MEC), 카복시메틸 셀룰로오스(CMC), CMEC, 하이드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 프로피오네이트(CP), 셀룰로오스 부티레이트(CB), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트라이멜리테이트(HPMCAT), 및 에틸하이드록시 에틸셀룰로오스 (EHEC)와 같은 셀룰로오스 화합물; 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알코올; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락타이드; L-글루탐산 및 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해가능한 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D(-)-3-하이드록시부티르산; 및 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-다이메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 및 (트라이메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단독 중합체 및 공중합체와 같은 다른 아크릴산 유도체를 포함한다.

[0861] 추가 실시양태에서, 약학 조성물은 비-침식성 매트릭스 디바이스로 제형화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스 안에 용해되거나 또는 분산되고, 일단 투여되면 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 주로 방출된다. 비침식성 매트릭스 디바이스로서 사용하기에 적당한 물질의 제한되지 않는 예는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트와 비닐 클로라이드의 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시 에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체와 같은 불용성 플라스틱; 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 크로스포비돈, 및 가교상태의 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트와 같은 친수성 중합체; 및 카나우바 왁스, 미결정질 왁스, 및 트라이글리세라이드와 같은 지방 화합물을 포함한다.

[0862] 매트릭스 제어형 방출 시스템에서, 원하는 방출 동역학은 예를 들어, 사용되는 중합체 타입, 중합체 점성, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 활성 성분(들) 내 중합체의 비율, 및 조성물 내 다른 부형제 또는 담체에 의해 조절될 수 있다.

[0863] 변형 방출 투약 형태에서 본원에 제공된 약학 조성물은 직접 압축, 건식 또는 습식 과립화 후 압축, 멜트-과립화 후 압축을 포함하는 이 기술분야의 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0864] 2. 삼투압 제어형 방출 디바이스(Osmotic Controlled Release Devices)

[0865] 변형 방출 투약 형태에서 본원에 제공된 약학 조성물은 1-챔버 시스템(one-chamber system), 2-챔버 시스템(two-chamber system), 비대칭 막 기술(asymmetric membrane technology(AMT)), 및 압출 코어 시스템(extruding core system(ECS))을 포함하는 삼투압 제어형 방출 디바이스를 사용하여 만들어질 수 있다. 일반적

으로, 그러한 디바이스는 (a) 활성 성분(들)을 포함하는 코어; 및 (b) 코어를 캡슐화하는 하나 이상의 전달 포트를 갖는 반투성 막의 적어도 2개의 요소를 가진다. 반투성 막은 수성 환경으로부터 코어의 물의 유입을 조절해서 전달 포트(들)를 통한 압출에 의해 약이 방출되도록 한다.

[0866] 활성 성분 외에, 삼투압 디바이스의 코어는 선택적으로 삼투성 제제를 포함하여, 사용환경으로부터 디바이스의 코어로 물의 수송을 위한 추진력을 생성한다. 한 종류의 삼투성 제제인 수팽창성 친수성 중합체는 또한 "오스모폴리머" 및 "하이드로겔"이라고도 또한 불리며, 제한되지 않는 예로 친수성 비닐 및 아크릴 중합체, 칼슘 알기네이트와 같은 다당류, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교상태 PVP, 폴리비닐알코올(PVA), PVA/PVP 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와 같은 소수성 단량체와의 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 포함하는 친수성 폴리우레탄, 나트륨 크로스카멜로스, 카라기난, 하이드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 카복시메틸 셀룰로오스(CMC) 및 카복시에틸 셀룰로오스(CEC), 나트륨 알기네이트, 폴리카보필, 젤라틴, 잔탄 검, 및 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함한다.

[0867] 다른 종류의 삼투압 제제는 오스모젠(osmogen)으로, 이는 물을 흡수할 수 있어서 주변 코팅의 장벽의 삼투압 구배에 영향을 준다. 적당한 오스모젠은 제한되지 않는 예로 마그네슘 설페이트, 마그네슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 나트륨 클로라이드, 리튬 클로라이드, 칼륨 설페이트, 칼륨 포스페이트, 나트륨 카보네이트, 나트륨 설페이트, 리튬 설페이트, 칼륨 클로라이드, 및 나트륨 설페이트와 같은 무기염; 텍스트로스, 프룩토오스, 글루코스, 이노시톨, 락토스, 말토스, 만니톨, 라피노스, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, 및 자일리톨과 같은 당; 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세바신산, 소르빈산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔술포산, 숙신산, 및 타르타르산과 같은 유기산; 우레아; 및 이것의 혼합물을 포함한다.

[0868] 다른 분해속도를 갖는 삼투압 제제가 초기에 얼마나 빨리 활성 성분(들)이 투약 형태로부터 전달될 수 있는지에 영향을 주도록 사용될 수 있다. 예를 들어, 만노젠(MANNOGEMTM) EZ(델라웨어주 루웨스 소재의 SPI 파마)와 같은 무정형 당은 처음 몇 시간 동안 더 빨리 전달되도록 사용되어 즉각적으로 원하는 치료적 효과를 가져오며, 서서히 그리고 지속적으로 남은 양을 방출해서 장시간에 걸쳐 치료적 또는 예방적 효과의 원하는 수준을 유지한다. 이 경우, 활성성분(들)은 물질대사에 의해 변화되고 분비되는 활성성분의 양을 대체할 수 있는 속도로 방출된다.

[0869] 코어는 또한 투약 형태의 성능을 향상시키거나 또는 안정성 또는 프로세싱을 증진시키기 위해 본원에 기재된 광범위의 다양한 다른 부형제 및 담체를 포함할 수 있다.

[0870] 반투성 막의 형성에 유용한 물질은 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 및 셀룰로오스 유도체를 포함하며, 이 물질은 생리적으로 적절한 pH에서 수불용성이며 수불용성이거나, 또는 가교공정과 같은 화학적 변경에 의해 수불용성이 되기 쉽다. 코팅을 형성하기에 유용한 적당한 중합체는 가소화, 비가소화, 및 강화 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트라이아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로오스 나이트레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카바메이트, CAP, CA 메틸 카바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트라이멜리테이트(CAT), CA 다이메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 술포네이트, CA 부틸 술포네이트, CA p-톨루엔 술포네이트, 한천 아세테이트, 아밀로스 트라이아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트라이아세테이트, 아세트알데하이드 다이메틸 아세테이트, 로커스트 빈 검의 트라이아세테이트, 수산화 에틸렌-비닐아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴) 산 및 에스테르 및 폴리(메타크릴)산 및 에스테르 및 이것의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리술포, 폴리에테르술포, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스를 포함한다.

[0871] 반투성 막은 또한 소수성, 미소공성의 막일 수 있는데, 미국 특허 제 5,798,119 호에 개시된 바와 같이 기공은 실질적으로 기체로 채워졌고 수성 매질(aqueous medium)에 의해 젖지 않지만 수증기는 침투할 수 있다. 그러한 소수성이지만 수증기 침투성 막은 일반적으로 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리술포, 폴리에테르술포, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스와 같은 소수성 중합체로 구성된다.

[0872] 반투성 막 상의 전달 포트(들)는 기계적 또는 레이저 드릴링에 의한 포스트-코팅으로 형성될 수 있다. 전달 포트(들)는 또한 수용성 물질의 플러그의 부식 또는 코어 내 표면변형(indentation) 위의 막의 더 얇은 부분의 파

열에 의해서 인-시투 형성될 수 있다. 게다가, 전달 포트는 비대칭성 막 코팅에 대해 개시한 미국 특허 제 5,612,059 호 및 제 5,698,220호의 경우와 같이 코팅 과정에서 형성될 수 있다.

[0873] 방출된 활성 성분(들)의 총량과 방출속도는 반투성 막의 두께 및 다공도, 코어의 조성, 및 전달 포트의 수, 크기 및 위치에 의해 실질적으로 조절될 수 있다.

[0874] 삼투압 제어형 방출 투약 형태 내 약학 조성물은 추가로 제형의 성능 또는 프로세싱을 촉진하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 부가적인 통상의 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0875] 삼투압 제어형 방출 투약 형태는 이 기술분야의 당업자에게 알려진 통상적인 방법 및 기술에 따라서 제조될 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra]; [Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708]; [Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27] 참조).

[0876] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 AMT 제어형 방출 투약 형태로 제형화되며, 이는 활성 성분(들) 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭성 삼투압 막을 포함한다. 미국 특허 제 5,612,059호 및 국제공개 제 WO 2002/17918 호 참조. AMT 제어형 방출 투약 형태는 직접 압축, 건식 과립화, 습식 과립화, 및 딥-코팅 방법을 포함하는 이 기술분야의 당업자에게 알려진 통상적인 방법 및 기술에 따라서 제조될 수 있다.

[0877] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 ESC 제어형 방출 투약 형태로 제형화되며, 이는 활성 성분(들), 하이드록실에틸 셀룰로오스, 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투압 막을 포함한다.

[0878] 3. 다미립자 제어형 방출 디바이스(Multiparticulate Controlled Release Devices)

[0879] 변형 방출 투약 형태에서 본원에 제공된 약학 조성물은 다미립자 제어형 방출 디바이스로서 만들어질 수 있는데, 이는 직경이 약 10 μ m 내지 약 3mm, 약 50 μ m 내지 약 2.5mm, 또는 약 100 μ m 내지 약 1mm의 범위인 다수의 입자, 과립, 또는 펠렛을 포함한다. 그러한 다미립자는 습식 및 건식 과립화, 압출/구형과립화, 롤러-압축, 멜트-응고(melt-congealing), 및 씨드 코어의 스프레이 코팅을 포함하는 이 기술분야의 당업자에게 알려진 절차에 의해서 만들어질 수 있다. 예를 들어, 문헌[Multi-particulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994]; 및 [Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989] 참조.

[0880] 본원에 기재된 다른 부형제 또는 담체는 다미립자의 프로세싱 및 형성을 돕기 위해 약학 조성물과 함께 블렌딩될 수 있다. 결과 입자는 그 자체로 다미립자 디바이스를 구성할 수 있거나 또는 장용성 중합체, 수팽창성, 및 수용성 중합체와 같은 다양한 필름 형성 물질에 의해 코팅될 수 있다. 다미립자는 캡슐 또는 정제로 추가로 처리될 수 있다.

[0881] 4. 표적형 전달(Targeted Delivery)

[0882] 본원에 제공된 약학 조성물은 리포솜-, 재밀봉 적혈구(resealed erythrocyte)-, 및 항체-기반 전달 시스템을 포함하는 치료될 개체의 신체(body)의 특정 조직, 수용체, 또는 다른 부분을 표적으로 하도록 또한 제형화될 수 있다. 제한되지 않는 예로 미국 특허 제6,316,652호; 제6,274,552호; 제6,271,359호; 제6,253,872호; 제6,139,865호; 제6,131,570호; 제6,120,751호; 제6,071,495호; 제6,060,082호; 제6,048,736호; 제6,039,975호; 제6,004,534호; 제5,985,307호; 제5,972,366호; 제5,900,252호; 제5,840,674호; 제5,759,542호; 및 제5,709,874호를 포함한다.

[0883] D. 화합물의 활성의 평가

[0884] 표준 생리학적, 약제학적 및 생화학적 절차는 야생형 및 돌연변이 JAK 키나아제를 비롯한 JAK 키나아제의 활성을 조절하는 생물학적 활성을 갖는 것들을 확인하기 위해 화합물을 시험하는 데에 적합하다. 이런 분석은, 예컨대 생화학적 분석, 예를 들면 결합 분석(문헌[Fabian et al., Nature Biotechnology 2005, 23, 329-336] 참조), 방사선험성 합체 분석뿐만 아니라 다양한 세포-기반 분석을 포함한다.

[0885] 예시적 세포-기반 분석 방법은, 예컨대 ELISA 또는 백혈병 세포주, 예컨대 TF-1 또는 HEL-2에서의 증식의 측정, 예컨대 BrdU 합체에 의한, 형광 염색에 의한 또는 전사 인자 STAT5에 의해 활성화된 수용체 분석에 의한 STAT5A 인산화의 측정을 포함한다. 상기 분석들에서 유용한 세포는 야생형 JAK, 예컨대 TF-1 또는 돌연변이 JAK를 갖는 세포, 예컨대 V617F 돌연변이를 갖는 JAK2를 구성적으로 발현하는 세포주 HEL-2를 포함한다. 적

합한 세포는 환자 샘플로부터의 세포 배양물을 통해 유도된 세포뿐만 아니라 통상의 분자 생물학 기법, 예컨대 리트로바이러스 트랜스덕션, 트랜스펙션, 돌연변이유발 등을 이용하여 유도된 세포를 포함한다.

[0886] E. 화합물 및 조성물의 사용방법

[0887] JAK2 키나아제 활성을 포함하는 JAK 키나아제에 의해 매개되거나 또는 달리 영향을 받는 질환 또는 장애 또는 JAK2 키나아제를 포함하는 JAK 키나아제 활성에 의해 매개되거나 또는 달리 영향을 받는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 개선을 위하여 개시된 화합물 및 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물을 사용하는 방법이 또한 본원에 제공된다. JAK2 키나아제는 야생형 및/또는 JAK2 키나아제의 변이형일 수 있다. 전술된 바와 일치하는, 질환 또는 장애의 제한되지 않는 예는, 골수증식성 장애, 예컨대 진성 적혈구증가증(PCV), 본태성 혈소판 증가증, 특발성 골수섬유증(IMF); 백혈병, 예컨대 골수 백혈병(만성 골수 백혈병(CML), 이마티니브-내성형 CML, 급성 골수 백혈병(AML) 및 AML의 아형), 급성 거대핵모세포 백혈병(AMKL); 림프구증식성 질환, 예컨대 골수증; 두경부암, 전립선암, 유방암, 난소암, 흑색종, 폐암, 뇌종양, 췌장암 및 신장 암종을 비롯한 암; 및 면역 기능장애, 면역결핍 또는 면역조절 관계 염증성 질환 또는 장애, 자가면역 질환, 조직 이식 거부, 이식편대숙주 질환, 상처 치유, 신장 질환, 다발 경화증, 갑상선염, 1형 당뇨병, 사코이드증, 건선, 알레르기 비염, 염증성 장질환(크론병 및 궤양성 대장염(UC) 포함), 전신 홍반성 낭창(SLE), 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 골다공증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 안구건조증(또는 건성 각막결막염(KCS))을 포함한다.

[0888] 특정 실시양태에서, 골수증식성 장애, 예컨대 진성 적혈구증가증(PCV), 본태성 혈소판 증가증, 특발성 골수섬유증(IMF) 및 과다호산구 증후군(HES); 백혈병, 예컨대 골수 백혈병(CML), 이마티니브-내성형 CML, 급성 골수 백혈병(AML), 급성 림프모구 백혈병(ALL) 및 AML의 아형, 급성 거대핵모세포 백혈병(AMKL); 림프구증식성 질환, 예컨대 골수증; 암, 예컨대 두경부암, 전립선암, 유방암, 난소암, 흑색종, 폐암, 뇌암, 췌장암, 위암, 갑상선암, 신장암, 카포시 육종, 캐슬먼병(Castleman's disease), 흑색종; 및 면역 기능장애, 면역결핍 또는 면역조절 관계 염증성 질환 또는 장애, 예컨대 조직 이식 거부, 이식편대숙주 질환, 상처 치유, 신장 질환; 자가면역 질환, 예컨대 다발 경화증, 갑상선염, 1형 당뇨병, 사코이드증, 건선, 알레르기 비염, 아토피 피부염, 중증 근無力증, 염증성 장질환(크론병 및 궤양성 대장염(UC) 포함), 전신 홍반성 낭창(SLE), 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 골다공증, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 결막염, 포도막염, 홍채염, 공막염을 비롯한 눈 염증성 질환, 상기도를 포함하는 기도 염증성 질환, 예컨대 비염, 비부동염, 및 기관지염을 비롯한 하기도 염증성 질환; 염증성 근육병, 예컨대 심근염, 기타 염증성 질환, 예컨대 염증성 허혈 증상, 예컨대 뇌졸중 또는 심장마비와 관련된 허혈 재관류 손상, 및 기타 염증성 증상, 예컨대 전신 염증성 반응 증후군(SIRS) 및 패혈증을 포함하는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 개선을 위하여 상기 개시된 화합물 및 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물을 사용하는 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0889] 특정 실시양태에서, JAK-매개 질환 및 장애는 재협착, 섬유증 및 강피증을 포함한다. 특정 실시양태에서, JAK-매개 질환은 바이러스 질환, 예컨대 엡스타인 바르 바이러스(EBV), 간염(B형 간염 또는 C형 간염), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-림프친화성 바이러스 1형(HTLV-1), 수두-대상포진 바이러스 및 인간 유두종 바이러스(HPV)를 포함한다.

[0890] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 아데노신 A₃ 수용체의 활성 조절자이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 아데노신 A₃-매개된 증상, 장애 또는 질환들 중 하나 이상을 예방, 치료 또는 완화시키는 데 유용하다. 또한, 아데노신 A₃ 수용체를 효과량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는 아데노신 A₃ 수용체의 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0891] 특정 실시양태에서, 아데노신 A₃-매개된 질환 및 장애는 재협착, 섬유증 및 강피증을 포함한다. 특정 실시양태에서, 아데노신 A₃ 매개된 질환은 바이러스 질환, 예컨대 엡스타인 바르 바이러스(EBV), 간염(B형 간염 또는 C형 간염), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 T-림프친화성 바이러스 1형(HTLV-I), 수두-대상포진 바이러스 및 인간 유두종 바이러스(HPV)를 포함한다.

[0892] 특정 실시양태에서, 아데노신 A₃-매개된 증상, 장애 또는 질환은 비제한적으로, 허혈성 심장질환을 포함하는 심혈관계 질환이다. 특정 실시양태에서, 아데노신 A₃-매개된 증상, 장애 또는 질환은 죽상 동맥 경화증이다. 특정 실시양태에서, 아데노신 A₃-매개된 증상, 장애 또는 질환은 폐손상이다. 특정 실시양태에서, 아데노신 A₃-매

개된 증상, 장애 또는 질환은 신부전이다. 특정 실시양태에서, 아데노신 A₃-매개된 증상, 장애 또는 질환은 비제한적으로, 녹내장 및 고안압증을 포함하는 안과 질환이다. 특정 실시양태에서, 아데노신 A₃-매개된 증상, 장애 또는 질환은 녹내장 또는 고안압증이다.

[0893] 특정 실시양태에서, 본 발명은 아데노신 A₃ 수용체를 효과량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는 아데노신 A₃ 수용체의 활성을 하향 조절하는 방법을 제공한다.

[0894] F. 병용 요법(Combination Therapy)

[0895] 또한, 약학 조성물을 포함하는 본원에 제공된 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 제형은 상술한 이상 및 질환을 치료하는 광범위하고 다양한 조합 요법에 사용될 수 있다는 것이 이 기술분야의 당업자에게는 이해될 것이다. 따라서, 다른 활성 약학적 제제와 조합하여 본원에 제공된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염을 본원에 기재된 질환/이상의 치료에 사용하는 것이 또한 본원에서 고려된다.

[0896] 하나의 실시양태에서, 그러한 추가적인 약학적 제제의 제한되지 않는 예는 화학요법제 및 항증식제를 포함하는 항암제; 항염증제 및 면역조절자 또는 면역억제제를 포함한다.

[0897] 특정 실시양태에서, 항암제는 대사길항물질(예를 들어, 5-플루오로-우라실, 시타라빈, 메토트렉세이트, 플루다라빈 및 다른 것들), 항미세소관제(예를 들어, 빈크리스틴, 빈블라스틴과 같은 빈카 알칼로이드; 파클리탁셀 및 도세탁셀과 같은 탁산), 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 멜파란, 카무스틴, 니트로소 우레아, 예컨대 비스클로로에틸니트로소우레아 및 하이드록시우레아), 백금제(예를 들어, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 사트라플라틴 및 CI-973), 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신 및 다우노루비신), 항종양 항생제(예를 들어, 미토마이신, 이다루비신, 아드리아마이신 및 다우노마이신), 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 에토포시드 및 캠프테신), 신생혈관억제작용제(예를 들어, 수틴트(Sutent)[®], 소라페닙(sorafenib) 및 베바시주맙(Bevacizumab)) 또는 임의의 다른 세포독성제(예컨대, 에스트라무스틴 포스페이트, 프레드니무스틴), 호르몬 또는 호르몬 작용제, 길항제, 부분 작용제 또는 부분 길항제, 키나아제 억제제(예컨대, 이마티니브), 및 방사선 치료를 포함한다.

[0898] 특정 실시양태에서, 항염증제는 매트릭스 메탈로프로테이나제 저해제, 전염증성 사이토카인의 억제제(예를 들어, 항-TNF 분자, TNF 용해성 수용체, 및 IL1), 프로스타글란딘 신타아제 억제제(prostaglandin synthase inhibitors)(예를 들어, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 살리실살리사이클릭산), COX-1 또는 COX-2 억제제와 같은 비-스테로이드성 항-염증제, 또는 코르티코스테로이드, 메틸프레드니손, 프레드니손, 또는 코르티손과 같은 글루코코르티코이드 수용체 작용제를 포함한다.

[0899] 본원에 제공된 화합물 또는 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 상기 제제의 투약과 동시에, 투약 전에, 또는 투약 후에 투여될 수 있다.

[0900] 본원에 제공된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상의 상기 제제를 포함하는 약학 조성물이 또한 제공된다.

[0901] 본원에 기재된 화합물 또는 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 어느 하나를 하나 이상의 항암제와 함께 치료 또는 예방의 필요가 있는 개체에 투여하는 것을 포함하는 증상의 개시, 또는 암 및 관련 질환 및 장애의 관련 합병증을 치료 또는 예방하는 조합 요법이 또한 제공된다.

[0902] G. 화합물의 제조

[0903] 본원에 제공된 합성 실시예 내의 출발물질은 상업적 소스로부터 또는 문헌 절차를 통해서 입수가능하다(예를 들어, 문헌[March Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, (1992) 4th Ed.; Wiley Interscience, New York]). 달리 명시되지 않는 한, 모든 상업적으로 입수가능한 화합물이 추가 정제없이 사용되었다. 300 MHz 프로톤(¹H) 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼이 브루커 어밴스(Bruker Avance) 300 MHz NMR 스펙트로미터에 기록되었다. 중요한 피크는 도표로 만들어졌으며, 일반적으로 프로톤의 수, 및 다중도(s, 일중항; d, 이중항; t, 삼중항; q, 사중항; m, 다중항; br s, 광폭 일중항)를 포함한다. 화학적 이동은 테트라메틸실란에 대해 100만당 부분(δ)으로 기록된다. 저해상도 질량 스펙트럼(MS)이 전기분무 이온화법(ESI) 질량 스펙트럼에서 획득되었고, 이는 역상 조건(아세트니트릴/물, 0.05%의 아세트산)을 사용한 시마주(Shimadzu) HPLC/MS 기구

에 기록되었다. 분취용 HPLC는 페노메넥스(Phenomenex) 페닐헥실, 페노메넥스 루나 C18 또는 배리안 퍼슈트(Varian Pursuit) 다이페닐 역상 컬럼이 구비된 배리안 HPLC 시스템을 사용하여 수행되었으며, 사용되는 전형적 용리 조건은 유기 조용매(0.05% HOAc/CH₃CN 또는 0.05% HOAc/MeOH)가 수성 조용매(0.05% HOAc)로 증가하는 조성을 함유하는 구배이다. 실리카 겔 크로마토그래피는 전형적으로 문헌[Still et al., (1978) J. Org. Chem. 43: 2923]에 기재된 플래스 크로마토그래피에 대한 절차에 따라 수동식으로, 또는 사전패킹된 실리카 겔 컬럼을 사용한 자동화된 시스템(예컨대, 바이오테이지 SP 장비)에서 수행되었다.

[0904] 하기 기재에서, 묘사된 화학식의 치환기 및/또는 변수의 조합이 표준 조건 하에서 안정한 화합물을 가져온다면, 그러한 조합이 허용될 수 있다는 것이 이해된다.

[0905] 하기 절차에서 기재된 중간체 화합물의 작용기는 적당한 보호기에 의해 보호되어야 한다는 것이 이 기술분야의 당업자에게 또한 이해될 것이다. 그러한 작용기는 하이드록시, 아미노, 메르캅토 및 카복시산을 포함한다. 하이드록시를 위한 적당한 보호기는 트라이알킬실릴 또는 다이아릴알킬실릴(예를 들어, t-부틸다이메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트라이메틸실릴), 테트라하이드로피란일, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노를 위한 적당한 보호기는 t-부톡시카본일, 벤질옥시카본일 등을 포함한다. 메르캅토를 위한 적당한 보호기는 -C(O)-R(여기서 R은 알킬, 아릴 또는 아르알킬), p-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복시산을 위한 적당한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아르알킬 에스테르를 포함한다.

[0906] 이 기술분야의 당업자에게 잘 알려져 있고, 본원에 기재된 바와 같은 표준 기술에 따라서 보호기는 첨가되거나 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience]에 상세하게 기재되어 있다.

[0907] 이 기술분야의 통상적인 기술을 가진 자는 각 반응식의 반응 조건에 각각의 치환기의 어떠한 선택이 가능한지를 용이하게 확신할 수 있다. 게다가, 치환기는 이전까지 명세서 내에 나타낸 바와 같은 구성요소들로부터 선택되고, 이 기술분야의 당업자에게 알려진 반응식에 따라서 출발물질, 중간체 및/또는 최종 생성물에 부착될 수 있다.

[0908] 또한 본원에 제공된 화합물이 하나 이상의 이성질체, 즉 E/Z 이성질체, 거울상 이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다는 것이 명백할 것이다.

[0909] 화학식 (I)의 화합물은 달리 언급되지 않는 한, 하기 반응식에 묘사된 바와 같이 일반적으로 제조될 수 있고, 다양한 치환기는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같다.

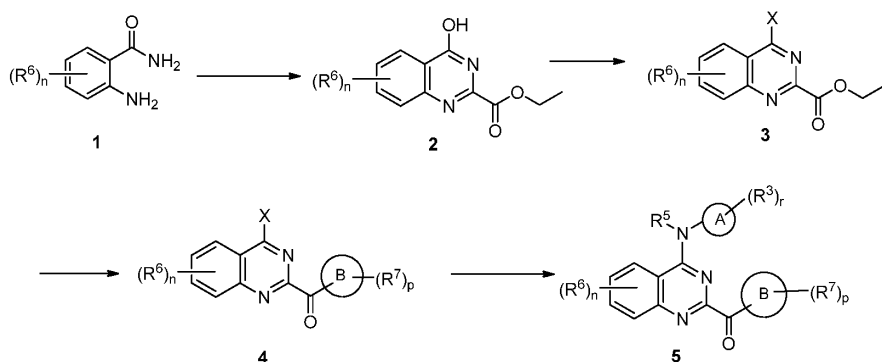
[0910] 문헌[J. Org. Chem. 2007 72(1): 23A-24A]에서 정의된 바와 같은 표준 약어 및 두문자어가 본원에 사용된다. 본원에 사용된 예시적인 약어 및 두문자어는 다음과 같다:

DCM	다이클로로메탄
DIEA	다이이소프로필에틸아민
EDCI	N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FBS	소태아 혈청
HATU	O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HOAc	아세트산
HOBt	N-하이드록시벤조트라이아졸
MeOH	메탄올
TEA	트라이에틸아민
Trityl	트라이페닐메틸

[0911]

[0912] 본원에서 제공되는 화합물은 하기 반응식 및 설명에 따라 합성된다.

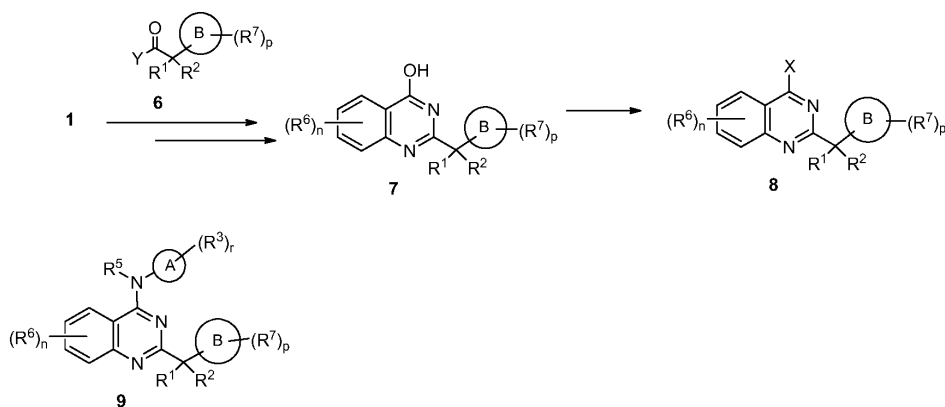
[0913] 반응식 1



[0914]

[0915] 반응식 1에 예시된 바와 같이, 적절한 안트라닐아미이드 유도체 1을, 순수하거나 적합한 용매, 예컨대 EtOH 또는 HOAc 중에서 활성화된 옥살산 유도체, 예컨대 다이알킬 옥살레이트로 처리하면서 필요한 경우 가열하여 2-카복실레이트 치환된 퀴나졸린 2로 전환할 수 있다. 다르게는, 염기, 예컨대 TEA 및 임의적으로 촉매, 예컨대 DMAP의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 DCM 중에서 1을 옥살산 모노알킬 에스터 클로라이드로 처리하거나, 염기, 예컨대 TEA의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 아세트니트릴 또는 DMF 중에서 시아노 옥소아세테이트 모노알킬 에스터로 처리하면서 가열한다. 탈수 조건 하의 후속 처리, 예컨대 적절한 염기, 예컨대 DIEA의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 DCE 중에서 TMSCl를 첨가하거나 하지않고 가열하여 퀴나졸린 2를 수득한다. 2를 적절한 인 또는 포스포릴 할라이드 시약, 예컨대 포스포릴 클로라이드로 처리하여 4-할로 유도체 3을 형성한다. 다르게는, 2를 설폰일 할라이드로 처리하여 3(X = O-설폰일)을 형성할 수 있다. 추가 대안적인 방법에서는, 또한 라웨슨 시약 또는 P₂S₅로 처리한 후, 알킬화 및 후속적 산화에 의해 2를 3(X = S(O)-알킬 또는 S(O)₂-알킬)으로 전환시킬 수 있다. 적합한 용매, 예컨대 다이에틸 에터, THF, 또는 다른 에터 용매 중에서 3을 메탈로아렌 또는 메탈로헤테로아렌, 예컨대 아릴 또는 헤테로아릴 리튬 또는 아릴 또는 헤테로아릴 그리냐드 시약으로 처리하여 케톤 4를 수득한다. 4에서 5로의 후속적 전환은, 산 또는 염기, 또는 필요한 경우 Pd 리간드가 첨가된 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 4를 아미노아졸로 처리하면서 필요한 경우 가열하여 성취된다.

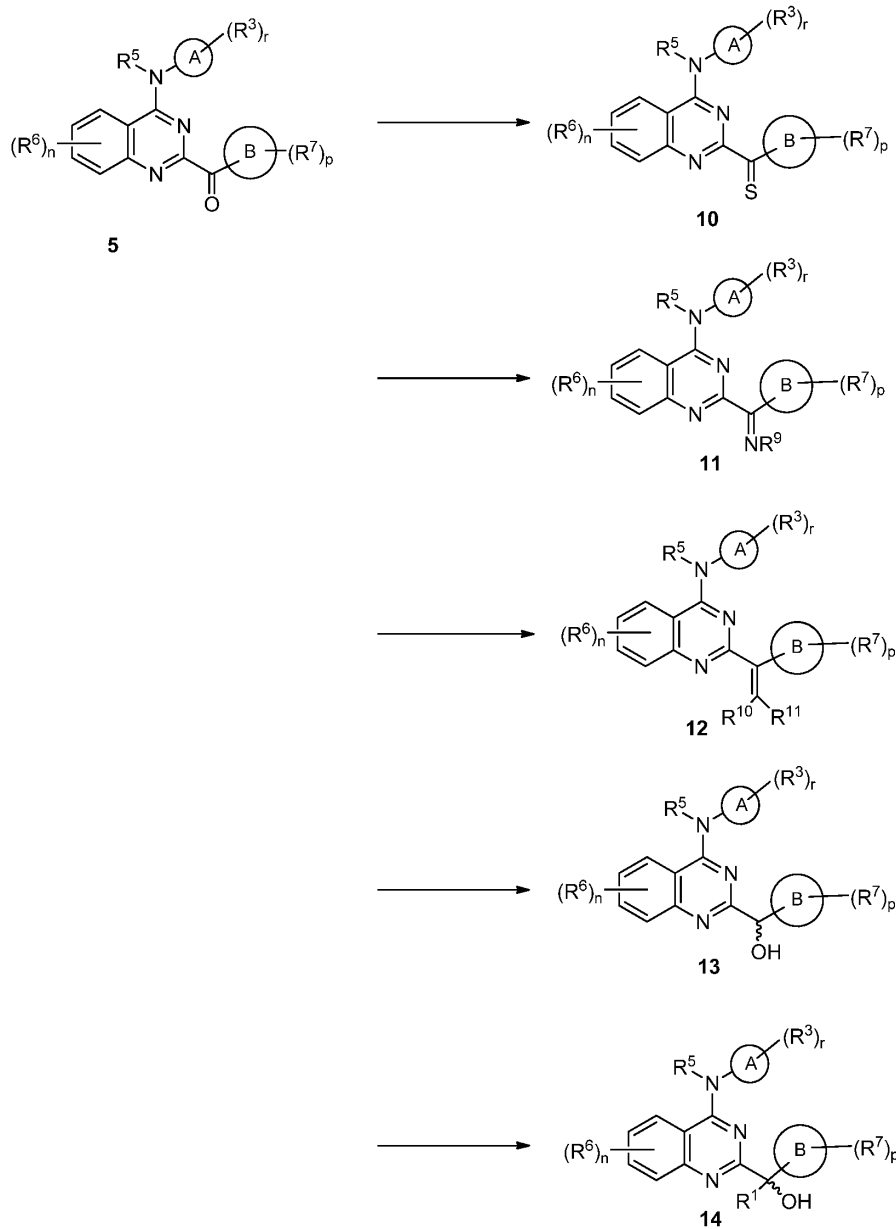
[0916] 반응식 2



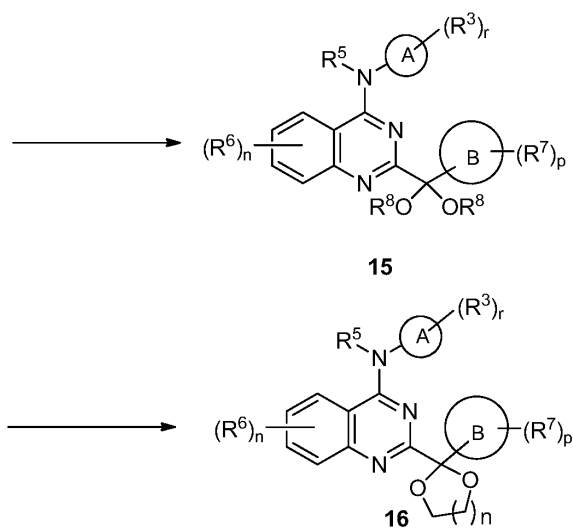
[0917]

[0918] 반응식 2에 예시된 바와 같이, 안트라닐아미이드 1을 3차 아민 염기, 예컨대 TEA, DIEA, 또는 피리딘의 존재 하에 적합하게 활성화된 카복실산 유도체 6으로 농축한 후, 예컨대 가열 또는 TMSCl로 탈수 고리화시켜 4-하이드록시퀴나졸린 유도체 7을 수득할 수 있다. 다르게는, 트라이메틸실릴 폴리포스페이트의 존재 하에 1을 카복실산(6, Y = OH), 또는 이의 염으로 가열하여, 7을 수득한다. 7을 적절한 인 또는 포스포릴 할라이드 시약, 예컨대 포스포릴 클로라이드로 처리하여 4-할로 유도체 8을 수득한다. 다르게는, 염기의 존재 하에 7을 설폰일 할라이드로 처리하여 8(X = O-설폰일)을 형성할 수 있다. 추가 대안적인 방법에서는, 또한, 라웨슨 시약 또는 P₂S₅로 처리, 이어서 알킬화 및 후속적 산화에 의해 7을 8(X = S(O)-알킬 또는 S(O)₂-알킬)로 전환할 수 있다. 4에서 5로 전환하기 위한 반응식 1에 기재된 유사한 조건 하에서 8에서 9로의 후속적 전환을 성취한다.

[0919] 반응식 3



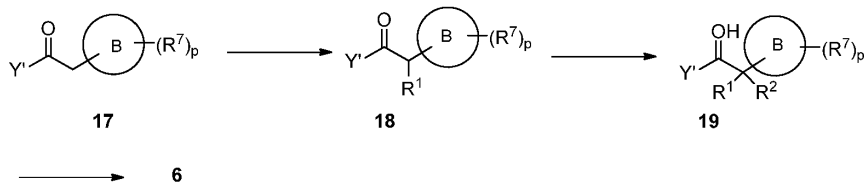
[0920]



[0921]

[0922] 반응식 3에는, 5에서의 케토기가 추가 개질되어 본 발명의 추가 화합물을 수득하는 대표 실시예가 예시되어 있다. 5를 라웨슨 시약으로 처리하여 티오케톤 10을 수득한다. 탈수 조건 하에, 임의적으로 산의 존재 하에 5를 아민, 하이드록실아민, 또는 알콕실아민으로 처리하면서 가열하여 각각, 이민, 옥심, 또는 0-알킬 옥심 11을 수득한다. 5를 Wittig 시약 또는 호너-에몬스(Horner-Emmons) 시약으로 처리하여 올레핀 12를 수득한다. 5를 환원제, 예컨대 나트륨 보로하이드라이드 또는 리튬 보로하이드라이드로 처리하여 2차 알콜 13을 수득한다. 5를 유기금속 시약, 예컨대 그리냐드 시약 또는 오가노리튬 화합물로 처리하여 3차 알콜 14를 수득한다. 산의 존재 하에 5를 알콜로 가열하면서 물을 제거하여 케탈 15를 수득한다. 산의 존재 하에 5를 1,2- 1,3- 또는 1,4-다이올로 가열하면서 물을 제거하여 사이클릭 케탈 16을 수득한다.

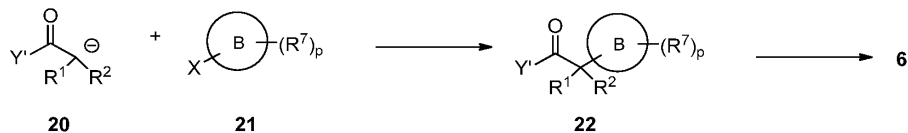
[0923] 반응식 4



[0924]

[0925] 반응식 4에는, 반응식 2에 사용된 산 6을 제조하기 위한 유용한 방법이 예시되어 있다. 카복실산 유도체 17(이때, Y'는, 예컨대 알콕시 또는 후속적으로 제거가능한 키랄 보조제)을 알파 위치에서 강염기로 탈양성자화시키고, 알킬화제로 처리하여 18을 수득한다. 동일하거나 상이한 알킬화제를 사용해 상기 절차를 반복하여 19를 형성한다. 이어서, 당 분야에 널리 공지된 절차에 의해, 19의 Y'기를 반응식 2에 사용하기 적합한 6의 Y기로 전환시킨다.

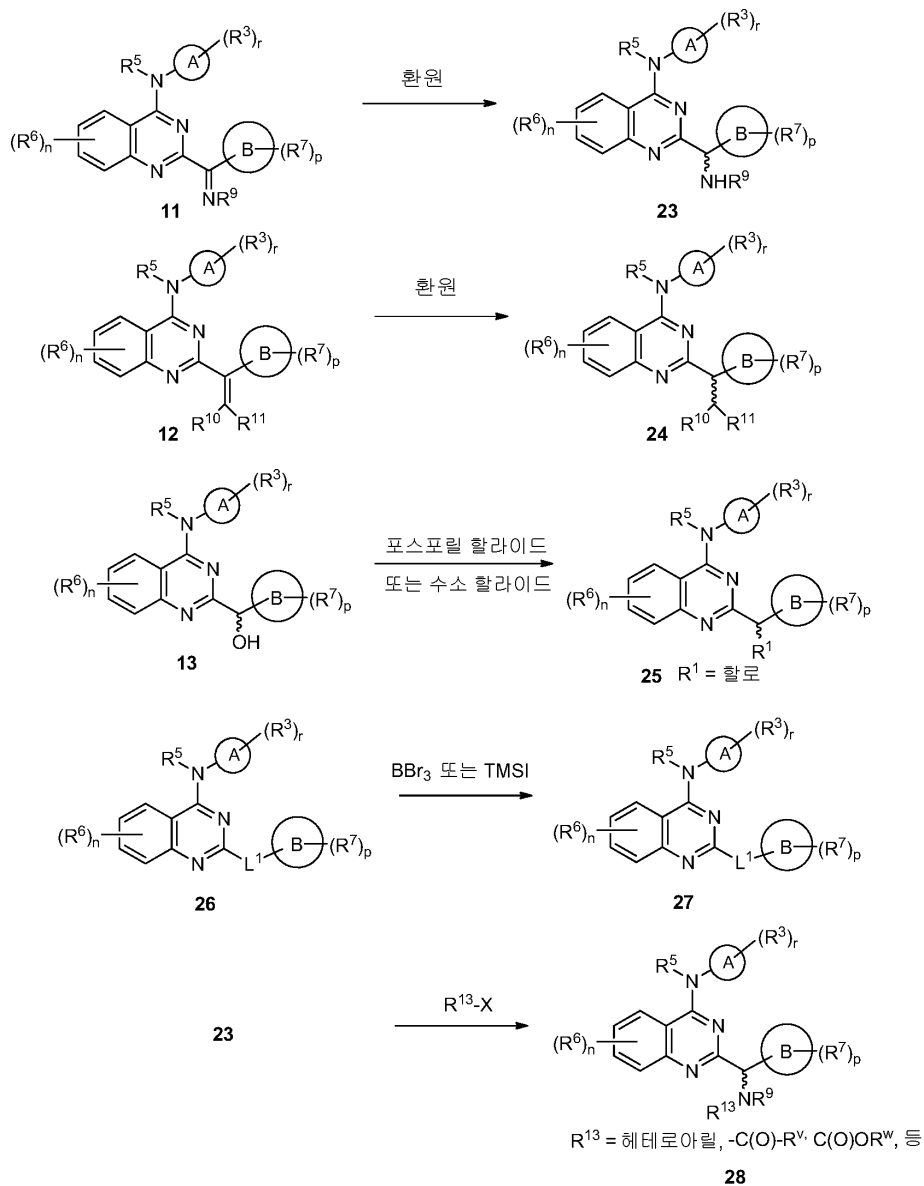
[0926] 반응식 5



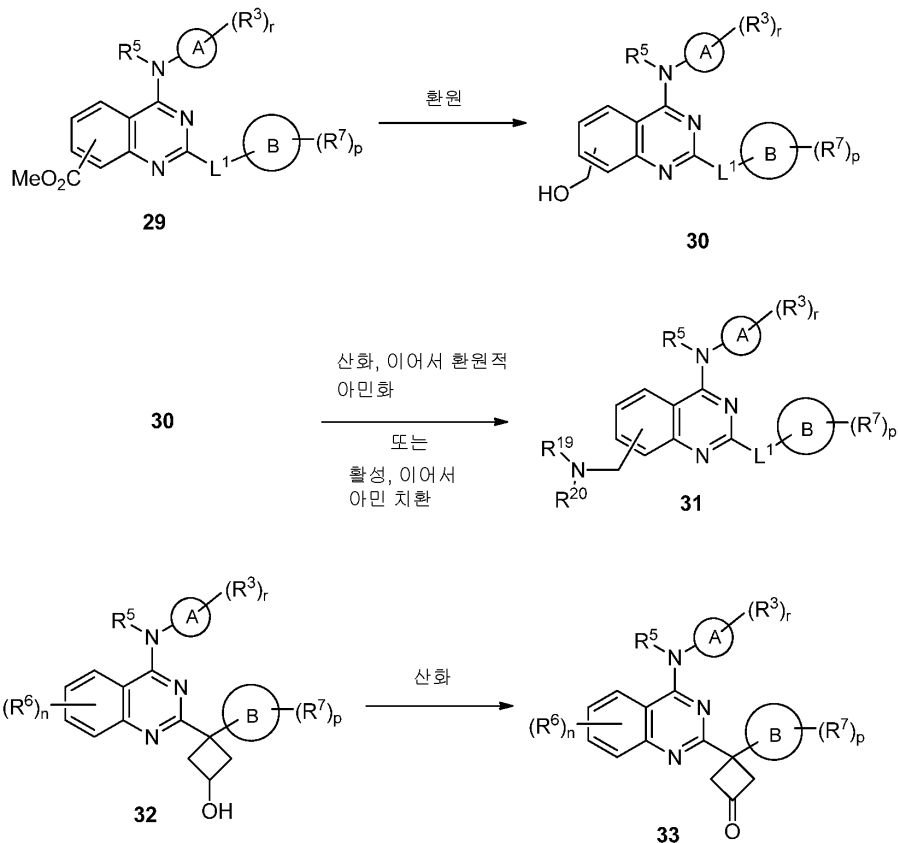
[0927]

[0928] 반응식 5에는, 반응식 2에 사용된 산 6을 제조하기 위한 유용한 방법이 예시되어 있다. 적합한 카복실산 유도체를 염기를 이용해 엔올레이트 20 또는 이의 등가물로 전환한 후 아릴 할라이드, 또는 보다 적합하게 헤테로아릴 할라이드로 처리하여 22를 수득한다. 이어서, 당 분야에 널리 공지된 절차에 의해, 22의 Y'기를 반응식 2에 사용하기 적합한 6의 Y기로 전환시킨다.

[0929] 반응식 6



[0930]



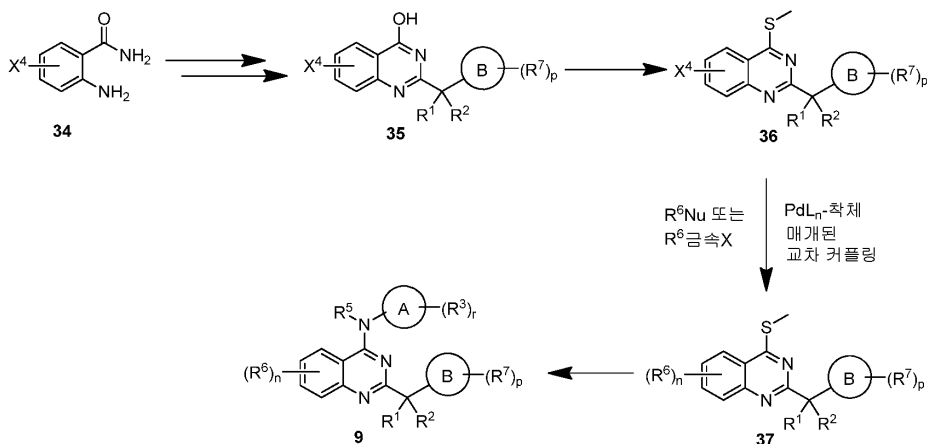
[0931]

[0932]

당업자는, 상기 방법에 기재된 바와 같은 생성물 또는 중간체로부터 본 발명의 추가 화합물을 제조하는 데 표준 작용기 처리법이 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 반응식 6은 그러한 표준 작용기 처리법을 예시하며, 이는 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0933]

반응식 7



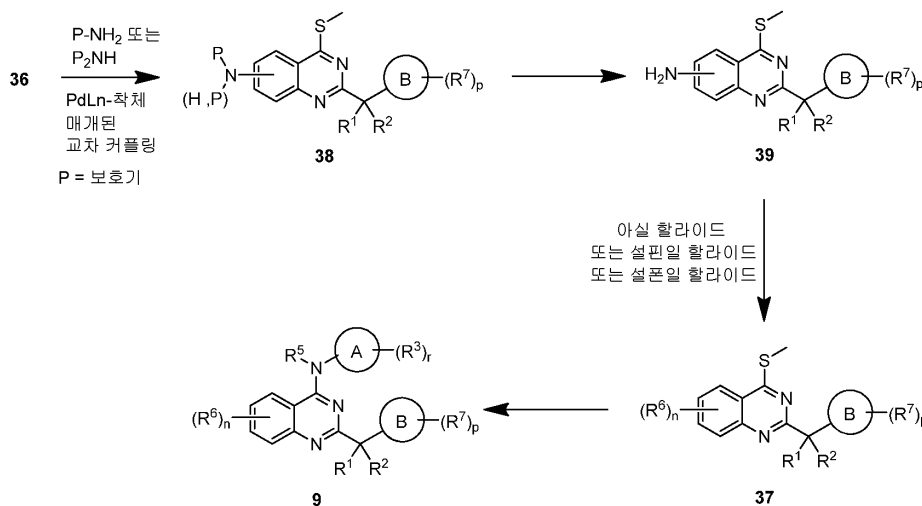
[0934]

[0935]

반응식 7은, 다양한 R^6 기를 가진 본 발명의 화합물, 예컨대 R^6 이 시아노, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $R^x\text{C(O)OR}^{18}$, $R^x\text{S(O)}_q\text{R}^v$, $R^x\text{NR}^{19}\text{C(O)R}^{18}$, 및 $R^x\text{NR}^{19}\text{S(O)}_q\text{R}^v$ (이때, R^x 는 직접 결합)인 본 발명의 화합물을 합성할 수 있는 대표적 방법을 추가로 예시한다. 예컨대, 1을 7로 전환하는 것으로 기재된 방법(반응식 2)을 통해 안트라닐아마이드 34($X^4 = \text{Br}$ 또는 I)를 상응하는 4-하이드록시퀴나졸린 유도체 35로 전환할 수 있다. 용매, 예컨대 피리딘의 존재 하에 P_2S_5 또는 라웨슨 시약으로 가열한 후, 적합한 염기, 예컨대 NaOH , NaH 또는 Cs_2CO_3 및 메틸화제, 예컨대 메틸 아이오다이드 또는 다이메틸 설페이트로 처리하여 중간체 35를 4-(티오메틸)퀴나졸린 유도체 36으로 전환할 수 있다. 촉매량의 적합한 유기 팔라듐-착체 또는 적합한 유기 구리- 또는 무기 구리-착체, 임의적으로 적합한 포스핀 리간드, 및 임의적으로 적합한 염기의 존재 하에, 및 적합한 용매

중에서 승온에서 또는 마이크로파 조건 하에 적합한 R^6 함유 유기금속 또는 친핵성 시약으로 처리하여 중간체 36을 37로 전환할 수 있다. R^6 함유 유기금속 시약의 예는 $ZnCN_2$ (이때 $R^6 = CN$), 알킬주석 시약 또는 알킬보론산 및 에스터(이때, $R^6 =$ 알킬), 알켄일주석 시약(이때, $R^6 =$ 알켄일), 알킨일주석 또는 알킨일실란 시약(이때, $R^6 =$ 알킨일), 아릴보론산 또는 에스터 또는 아릴주석 또는 아릴아연 시약(이때, $R^6 =$ 아릴), 헤테로아릴보론산 또는 에스터 또는 헤테로아릴주석 또는 헤테로아릴아연 시약(이때, $R^6 =$ 헤테로아릴)을 포함할 수 있다. R^6 함유 친핵체의 예는 일산화탄소/ $R^{18}OH$ (이때, $R^6 = R^x C(O)OR^{18}$), $R^v SO_2H$ 나트륨 염(이때, $R^6 = R^x S(O)_2 R^v$), $N(H)R^{19}C(O)R^{18}$, $N(H)R^{19}C(O)R^{20}$, 및 $N(H)R^{19}S(O)_q R^v$ 를 포함할 수 있다. 유기 팔라듐-착체 시약의 예는 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0), 비스(트라이페닐포스피노)팔라듐 다이클로라이드, 비스(트라이-3급-부틸포스핀)팔라듐, 및 팔라듐(II) 아세테이트를 포함할 수 있다. 오가노구리 및 무기 구리-착체 시약의 예는 구리(I) 트라이플루오로메탄설퍼네이트 벤젠 착체 및 구리(I) 아이오다이드를 포함할 수 있다. 예시적인 포스핀-리간드는 비스(다이페닐포스피노)-9,9'-다이메틸잔텐 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센을 포함할 수 있다. 예시적인 염기는 Cs_2CO_3 , DIEA 및 TEA를 포함할 수 있다. 산 또는 염기, 또는 필요한 경우 첨가된 팔라듐 리간드를 포함한 적합한 팔라듐 촉매의 존재 하, 메틸설파이드와 적합한 산화제, 예컨대 메타클로로퍼벤조산과의 초기 산화에 이어 필요한 경우 가열 또는 마이크로파 조건 하의 아미노아졸 처리에 의해 중간체 37이 상응하는 최종 유도체 9로 전환될 수 있다.

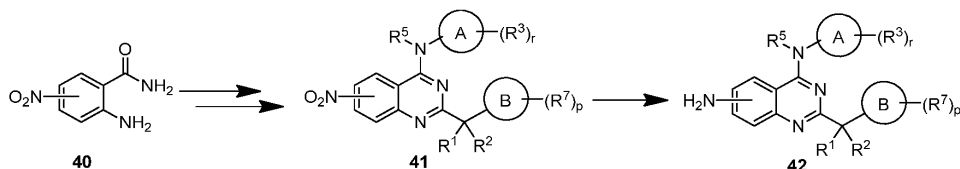
[0936] 반응식 8



[0937]

[0938] 반응식 8은 $R^6 = R^x NR^{19}C(O)R^{18}$, 및 $R^x NR^{19}S(O)_q R^v$ (이때, R^x 는 직접 결합)의 도입이 성취될 수 있는 대표적 방법을 추가로 예시한다. 촉매량의 적합한 유기 팔라듐-착체, 임의적으로 적합한 포스핀-리간드, 및 임의적으로 적합한 염기의 존재 하에, 및 적합한 용매 중에서 승온에서 또는 마이크로파 조건 하에, 적합한 아미노를 함유한 시약(이때, P = 보호기), 예컨대 벤조페논 이민, 2,4-다이메톡시벤질아민, 또는 3급-부틸 카바메이트로 처리하여 중간체 36을 중간체 38로 전환할 수 있다. 38에서 39로의 전환은 적합한 산, 예컨대 TFA 또는 수성 HCl로 처리하여 성취할 수 있다. 39에서 37로의 후속적인 전환[이때, $R^6 = R^x NR^{19}C(O)R^{18}$, 및 $R^x NR^{19}S(O)_q R^v$ (이때, R^x 는 직접 결합)]은 적합한 염기, 예컨대 TEA 또는 피리딘의 존재 하에 적절한 아실 할라이드, 설펜일 할라이드, 또는 설펜일 할라이드로 처리하여 성취할 수 있다. 반응식 7에 기재된 방법으로 중간체 37을 9로 전환할 수 있다.

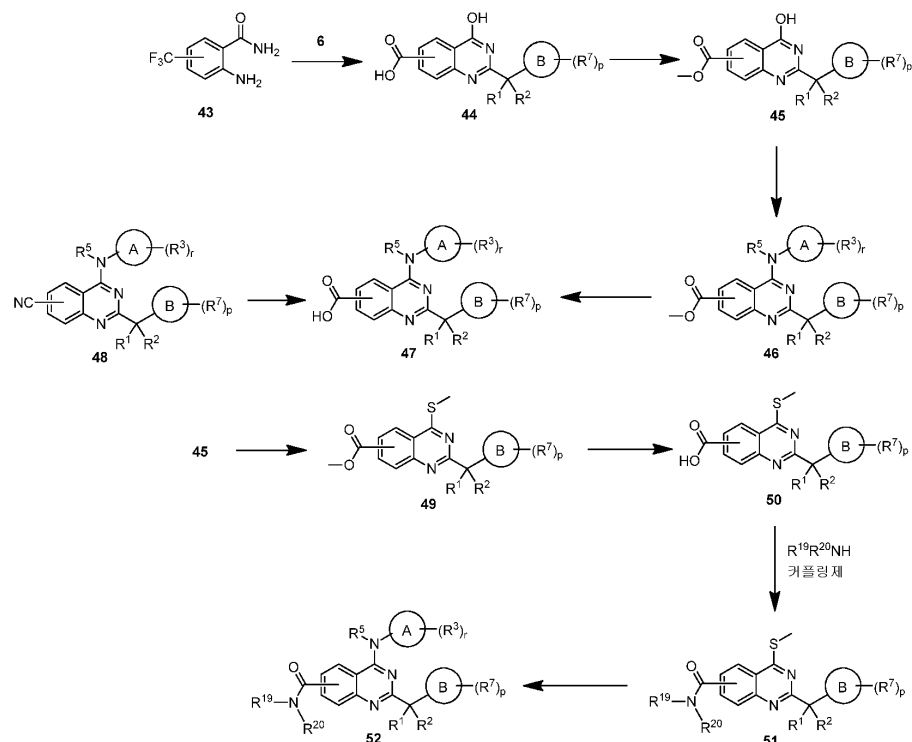
[0939] 반응식 9



[0940]

[0941] 반응식 9는 아미노퀴나졸린 유도체 42를 제조할 수 있는 대표적 방법을 예시한다. 40에서 41로의 전환은 반응식 2에 기재된 방법으로 사용하여 성취할 수 있다. 적합한 환원제, 예컨대 SnCl_2 , FeCl_2 , 나트륨 다이티오나이트, 또는 아연 및 아세트산으로 처리하여 적합한 용매 중에서 실온에서, 또는 필요한 경우 가열하여 중간체 41을 42로 전환할 수 있다.

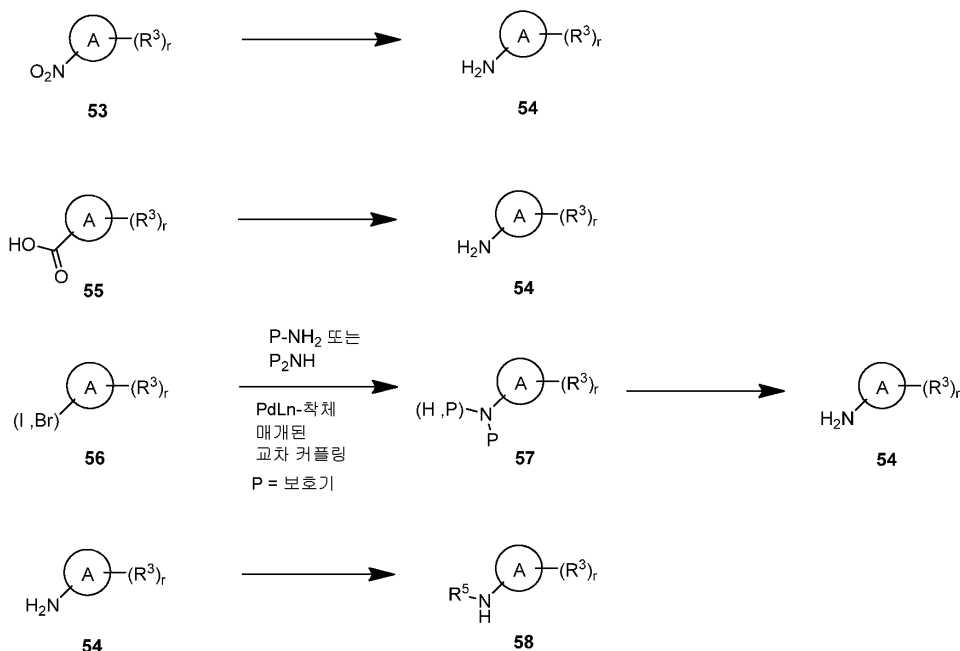
[0942] 반응식 10



[0943]

[0944] 반응식 10은 카복실산 유도체 47 및 카복사마이드 유도체 52를 제조할 수 있는 대표적 방법을 예시한다. 트라이메틸실릴 폴리포스페이트 또는 폴리인산의 존재 하에 (트라이플루오로메틸)안트라닐아마이드 43을 6(반응식 2)으로 반응시키면서 가열하여 44를 수득한다. 44를 MeOH 및 HCl로 후속적 처리하여 45를 수득한다. 7에서 9(반응식 2)로의 전환을 위한 절차를 사용하여 중간체 45를 46으로 전환할 수 있다. 적합한 유기 용매 중에서 실온에서 46을 수성 NaOH 또는 LiOH로 처리하면서 필요한 경우 가열하여 카복실산 유도체 47을 수득한다. 다르게는, 실온에서 진한 H_2SO_4 , 또는 수성 NaOH으로 처리하거나 필요한 경우 가열하여 47을 시아노 유도체 48(반응식 7에 기재된 바와 같이 제조됨)로부터 직접 제조할 수 있다. 카복사마이드 유도체 52의 제조는 하기와 같이 성취될 수 있다. 35에서 36(반응식 7)으로 전환하기 위한 절차와 유사하게, 45에서 49로의 전환을 수행할 수 있다. 적합한 유기 용매 중에서 실온에서 49를 수성 NaOH 또는 LiOH로 처리하거나 필요한 경우 가열하여 카복실산 유도체 50을 수득한다. 적합한 펩타이드 커플링제, 예컨대 0-벤조트라이아졸-N,N',N'-테트라메틸우로늄-헥사플루오로-포스페이트(HBTU) 또는 벤조트라이아졸-1-일-옥시-트리스(다이메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 및 적합한 염기, 예컨대 TEA 또는 DIEA의 존재 하에, 및 적합한 유기 용매, 예컨대 THF 또는 DMF에서 실온에서 아민(R¹⁹R²⁰NH)으로 처리하거나 필요한 경우 가열하여 50에서 카복사마이드 유도체 51로의 전환을 수행할 수 있다. 37에서 9(반응식 7)로의 전환을 위한 유사한 방법을 사용하여 51에서 최종 유도체 52로의 전환을 수행할 수 있다.

[0945] 반응식 11



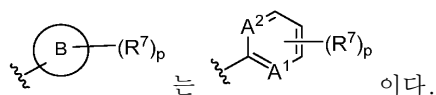
[0946]

[0947]

본원에 사용된 아미노아졸 또는 아졸일 아민 중간체를 상업적 원료로 수득하거나 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 반응식 11은 추가적 아미노아졸 또는 아졸일 아민을 제조하는 데 사용될 수 있는 대표적인 방법을 예시한다. 예컨대, 적합한 용매, 예컨대 DCE 또는 EtOH 중에서, 임의적으로 HCl의 존재 하에 적합한 환원제, 예컨대 $SnCl_2$ 로 처리하면서 가열하여 니트로아졸 53을 아미노아졸 54로 전환시킬 수 있다. 다르게는, HOAc 중에서 53을 활성화된 철 또는 아연 금속으로 처리하면서 가열하여 54를 수득할 것이다. 다르게는, 1 atm의 수소의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 MeOH, EtOH, 또는 EtOAc 또는 이들의 혼합물 중에서 실온에서 53을 활성탄 상의 팔라듐 금속으로 처리하거나 필요한 경우 가열하여 54를 수득할 것이다. 다르게는, 적합한 용매 혼합물, 예컨대 THF 및 물 중에서 실온에서 53을 나트륨 하이드로설파이트로 처리하거나 필요한 경우 가열하여 54를 수득할 것이다. 다르게는, 또한, 유기 염기, 예컨대 TEA의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 또는 THF 중에서 아미노아졸 54를 아졸 카복실산 55로부터 다이페닐포스포릴 아자이드로 처리하면서 필요한 경우 50 내지 150°C로 가열한 후, 가수분해시킨다. 다르게는, 유기 염기, 예컨대 TEA, 및 과량의 3급-부탄올의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 톨루엔 또는 THF 중에서 55를 다이페닐포스포릴 아자이드로 처리하면서 필요한 경우 50 내지 150°C로 가열하여 3급-부틸카바모일 아졸 중간체를 수득할 것이며, 이를 적합한 용매 중에서 산, 예컨대 TFA 또는 HCl로 처리하여 54를 수득할 것이다. 또한, 아미노아졸 54는, 임의의 아졸 고리 N-H 위치 상의 적합한 보호기를 갖는(필요한 경우) 아졸일 브로마이드 또는 아이오다이드 56으로부터 촉매량의 적합한 유기 팔라듐-착체, 임의적으로 적합한 포스핀-리간드, 및 임의적으로 적합한 염기의 존재 하에 적합한 용매 중에서 승온에서 또는 마이크로파 반응 하에 적합한 아미노 함유 시약(이때, P = 보호기), 예컨대 벤조페논 이민, 2,4-다이메톡시벤질아민, 또는 3급-부틸 카바메이트로 처리하여 중간체 57을 수득한 다음, 당업자에게 공지된 적절한 방법을 사용하여 중간체 57(필요한 경우, 아졸 고리 N-탈보호 포함)의 후속적인 N-탈보호로 수득할 수 있다. 아미노아졸 54에서 알킬화된 아미노아졸 58로의 전환은, 적합한 루이스 산, 예컨대 TMSCl 또는 $TiCl_4$ 및 적합한 환원제, 예컨대 나트륨 (트리아이세톡시)보로하이드라이드 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재 하에 적합한 유기 용매, 예컨대 DCM, DCE, THF, 또는 MeOH 중에서, 임의적으로 HOAc의 존재 하에, 실온에서 54를 적절한 알데히드 또는 케톤 물질로 처리하거나 필요한 경우 가열하여, 성취할 수 있다. 다르게는, 적합한 유기 염기, 예컨대 피리딘 또는 DIEA, 및 임의적으로 나트륨 또는 칼륨 아이오다이드의 존재 하에, 및 적합한 용매, 예컨대 DMF 또는 THF 중에서 실온에서 54를 알킬 할라이드로 처리하거나 필요한 경우 가열하여 58을 수득할 수 있다. 니트로아졸 53, 아졸 카복실산 55, 및 아졸 브로마이드 또는 아이오다이드 56은 상업적 공급원으로부터 수득할 수 있거나 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0948]

상기 반응식의 특정 실시양태에서,



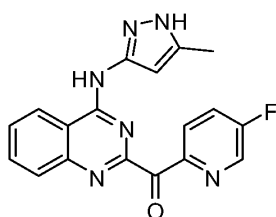
[0949] 본 발명의 요지가 예시적인 방식으로 기술되었으며, 사용된 용어는 제한적이라기 보다는 특성상 설명하기 위한 것임을 이해해야 한다. 따라서, 당업자는, 목적하는 화합물이 여전히 생성되는 한, 용매, 반응 온도, 부피, 반응 시간의 선택과 같은 조건이 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 당업자는, 하기 실시예에서 제공되는 많은 시약이 다른 적합한 시약으로 대체될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 문헌[Smith & March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed. (2001)]을 참조한다. 비제한적으로, 본원에서 제공되는 유용한 화학적 구조, 치환기, 유도체, 중간체, 합성, 배합 및/또는 방법에 대한 이러한 변화 및 변형은, 본 발명의 진의 및 범주로부터 벗어나지 않고 수행될 수 있다. 본원에서 언급된 미국 특허 및 문헌들을 본원에 참고로 인용한다.

[0950] 실시예

[0951] 상기 기술된 실시양태들은 단지 예시적인 것이며, 당해 분야 숙련자들은 통상적인 실험, 특정 화합물, 재료 및 절차의 다수의 등가물을 사용하여 인지가능하거나 확인할 수 있을 것이다. 모든 이와 같은 등가물은 청구된 발명 내용의 범주에 드는 것으로 간주되고 첨부된 특허청구범위에 포함된다.

[0952] 실시예 1

[0953] (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄온의 제조



[0954]

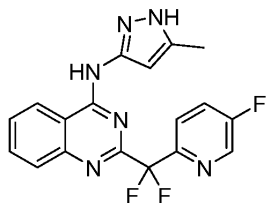
[0955] **단계 A:** -78℃에서 무수 다이에틸 에터(7 mL) 중의 2-브로모-5-플루오로피리딘(237 mg, 2.11 mmol)의 교반된 용액에 1.7 M 3급-부틸리튬/펜탄(4 mL, 6.8 mmol)을 적가하였다. 갈색 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반한 후, 40분에 걸쳐 3:1 다이에틸 에터/DCM(4 mL) 중의 에틸 4-클로로퀴나졸린-2-카복실레이트(500 mg, 2.11 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안, 이어서 -40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 10% 수성 암모늄 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 50%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (4-클로로퀴나졸린-2-일)(5-플루오로피리딘-2-일)메탄온(150 mg, 25%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.50(d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.37-8.28(m, 2H), 8.17(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63(td, *J* = 3 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H); LC-MS(ESI)

[0956] *m/z* 288(M+H)⁺.

[0957] **단계 B:** N,N-다이메틸포름아마이드(3 mL) 중의 (4-클로로퀴나졸린-2-일)(5-플루오로피리딘-2-일)메탄온(244 mg, 0.85 mmol) 및 5-메틸-3-아미노피라졸(99 mg, 1.02 mmol)의 교반된 혼합물에 DIEA(0.3 mL, 4.22 mmol) 및 칼륨 아이오다이드(141 mg, 0.85 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15시간, 이어서 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물을 첨가하였다. 침전된 고체를 여과함으로써 수집하였다. 고체(180 mg) 분획을 30 내지 70%의 아세토니트릴/0.05% 수성 HOAc으로 용리하는 분취용 역상 HPLC로 정제하여 (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄온(19.6 mg)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.19(s, 1H), 10.65(s, 1H), 8.72-8.69(m, 2H), 8.26(m, 1H), 8.00(td, *J* = 3 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92-7.80(m, 2H), 7.66(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 2.16(s, 3H); LC-MS(ESI) *m/z* 349(M+H)⁺.

[0958] 실시예 2

[0959] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0960]

[0961] **단계 A:** DMSO(4 mL) 중의 2-브로모-5-플루오로피리딘(2 g, 11.36 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.6 mL, 12.5 mmol)의 혼합물에 구리 분말(1.6 g, 24.98 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉된 플라스크에 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DMSO(10 mL)로 희석하고, 셀라이트로 여과하였다. 이어서, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 진탕시키고, 다시 셀라이트로 여과하였다. 유기층을 물(1x) 및 염수(1x)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트를 황색 오일(1.5 g, 60%)로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 1.34(t, 3H), 4.38(q, 2H), 7.56(dt, 1H), 7.77(dd, 1H), 8.50(d, 1H).

[0962] **단계 B:** 실온에서 1:1 MeOH/THF(10mL) 중의 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(560 mg, 2.55 mmol)에 1M NaOH(2.8 mL, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 용액을 10분 동안 교반한 후, 농축 건조시켜 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(548 mg, 정량적)를 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66(dd, 1H), 7.79(dt, 2H), 8.54(d, 1H).

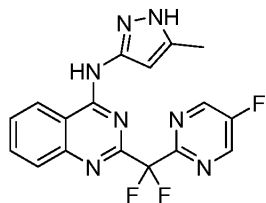
[0963] **단계 C:** 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(100 mg, 0.47 mmol), HATU(213 mg, 0.56 mmol) 및 2-아미노벤즈아마이드(77 mg, 0.56 mmol)의 혼합물에 DMF(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드와 EtOAc 사이에 분배하고, 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 2 내지 10%의 MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드)벤즈아마이드를 오일(110 mg, 74%)로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 332(M+Na) $^+$.

[0964] **단계 D:** 2-(2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-yl)아세트아마이드)벤즈아마이드(580 mg, 1.87 mmol)에 다이클로로에탄(15 mL) 및 TEA(11 mL, 75 mmol), 이어서 클로로트라이메틸실란(3.56 mL, 28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 2 내지 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 포화 수성 암모늄 클로라이드와 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 0 내지 10%의 MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올을 고체(500 mg, 91%)로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 292(M+H) $^+$.

[0965] **단계 E:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(200 mg, 0.68 mmol)에 인 옥시클로라이드(4 mL)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 톨루엔(4 mL)을 첨가하고, 증발시켰다. 이 조질 물질을 EtOAc와 포화 나트륨 바이카보네이트 용액 사이에 분배하고, 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 이 고체에 DMF(4 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(100 mg, 1.03 mmol), DIEA(0.18 mL, 1.54 mmol) 및 칼륨 아이오다이드(113 mg, 1.03 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트산(0.2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안(Varian) 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(88 mg, 35%)을 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.18(s, 3H), 5.99(s, 1H), 7.65(t, 1H), 7.83-7.94(m, 2H), 7.97-8.07(m, 2H), 8.58-8.78(m, 2H), 10.70(s, 1H), 12.18(bs, 1H); LC-MS(ESI) m/z 371(M+H) $^+$.

[0966] **실시예 3**

[0967] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리미딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0968]

[0969] **단계 A:** 2-클로로-5-플루오로피리미딘(2 mL, 22.18 mmol)에 프로피오니트릴(20 mL) 및 브로모트라이메틸실란(6 mL)을 첨가하고, 혼합물을 150℃에서 1시간 동안 밀봉된 바이알에 가열하였다. 혼합물을 냉각한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 포화 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하고, 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산에 용해시키고, 밤새 -30℃로 냉각하여 고체를 수득하고, 이를 여과함으로써 수집하여 2-브로모-5-플루오로피리미딘(2.03 g, 51%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.49(s, 2H).

[0970] **단계 B:** 2-브로모-5-플루오로피리미딘(500 mg, 2.8 mmol)에 DMSO(1.5 mL), 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.4 mL, 3.1 mmol) 및 구리 분말(390 mg, 6.16 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉한 후, 비우고, 아르곤(2x)으로 플라싱하였다. 혼합물을 50℃에서 밤새 가열한 후, EtOH로 희석하고, 셀라이트로 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액에 물을 첨가하고, 혼합물을 다시 셀라이트로 여과하였다. 분리된 유기층을 염수(2x)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세테이트를 오일(470 mg, 76%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.74(s, 2H), 4.41(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35(t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0971] **단계 C:** 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세테이트(470 mg, 2.13 mmol)에 MeOH(4 mL), THF(4 mL) 및 1.2 N NaOH(2 mL, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 농축 건조시켜 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세테이트(430 mg, 94%)를 수득하였다.

[0972] ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(s, 2H).

[0973] **단계 D:** 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세테이트(400 mg, 1.87 mmol), HATU(850 mg, 2.24 mmol) 및 2-아미노벤즈아마이드(305 mg, 2.24 mmol)에 DMF(7 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NH₄Cl, 포화 수성 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 12%의 MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아마이드)벤즈아마이드(374 mg, 44%)를 수득하였다; LC-MS(ESI) m/z 333(M+Na)⁺.

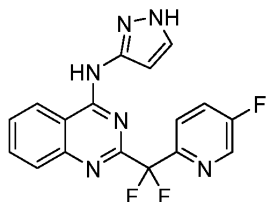
[0974] **단계 E:** 2-(2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트아마이드)벤즈아마이드(230 mg, 1.03 mmol)에 1,2-다이클로로에탄(8 mL), TEA(5.75 mL, 41.2 mmol) 및 클로로트라이메틸실란(2 mL, 15.45 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 밤새 밀봉된 용기에 가열하였다. 혼합물을 냉각한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 12%의 MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리미딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(210 mg, 69%)을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 293(M+H)⁺.

[0975] **단계 F:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리미딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(190 mg, 0.65 mmol)에 인 옥시클로라이드(4 mL)를 첨가하고, 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 톨루엔을 첨가하고, 상기 용액을 다시 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DMF(4 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(72 mg, 0.74 mmol), DIEA(0.14 mL, 0.78 mmol), 및 KI(40 mg, 0.24 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. AcOH(0.2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B =

0.05% AcOH/ACN 및 용매 A = 0.05% AcOH/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(80 mg, 32%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19(br s, 1H), 10.72(s, 1H), 9.13(s, 2H), 8.70(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78-8.01(m, 2H), 7.66(t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 2.18(s, 3H); LC-MS(ESI) *m/z* 372(M+H)⁺.

[0976] 실시예 4

[0977] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0978]

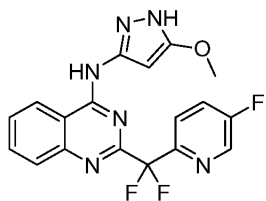
[0979] 단계 A: 실시예 2, 단계 D로부터의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(1.82 g, 6.25 mmol)에 인 옥시클로라이드(20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 95℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 톨루엔(20 mL)을 첨가하고, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 포화 NaHCO₃(1x) 및 염수(1x)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 80%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린(1.59 g, 82%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.38(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17-8.29(m, 2H), 8.06-8.15(m, 1H), 7.96-8.06(m, 2H); LC-MS(ESI) *m/z* 310(M+H)⁺.

[0980]

단계 B: 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린(100 mg, 0.32 mmol)에 DMF(2 mL) 중의 KI(20 mg, 0.12 mmol), DIEA(0.068 mL, 0.39 mmol), 및 1H-피라졸-3-아민(40 mg, 0.48 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. AcOH(0.14 mL)를 첨가하고, 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/ACN 및 용매 A = 0.05% AcOH/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(15 mg, 13%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52(br s, 1H), 10.82(br s, 1H), 8.53-8.86(m, 2H), 7.77-8.13(m, 4H), 7.57-7.74(m, 2H), 6.50(br s, 1H); LC-MS(ESI) *m/z* 357(M+H)⁺.

[0981] 실시예 5

[0982] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0983]

[0984] 단계 A: 벤조니트릴(33 mL) 중의 1-니트로피라졸(3.45 g, 30.5 mmol)의 교반된 혼합물을 180℃에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 헥산으로 희석하고, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과함으로써 수집하여 3-니트로-1H-피라졸을 황갈색 고체(3.16 g, 91%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.94(br s, 1H), 8.03(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.03(t, *J* = 2.4 Hz, 1H).

[0985]

단계 B: 0℃에서 빙초산(20 mL) 중의 3-니트로-1H-피라졸(3.16 g, 27.9 mmol)의 교반된 혼합물에 발연 질산(2.6 mL, 58.69 mmol), 이어서 아세트산 무수물(6.6 mL, 69.87 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 교반하고, 3시간에 걸쳐 실온으로 가온한 후, 얼음물(50 mL)에 붓고, 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켜 1,3-다이니트로-1H-피라졸(4.3 g, 97%)을 수

득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00(br s, 1H), 6.44(br s, 1H).

[0986] **단계 C:** 벤조니트릴(60 mL) 중의 1,3-다이니트로-1H-피라졸(4.3 g, 27.20 mmol)의 교반된 혼합물을 180°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 1N 나트륨 하이드록사이드와 핵산 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층에서의 고체 침전물을 여과하고, 톨루엔으로 마쇄하여 1.2 g의 담황색 고체를 수득하였다. 여액을 1N HCl로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 0 내지 30%의 EtOAc/핵산, 이어서 0 내지 10%의 DCM/MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 수득한 고체를 다이에틸 에터로 마쇄하여 1.36 g의 고체를 수득하고, 이를 이전에 수득한 고체와 합쳐 3,5-다이니트로-1H-피라졸(2.56 g, 59%)을 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28(s, 1H).

[0987] **단계 D:** 0°C에서 DMF(50 mL) 중의 3,5-다이니트로-1H-피라졸(2.5 g, 15.81 mmol) 및 칼륨 카보네이트(4.36 g, 31.62 mmol)의 교반된 혼합물에 (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실란(3.07 mL, 17.39 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0 내지 20%의 EtOAc/핵산으로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 3,5-다이니트로-1-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸을 무색 오일(2.7 g, 59%)로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.68(s, 1H), 6.00(s, 2H), 3.72-3.67(m, 2H), 0.97-0.91(m, 2H), 0.00(s, 9H).

[0988] **단계 E:** 무수 MeOH(25 mL)의 교반된 용액에 나트륨(300 mg, 13.04 mmol)을 분획 첨가하였다. 투명한 용액에 단계 D로부터의 SEM 보호된 3,5-다이니트로피라졸(1 g, 3.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 30%의 EtOAc/핵산으로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 SEM-보호된 3-메톡시-5-니트로피라졸(SEM = ((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸))의 단일 구조 이성질체를 투명한 오일로서 수득하였다(723 mg, 76%). ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.23(s, 1H), 5.41(s, 2H), 4.02(s, 3H), 3.70-3.65(m, 2H), 0.96-0.91(m, 2H), 0.00(s, 9H).

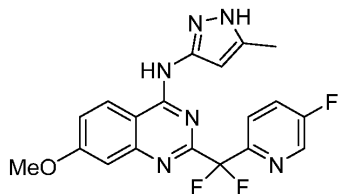
[0989] **단계 F:** 에탄올(20 mL) 중의 단계 E로부터의 SEM-보호된 3-메톡시-5-니트로피라졸(723 mg, 2.65 mmol)의 교반된 용액에 활성탄 상의 팔라듐(100 mg)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 탈기시키고, 수소로 채웠다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 추가의 활성탄 상의 팔라듐(200 mg)을 첨가하고, 혼합물을 탈기시키고, 수소로 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 75시간 동안 교반하고, 셀라이트로 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 50%의 EtOAc/핵산, 이어서 0 내지 20%의 DCM/MeOH로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 SEM-보호된 3-아미노-5-메톡시피라졸(478 mg, 74%)을 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.93-4.92(m, 3H), 4.62(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.47(t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.88(t, J = 8.1 Hz, 2H), -0.04(s, 9H).

[0990] **단계 G:** 실시예 4, 단계 A로부터의 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린(203 mg, 0.65 mmol), Pd_2 (다이벤질리텐아세톤) $_3$ (24 mg, 0.026 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(45 mg, 0.078 mmol), 단계 F로부터의 SEM-보호된 3-아미노-5-메톡시피라졸(188 mg, 0.77 mmol), 및 Na_2CO_3 (96 mg, 0.91 mmol)의 혼합물에 톨루엔(4 mL)을 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 3회 플러싱한 후, 상기 용기를 밀봉하고, 혼합물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 0 내지 50%의 EtOAc/DCM으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 SEM-보호된 생성물을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 517(M+H) $^+$.

[0991] **단계 H:** SEM-보호된 생성물(127 mg, 0.24 mmol)에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/ACN 및 용매 A = 0.05% AcOH/ H_2O 의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메톡시-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(31 mg, 33%)을 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87(br s, 1H), 8.66(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.57(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88-8.08(m, 4H), 7.74(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.69(s, 1H), 3.76(s, 3H); LC-MS(ESI) m/z 387(M+H) $^+$.

[0992] **실시예 6**

[0993] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[0994]

[0995] **단계 A:** 실시예 2, 단계 B로부터의 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(2.3 g, 10.8 mmol) 및 2-아미노-4-메톡시벤즈아마이드(1.5 g, 9.0 mmol)를 트라이메틸실릴 폴리포스페이트(15 mL)와 합치고, 혼합물을 115℃에서 18시간 동안 가열하면서 강하게 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물(15 mL)과 EtOAc(15 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층(pH 약 1)을 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1:10 내지 1:1의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴나졸린-4-(3H)-온(487 mg)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0996] **단계 B:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴나졸린-4-(3H)-온(480 mg, 1.5 mmol)에 DIEA(0.55 mL, 3.0 mmol) 및 인 옥시클로라이드(10 mL, 108 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 115℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 2회 증발시켜 잔류의 인 옥시클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(20 mL)와 차가운 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 사이에 분배하고, 분리된 EtOAc 층을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 및 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴나졸린을 갈색 점성의 오일(500 mg)로서 수득하였다.

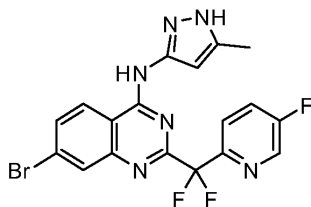
[0997] **단계 C:** 실온에서 DMF(5.0 mL) 중의 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴나졸린(355 mg, 0.91 mmol)에 3급 부틸 3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트(0.448 g, 2.27 mmol) 및 DIEA(0.40 mL, 2.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 개질제로서 TFA를 사용하는 분취용 역상 HPLC로 정제하고, 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 포화 수성 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3급-부틸 3-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴나졸린-

[0998] 4-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트를 투명한 오일(104 mg)로서 수득하였다.

[0999] **단계 D:** 3급-부틸 3-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시퀴나졸린-4-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트(100 mg, 0.20 mmol)에 20% TFA/DCM을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 분취용 역상 HPLC(개질제로서 TFA)로 정제하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 포화 수성 NaHCO₃로 중화시키고, EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민을 회백색 고체(33 mg, 41%)로서 수득하였다. ¹H NMR(250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10(s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.67(d, J= 2.0 Hz, 1H), 8.59(d, J= 8.16 Hz, 1H), 7.97-8.06(m, 2H), 7.22 -7.28(m, 2H), 5.97(s, 1H), 3.93(s, 3H), 2.17(s, 3H). LCMS(ESI) m/z 401(M+H)⁺.

[1000] 실시예 7

[1001] 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1002]

[1003] **단계 A:** 실시예 2, 단계 B로부터의 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(2.05 g, 9.62 mmol) 및 2-아미노-4-브로모벤즈아마이드(1.89 g, 8.75 mmol)의 혼합물에 트라이메틸실릴 폴리포스페이트(약 15 mL)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 120℃에서 교반하였다. 동일한 부피의 EtOAc 및 물을 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. EtOAc 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. Et₂O를 첨가하고, 증발시켰다. 잔류물을 헥산으로 마쇄한 후, 상기 고체를 여과함으로써 수집하여 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(2.49 g, 77%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37(s, 1H), 8.76(s, 1H), 7.97-8.07(m, 2H), 7.88(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.69-7.81(m, 2H); LC-MS(ESI) *m/z* 370/372(M+H)⁺.

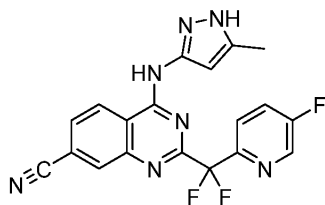
[1004] **단계 B:** 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(1.0 g, 2.70 mmol) 및 라웨슨 시약(1.2 g, 2.97 mmol)의 혼합물에 피리딘(15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 30분 동안 마이크로파 반응기에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(50 mL)와 포화 수성 NaHCO₃(50 mL) 사이에 분배한 후, 유기층을 4N HCl(2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물(1.06 g)을 수득하였다. 잔류물을 다이에틸 에터 및 헥산으로 마쇄하고, 상기 고체를 여과함으로써 수집하여 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-티올을 갈색 고체(0.715 g, 68%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64-8.71(m, 1H), 8.46-8.55(m, 1H), 7.99-8.16(m, 3H), 7.83-7.92(m, 1H); LC-MS(ESI) *m/z* 386/388(M+H)⁺.

[1005] **단계 C:** 이소프로판올(10 mL) 중의 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-티올(500 mg, 1.29 mmol)에 1 N NaOH(1.94 mL, 1.94 mmol) 및 아이오도메탄(0.097 mL, 1.55 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 갈색 고체가 형성되고, 이를 여과함으로써 수집하고, MeOH로 세척하여 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(0.373 g, 72%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.45-8.51(m, 1H), 8.26-8.32(m, 1H), 7.93-8.03(m, 2H), 7.74(dd, *J* = 1.9, 8.9 Hz, 1H), 7.54-7.65(m, 1H), 2.61(s, 3H); LC-MS(ESI) *m/z* 400/402(M+H)⁺.

[1006] **단계 D:** 0℃에서 DCM(3 mL) 중의 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(100 mg, 0.25 mmol)에 70% 메타-클로로퍼옥시벤조산(74 mg, 0.30 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 80분 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 70% 메타-클로로퍼옥시벤조산(70%, 15 mg, 0.086 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10 mL)으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(20 mL) 및 포화 수성 나트륨 티오설파이트(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 실온에서 잔류물(133 mg)에 THF(3 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(92 mg, 0.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40분 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% AcOH/H₂O의 구배로 용리하는 페노메넥스 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(4.42 mg, 3.1%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09-12.33(m, 1H), 10.73-10.99(m, 1H), 8.66(s, 2H), 8.00(d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 7.74-7.87(m, 1H), 5.95(br s, 1H), 2.16(s, 3H); LC-MS(ESI) *m/z* 449/451(M+H)⁺.

[1007] **실시예 8**

[1008] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-7-카보니트릴의 제조



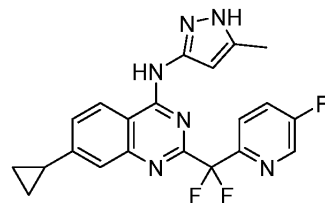
[1009]

[1010] **단계 A:** 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센(25 mg, 0.045 mmol), 아연 시아나이드(55 mg, 0.47 mmol), 및 실시예 7, 단계 E로부터의 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(150 mg, 0.376)의 혼합물에 DMF(3 mL) 중의 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(34 mg, 0.031 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤(2x)으로 플러싱한 후, 대부분의 용매가 증발될 때 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고, 물(20 mL), 2N NH₄OH(20 mL), 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 10 내지 60%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-7-카보니트릴을 고체(0.103 g, 79%)로서 수득하였다. LCMS (ESI) *m/z* 347(M+H)⁺.

[1011] **단계 B:** 실시예 7, 단계 D에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 7에서 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린 대신 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸설펜일)퀴나졸린-7-카보니트릴로 대체하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-7-카보니트릴을 백색 고체(12 mg, 10%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 12.30(m, 1H), 11.06(s, 1H), 8.86(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 8.42(d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.97-8.05(m, 3H), 5.99(s, 1H), 2.18(s, 3H); LC-MS(ESI) *m/z* 396(M+H)⁺.

[1012] 실시예 9

[1013] 7-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1014]

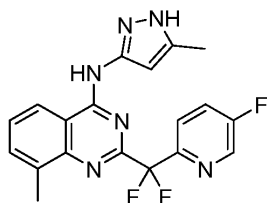
[1015] **단계 A:** 물(0.5 mL) 및 톨루엔(6 mL)의 혼합물에 실시예 7, 단계 E로부터의 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(167 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고, 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플러싱하였다. 사이클로프로필보론산(55 mg, 0.63 mmol) 및 트라이칼륨 포스페이트(311 mg, 1.47 mmol)를 첨가하고, 반응 용기를 다시 비우고, 아르곤으로 플러싱하였다. 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(31 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고, 반응 용기를 다시 비우고, 아르곤으로 플러싱하였다. 혼합물을 7시간 동안 100℃로 가열하고, 냉각하고, DCM(15 mL)으로 희석하고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 0 내지 30%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 순수하지 않은 7-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(137 mg)을 수득하였다. LC-MS(ESI) *m/z* 362(M+H)⁺.

[1016] **단계 B:** 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 단계 A로부터의 7-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(137 mg, 0.378 mmol)에 70% 메타-클로로퍼옥시벤조산(139 mg, 0.567 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 후, DCM(15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(20 mL) 및 포화 수성 나트륨 티오설펜이트(20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(5 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(0.107 g, 1.01 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서

40분 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/CH₃CN 및 용매 A = 0.05% 수성 AcOH의 구배로 용리하는 페노메넥스 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(12 mg, 8%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07-12.19(m, 1H), 10.51-10.63(m, 1H), 8.66(s, 1H), 8.54(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94-8.04(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.36(d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 2.10-2.21(m, 4H), 1.09(dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 2H), 0.87-0.94(m, 2H); LC-MS(ESI) m/z 411(M+H)⁺.

[1017] 실시예 10

[1018] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민



[1019]

[1020] **단계 A:** 실온에서 DMF(5 mL) 중의 2-아미노-3-메틸벤조산(1.5 g, 10 mmol)에 하이드록시벤자트라이아졸(2.0g, 13 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드(2.3 g, 12 mmol), 암모늄 클로라이드(2.3 g, 42 mmol), 및 다이이소프로필에틸아민(7.5 mL, 42 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 피지하고, 60시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 합친 추출물을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 1:1 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-3-메틸-벤즈아마이드를 백색 고체(1.3 g, 87%)로서 수득하였다.

[1021] **단계 B:** 실시예 2, 단계 B로부터의 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(1.02 g, 4.8 mmol) 및 2-아미노-3-메틸-벤즈아마이드(0.6 g, 4.0 mmol)를 트라이메틸실릴 폴리포스페이트(8.0 mL)와 합치고, 상기 혼합물을 115°C에서 18시간 동안 가열하면서 강하게 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 물(15 mL)과 에틸 아세테이트(15 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층(pH 약 1)을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 합친 유기층을 분리하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1:10 내지 1:1의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-[다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)-메틸]-8-메틸-3H-퀴나졸린-4-온을 회백색 고체(0.6 g, 29%)로서 수득하였다.

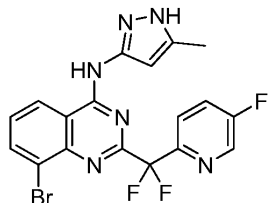
[1022] **단계 C:** 2-[다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)-메틸]-8-메틸-3H-퀴나졸린-4-온(0.23 g, 0.76 mmol)에 DIEA(0.27 mL, 1.5 mmol) 및 POCl₃(5 mL, 55 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 115°C에서 6시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 처리하고, 2회 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 mL)와 차가운 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 EtOAc 층을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 및 염수(10 mL x 2)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-[다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)-메틸]-8-메틸-퀴나졸린을 갈색 점성의 오일(242 mg, 99%)로서 수득하였다.

[1023] **단계 D:** DMA(2 mL) 중의 4-클로로-2-[다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)-메틸]-8-메틸퀴나졸린(0.255 g, 0.79 mmol)에 US 2007/219195에 따라 제조된 3-아미노-5-메틸-피라졸-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(0.31 g, 1.58 mmol) 및 아세트산(0.15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 6.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 암모늄 아세테이트 개질제를 사용하는 역상 HPLC로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획 1을 합치고, 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하고, 감압 하에 농축시켰다. 수성 잔류물을 DCM으로 추출하고, 합친 추출물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(28 mg, 13%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15(br s, 1H), 10.57(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.50(d, J = 8.3 Hz,

1H), 7.92-8.11(m, 2H), 7.75(d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.52(t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.96(s, 1H), 2.59(s, 3H), 2.17(s, 3H); LCMS (ESI) m/z 385(M+H)⁺.

[1024] 실시예 11

[1025] 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민



[1026]

[1027] **단계 A:** 실온에서 DMF(5 mL) 중의 2-아미노-3-브로모벤조산(0.5 g, 2.3 mmol)에 하이드록시벤자트라이아졸(0.46g, 3.0 mmol), 1-에틸-3-(3다이메틸아미노프로필)카보다이미드(0.53 g, 2.8 mmol), 암모늄 클로라이드(0.5 g, 9.7 mmol), 및 다이이소프로필에틸아민(1.7 ml, 9.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼지하고, 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc(3 X 50 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(10 mL)으로 처리하여 침전물을 수득하고, 이를 여과함으로써 수집하고, 건조시켜 2-아미노-3-브로모벤조아마이드를 담분홍색 고체(0.42 g, 84%)로서 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 215/217(M+H)⁺.

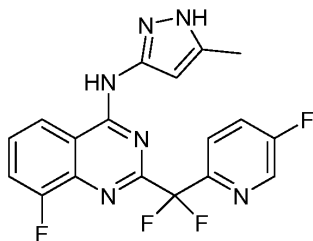
[1028] **단계 B:** 실온에서 실시예 2, 단계 B로부터의 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(0.49 g, 2.3 mmol) 및 2-아미노-3-브로모벤조아마이드(0.42 g, 1.9 mmol)를 트라이메틸실릴폴리포스페이트(4.3 mL)에 합치고, 혼합물을 115℃에서 20시간 동안 가열하면서 강하게 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물(15 mL)과 에틸 아세테이트(15 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 수성층(pH 약 1)을 에틸 아세테이트(3 X 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1:10 내지 1:1의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-[다이플루오로-(5-플루오로-피리딘-2-일)-메틸]-8-브로모-3H-퀴나졸린-4-온을 회백색 고체(0.19 g, 22%)로서 수득하였다.

[1029] **단계 C:** 실온에서 2-[다이플루오로-(5-플루오로-피리딘-2-일)-메틸]-8-브로모-3H-퀴나졸린-4-온(0.19 g, 0.52 mmol)에 DIEA(0.18 mL, 1.04 mmol) 및 POC1₃(3.5 mL, 76 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 115℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 처리하고, 2회 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc(20 mL)와 차가운 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 사이에 분배시키고, 분리된 EtOAc 층을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 및 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-[다이플루오로-(5-플루오로-피리딘-2-일)-메틸]-8-브로모-퀴나졸린을 갈색 점성의 오일(207 mg, 정량적)로서 수득하였다.

[1030] **단계 D:** DMA(1.0 mL) 중의 4-클로로-2-[다이플루오로-(5-플루오로-피리딘-2-일)-메틸]-8-브로모-퀴나졸린(0.19 g, 0.49 mmol)에 3-아미노-5-메틸-피라졸-1-카복실산 3급-부틸 에스터(0.30 g, 1.53 mmol) 및 HOAc(0.065 mL, 1.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 역상 HPLC(암모늄 아세테이트 개질제)로 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획 1을 포화 수성 NaHCO₃(2 내지 4 mL)로 처리하고, 감압 하에 농축시켰다. 수성 잔류물을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하고, 합친 추출물을 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축 건조시켜 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(48 mg, 20%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22(br s, 1H), 10.87(br s, 1H), 8.57-8.81(m, 2H), 8.24(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.02(d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.54(t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.95(s, 1H), 2.17(s, 3H); LC-MS(ESI) m/z 449/451(M+H)⁺.

[1031] 실시예 12

[1032] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-플루오로-N-(3메틸-1H-피라졸-5-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1033]

[1034] **단계 A:** 실온에서 DMF(5 mL) 중의 2-아미노-3-플루오로벤조산(1.55 g, 10 mmol)에 하이드록시벤자트라이아졸 (2.0g, 13 mmol), 1-에틸-3-(3다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(2.3 g, 12 mmol), 암모늄 클로라이드(2.3 g, 42 mmol), 및 DIEA(7.5 mL, 42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼지하고, 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(10 mL)으로 처리하여 침전물을 수득 하고, 이를 여과함으로써 수집하여 2-아미노-3-플루오로벤조아마이드(670 mg)를 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 155(M+H⁺).

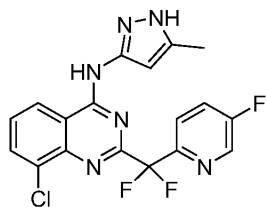
[1035] **단계 B:** 실시예 2, 단계 B로부터 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(51 mg, 0.24 mmol) 및 2-아미노-3-플루오로벤조아마이드(31 mg, 0.2 mmol)를 폴리인산(1.0 g)과 합치고, 혼합물을 115℃에서 20시간 동안 가열하면서 강하게 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물(3 mL)을 첨가하여 침전물을 생 성하고, 이를 DCE(2 x 8 mL)로 세척하여 분리하였다. 합친 DCE 추출물을 염수(3 mL)로 세척하고, 바이오타지 상 분리기(Biotage Phase Separators)를 사용하여 분리하였다. 유기 분획을 사반트 스피드 박(Savant Speed Vac)을 사용해 농축시켜 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온을 회백색 고체(60 mg)로서 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 310(M+H⁺).

[1036] **단계 C:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-플루오로퀴나졸린-4(3H)-온(309 mg, 1.0 mmol)에 DIEA(0.36 mL, 2.0 mmol) 및 인 옥시클로라이드(7.0 mL, 76 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 115℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 감압 하에 농축시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 2회 증발시켜 잔류 인 옥시클로라이드를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(20 mL)와 차가운 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 EtOAc 층을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 및 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-플루오로퀴나졸린을 갈색 점성의 오일(222 mg)로서 수득하였다.

[1037] **단계 D:** DMA(2.2 mL) 중의 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-플루오로퀴나졸린(295 mg, 0.90 mmol)에 3급-부틸 3아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트 및 아세트산(0.12 mL)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 6.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 암모늄 아세테이트 개질제를 사용하여 분취 용 역상 HPLC로 정제하였다. 나중에 용리된 분획을 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하고, 감압 하에 농축시켰다. 수성 잔류물을 DCM(3 x 30 mL)로 추출하고, 합친 추출물을 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 처리하여, 침전물을 형성되고, 이를 여과함으로써 수집하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-플루오로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민을 무색 고체(13 mg, 4%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23(br s, 1H), 10.86(br s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.52(d, J = 9 Hz, 1H), 8.00-8.02(m, 2H), 7.77(m, 1H), 7.63(m, 1H), 5.97(s, 1H), 2.17(s, 3H). LCMS(ESI) m/z 389(M+H⁺).

[1038] **실시예 13**

[1039] 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1040]

[1041] **단계 A:** DMF(5 mL) 중의 2-아미노-3-클로로벤조산(1.72 g, 10 mmol)에 하이드록시벤자트라이아졸(2.0g, 13 mmol), 1-에틸-3-(3다이메틸아미노프로필)카보다이미드(2.3 g, 12 mmol), 암모늄 클로라이드(2.3 g, 42 mmol), 및 DIEA(7.5 ml, 42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 퍼지하고, 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM(10 mL)으로 처리하여 침전물을 수득하고, 이를 여과함으로써 수집하여 2-아미노-3-클로로벤조아마이드(860 mg)를 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 171(M+H)⁺.

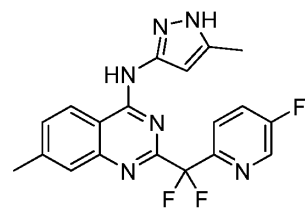
[1042] **단계 B:** 실시예 2, 단계 B부터의 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(51 mg, 0.24 mmol) 및 2-아미노-3-클로로-벤조아마이드(34 mg, 0.20 mmol)를 폴리인산(1.0 g)과 합치고, 혼합물을 115℃에서 20시간 동안 가열하면서 강하게 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물(3 mL)을 첨가하여 침전물을 생성하고, 이를 DCE(2 x 8 mL)로 세척하여 분리하였다. 합친 DCE 추출물을 염수(3 mL)로 세척하고, 바이오타지 상 분리를 사용하여 분리하였다. 유기 분획을 사반트 스피드 박을 사용하여 농축시켜 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온을 회백색 고체(60 mg)로서 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 326(M+H)⁺.

[1043] **단계 C:** 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온(250 mg, 0.77 mmol)에 DIEA(0.28 mL, 1.53 mmol) 및 인 옥시클로라이드(5.3 mL, 57 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 115℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축시켰다. 톨루엔을 첨가하고, 2회 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(20 mL)와 차가운 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 EtOAc 층을 EtOAc(60 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(10 mL) 및 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 4,8-다이클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린을 갈색 점성의 오일(294 mg)로서 수득하였다.

[1044] **단계 D:** DMA(2.0 mL) 중의 4,8-다이클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린(263 mg, 0.77 mmol)에 3급-부틸 3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-카복실레이트(300 mg, 1.53 mmol) 및 HOAc(0.102 mL)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 분취용 역상 HPLC(40분에 걸쳐 25 내지 80%의 아세토니트릴(0.05% HOAc 함유) 및 물(0.05% HOAc 함유)의 구배로 용리하는 다이페닐 컬럼)로 정제하여 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민을 무색 고체(51 mg, 16%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23(br s, 1H), 10.87(br s, 1H), 8.65-8.67(m, 2H), 8.01-8.08(m, 3H), 7.61(dd, J = 9, 6 Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 2.17(s, 3H). LCMS(ESI) m/z 405(M+H)⁺.

[1045] **실시예 14**

[1046] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1047]

[1048] **단계 A:** 2-아미노-4-메틸벤조아마이드(804 mg, 5.36 mmol) 및 실시예 2 단계 B로부터의 나트륨 2,2-다이플루오

로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(1.25 g, 5.89 mmol)의 혼합물에 트라이메틸실릴 폴리포스페이트(약 10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 130℃에서 모래욕에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 물(75 mL) 및 EtOAc(75 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 60%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-올(1.09 g, 66%)을 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 306(M+H)⁺.

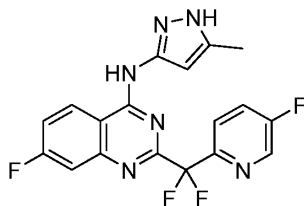
[1049] **단계 B:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-올(413 mg, 1.35 mmol)에 라웨슨 시약(820 mg, 2.03 mmol) 및 피리딘(3.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 170℃에서 마이크로파 반응기에 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)와 포화 수성 NaHCO₃(50 mL) 사이에 분배하고, 분리된 수성상을 EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 2N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 0 내지 30%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-티올을 순수하지 않은 혼합물(0.249 g)로서 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 322(M+H)⁺.

[1050] **단계 C:** 이소프로판올(5 mL) 중의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-티올(243 mg, 약 0.75 mmol)의 용액에 1N NaOH(1.13 mL, 1.13 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 아이오도메탄(0.06 mL, 0.90 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 황색 고체를 수득하고, 이를 수집하고, 물 및 메탄올로 세척하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸-4-(메틸티오)퀴나졸린을 연황색 고체(152 mg, 60%)로서 수득하였다. (M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 8.66(m, 1H), 7.93-8.12(m, 3H), 7.85(s, 1H), 7.62-7.71(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.53(s, 3H). LCMS(ESI) m/z 336(M+H)⁺.

[1051] **단계 D:** 0℃에서 DCM(3 mL) 중의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸-4-(메틸티오)퀴나졸린(152 mg, 0.454 mmol)의 용액에 70% 메타-클로로퍼옥시벤조산(168 mg, 0.681 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하였다. DCM(15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(20 mL) 및 포화 수성 나트륨 티오설페이트(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물(154 mg)에 THF(4 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(132 mg, 1.36 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/5% ACN/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(62.3 mg, 36%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08-12.20(m, 1H), 10.53-10.66(m, 1H), 8.66(s, 1H), 8.57(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93-8.03(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.48(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 2.51(s, 4H), 2.18(s, 3H). LCMS(ESI) m/z 386(M+H)⁺.

[1052] **실시예 15**

[1053] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1054]

[1055] **단계 A:** 실시예 14, 단계 A에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-아미노-4-메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-4-플루오로벤즈아마이드로 대체하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로퀴나졸린-4-올(1.05 g, 58%)을 주황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 310(M+H)⁺.

[1056] **단계 B:** 실시예 14, 단계 B에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-

2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-올 대신 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로퀴나졸린-4-올로 대체하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로퀴나졸린-4-티올(203 mg, 39%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 326(M+H)⁺.

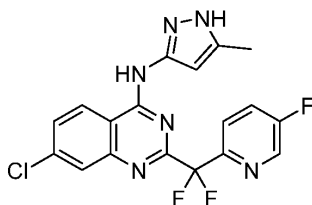
[1057] **단계 C:** 실시예 14, 단계 C에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-티올 대신 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로퀴나졸린-4-티올로 대체하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-4-(메틸티오)퀴나졸린(148 mg, 72%)을 주황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27(d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94-8.12(m, 2H), 7.85-7.93(m, 1H), 7.69-7.80(m, 1H), 2.55(s, 3H).

[1058] LCMS(ESI) m/z 340(M+H)⁺.

[1059] **단계 D:** 실시예 14, 단계 D에 기재된 절차와 유사하게, 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-4-(메틸티오)퀴나졸린으로 대체하여 실시예 14에 사용된 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸-4-(메틸티오)퀴나졸린 대신 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-플루오로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(40.7 mg, 24%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16-12.25(m, 1H), 10.81(s, 1H), 8.79(dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 7.97-8.04(m, 2H), 7.53-7.69(m, 2H), 5.97(s, 1H), 2.17(s, 3H). LCMS(ESI) m/z 389(M+H)⁺.

[1060] 실시예 16

[1061] 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1062]

[1063] **단계 A:** 실시예 14, 단계 A에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-아미노-4-메틸벤즈아마이드 대신 2-아미노-4-클로로벤즈아마이드로 대체하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-클로로퀴나졸린-4-올(.657 g, 46%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1064] LCMS(ESI) m/z 326(M+H)⁺.

[1065] **단계 B:** 실시예 14, 단계 B에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-올 대신 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올로 대체하여 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-티올(452 mg, 81%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ESI) m/z 342(M+H)⁺.

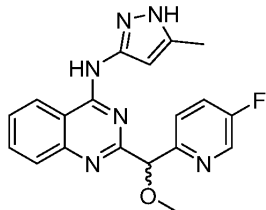
[1066] **단계 C:** 실시예 14, 단계 C에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-티올 대신 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-티올로 대체하여 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(196 mg, 46%)을 주황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58-8.65(m, 1H), 8.15-8.24(m, 2H), 7.92-8.11(m, 2H), 7.83-7.88(m, 1H), 2.55(s, 3H). LCMS(ESI) m/z 356(M+H)⁺.

[1067] **단계 D:** 실시예 14, 단계 D에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸-4-(메틸티오)퀴나졸린 대신 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린으로 대체하여 7-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(40.7 mg, 18%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17-12.26(m, 1H), 10.80-10.91(m, 1H),

8.62-8.78(m, 2H), 7.90-8.06(m, 3H), 7.70(dd, $J = 1.9, 8.9$ Hz, 1H), 5.97(s, 1H), 2.17(s, 3H).
LCMS(ESI) m/z 405(M+H)⁺.

[1068] 실시예 17

[1069] (R,S)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)(메톡시)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1070]

[1071] **단계 A:** 실시예 2, 단계 A 및 B에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 2에 사용된 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트 대신 에틸 브로모아세테이트로 대체하여 나트륨 2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트를 수득하였다.

[1072] **단계 B:** 표준 헬-볼하드-젤린스키(Hell-Volhard-Zelinskii) 반응 조건(문헌[J. March "Advanced Organic Chemistry" 3rd Edition, 1985, p.531] 및 본원의 참조 문헌) 하에 인 트라이브로마이드의 존재 하에 나트륨 2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트를 1 내지 1.5 당량의 Br₂로 처리하여 2-브로모-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산을 수득하였다.

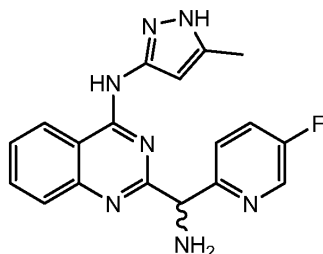
[1073] **단계 C:** 99:1 DCM/DMF 중의 2-브로모-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산의 0.5 M 용액에 옥살일 클로라이드(1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하거나 또는 반응이 완전히 완결될 때까지 교반하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각하고, 피리딘(2 mL) 중의 2-아미노벤즈아마이드(1 당량)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 약 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-브로모-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드)벤즈아마이드를 수득하였다.

[1074] **단계 D:** MeOH 중의 2-(2-브로모-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드)벤즈아마이드의 0.3 M 용액에 25% 나트륨 메톡사이드/MeOH(2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 밤새 가열하거나, 반응을 완료할 때까지 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 2-((5-플루오로피리딘-2-일)(메톡시)메틸)퀴나졸린-4-올을 수득하였다.

[1075] **단계 E:** 실시예 14, 단계 B 내지 D에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-메틸퀴나졸린-4-올 대신 2-((5-플루오로피리딘-2-일)(메톡시)메틸)퀴나졸린-4-올로 대체하여 (R,S)-2-((5-플루오로피리딘-2-일)(메톡시)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민을 수득하였다.

[1076] 실시예 18

[1077] (R,S)-2-(아미노(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1078]

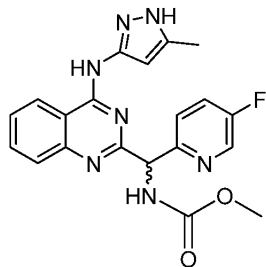
[1079] **단계 A:** EtOH 중의 실시예 1로부터의 (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄올의 0.3 M 용액에 메톡실아민 하이드로클로라이드(2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 60℃로 30분 동안 가열하거나 반응이 완료될 때까지 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄올 0-메틸 옥심을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 377(M+H)⁺.

[1080] **단계 B:** 아세트산(25 mL) 중의 (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄올

0-메틸 옥심의 0.3 M 용액에 아연 가루(20 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 셀라이트로 여과하였다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 (R,S)-2-(아미노(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민을 수득하였다.

[1081] 실시예 19

[1082] (R,S)-메틸(5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메틸카바메이트의 제조

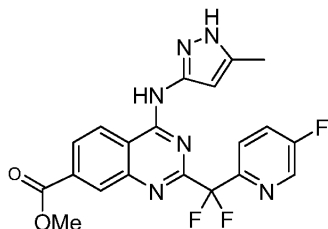


[1083]

[1084] 0℃에서 무수 THF 중의 (R,S)-2-(아미노(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(0.105 g, 0.3 mmol)의 0.3 M 용액에 메틸 클로로포름에이트(1 당량) 및 DIEA(1.2 당량)를 적가하고, 혼합물을 0℃에서 10분 동안 및 실온에서 5분 동안 교반하거나 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 (R,S)-메틸(5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메틸카바메이트를 수득하였다.

[1085] 실시예 20

[1086] 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-7-카복실레이트의 제조



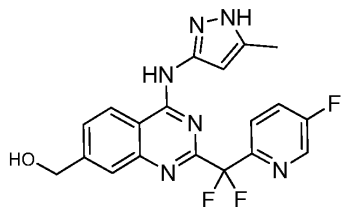
[1087]

[1088] **단계 A:** 밀봉된 튜브에 4-(메톡시카본일)-3-니트로벤조산(200 mg) 및 진한 NH_4OH (30 mL)의 혼합물을 105℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 2N HCl(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하고, 합친 유기 추출물을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. MeOH(20 mL) 중의 잔류물에 티온일 클로라이드(0.2 mL)를 적가하고, 혼합물을 6시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO_3 (50 mL)와 EtOAc(50 mL) 사이에 분배하고, 분리된 수성상을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. EtOH(30 mL) 중의 잔류물에 10% Pd/C(10 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 Hz(1 atm) 하에 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하면서 MeOH로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 5% MeOH/DCM로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 3-아미노-4-카바모일벤조에이트를 백색 고체(142 mg, 82.5%)로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.82(s, 3H), 6.75(s, 2H), 7.01(d, 1H), 7.28(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.62(d, 1H) 7.89(s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 211(M+H) $^+$.

[1089] **단계 B:** 실시예 14에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 14에 사용된 2-아미노-4-메틸벤즈아마이드 대신 메틸 3-아미노-4-카바모일벤조에이트로 대체하여 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-7-카복실레이트를 수득하였다.

[1090] 실시예 21

[1091] (2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-7-일)메탄올의 제조

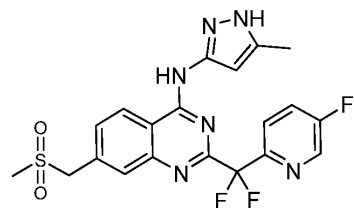


[1092]

[1093] 0℃에서 THF 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(LAH, 3 당량)의 현탁액에 THF 중의 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-7-카복실레이트(1 당량)의 현탁액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안, 이어서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 0℃에서 교반된 혼합물에 물(LAH g 당 1 mL), 15% NaOH(LAH g 당 1 mL), 및 물(LAH g 당 3 mL)을 순차적으로 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하면서 20% MeOH/DCM(500 mL)로 세척하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 (2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-7-일)메탄올을 수득하였다.

[1094] 실시예 22

[1095] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(메틸설폰일메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조

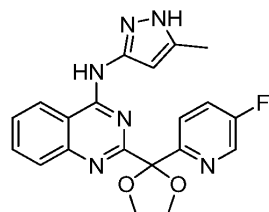


[1096]

[1097] 환류 온도에서 DCM 중의 실시예 21로부터의 (2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-7-일)메탄올의 현탁액에 PBr₃(2 당량)를 첨가하였다. 30 내지 60분 동안 계속 가열한 후, 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이어서, DMF 및 나트륨 티오메톡사이드(5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃를 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. DCM 중의 잔류물에 4-클로로페넨조산(10 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃를 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(메틸설폰일메틸)퀴나졸린-4-아민을 수득하였다.

[1098] 실시예 23

[1099] 2-(2-(5-플루오로피리딘-2-일)-1,3-다이옥솔란-2-일)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

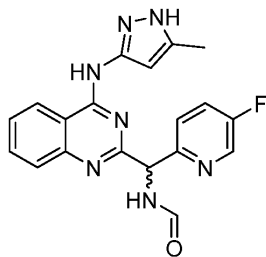


[1100]

[1101] 실시예 1로부터의 (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄 및 톨루엔의 혼합물에 에틸렌 글리콜(5 당량) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 가열 환류시키면서 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩에 물을 수집하였다. 필요한 경우, 첨가한 에틸렌 글리콜 및 p-톨루엔설폰산 일수화물을 첨가 및 가열하고, 물을 수집하여 반응을 성취하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC로 정제하였다.

[1102] 실시예 24

[1103] (R,S)-N-((5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메틸)포름아마이드의 제조

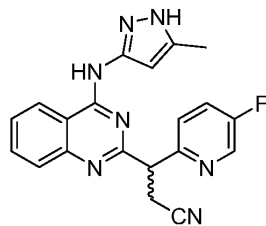


[1104]

[1105] 에틸 포름에이트 중의 실시예 18로부터의 (R,S)-2-(아미노(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민에 TEA(10 당량) 및 EtOH(20 당량)를 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 30분 동안 마이크로파 반응기에서 가열하거나 반응이 완료될 때까지 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DMSO로 희석하고, 역상 HPLC로 정제하여 N-((4-플루오로페닐)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메틸)포름아마이드로 수득하였다.

[1106] 실시예 25

[1107] (R,S)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)프로판니트릴의 제조

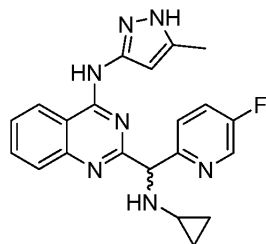


[1108]

[1109] 0℃에서 아르곤 하에 THF 중의 60% 나트륨 하이드라이드/광유(3 당량)의 현탁액에 다이에틸 시아노메틸포스폰에이트(3 당량)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, 실시예 1로부터의 (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄온(1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5 내지 3시간 동안 교반하거나 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 이어서, AcOH(5 당량) 및 셀라이트를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔 컬럼 상에 용리하고, EtOAc/헥산으로 추가로 용리하였다. 단리된 물질에 EtOH(100 mL) 및 10% Pd-C(180 mg)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 수소 분위기 하에 가열하면서, 보다 많은 촉매를 첨가하고, 필요한 경우 반응을 완료시키는 데 효과가 있는 추가로 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 크로마토그래피로 정제하여 (R,S)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)프로판니트릴을 수득하였다.

[1110] 실시예 26

[1111] (R,S)-2-((사이클로프로필아미노)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



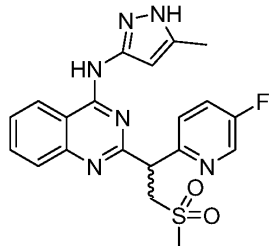
[1112]

[1113] 2-프로판올 중의 실시예 1로부터의 (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄온(1 당량)에 사이클로프로필아민(5 당량) 및 3Å(8 내지 12 mesh) 분자체를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140℃에서 가열하였다. 추가의 사이클로프로필아민을 첨가하고, 마이크로파 또는 통상의 가열을 NMR에 따라 반응이 완료될 때까지 계속하였다. 이어서, 2-프로판올 중의 나트륨 보로하이드라이드(10 당량)의

현탁액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응이 완료될 때까지 메탄올, 추가의 나트륨 보로하이드라이드, 및 극미량의 HOAc를 필요하다면 첨가한 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. DMSO를 첨가하고, 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 2-((사이클로프로필아미노)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민을 수득하였다.

[1114] 실시예 27

[1115] (R,S)-2-0-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(메틸설폰일)에틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



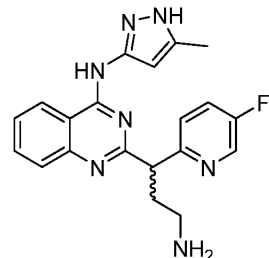
[1116]

[1117] 단계 A: DCM(150 mL) 중의 3-클로로벤조퍼옥소산(77%, 11.21 g, 50 mmol)에 다이에틸 메틸티오메틸포스폰에이트(4.4 mL, 25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 추가의 3-클로로벤조퍼옥소산(5.6 g)을 첨가하고, 4시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 상기 용액을 포화 수성 칼륨 카보네이트로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 다시 포화 칼륨 카보네이트 용액으로 다시 세척하였다. 유기층을 농축시켜 다이에틸 메틸설폰일메틸포스폰에이트(4.51 g, 39%)를 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25(t, 6 H) 3.13(s, 3H) 4.09(m, 4H) 4.20(d, 2H); LC-MS(ESI) m/z 231(M+H) $^+$.

[1118] 단계 B: 0°C에서 THF(20 mL) 중의 다이에틸 메틸설폰일메틸포스폰에이트(746 mg, 3.24 mmol)에 칼륨 t-부톡사이드(THF 중의 1.0 M, 3.25 mL, 3.25 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 실시예 1로부터의 (5-플루오로피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄온(1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 내지 8시간 동안 교반하거나 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 산성 수성 후처리 후, 조질 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 이어서, EtOAc/EtOH 혼합물 중의 단리된 생성물을 10% Pd-C의 존재 하에 수소화시켰다. 추가의 촉매를 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 계속하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 (R,S)-2-(1-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-(메틸설폰일)에틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민을 수득하였다.

[1119] 실시예 28

[1120] (R,S)-2-(3-아미노-1-(5-플루오로피리딘-2-일)프로필)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조

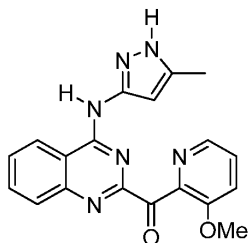


[1121]

[1122] 0°C에서 THF 중의 실시예 25로부터의 (R,S)-3-(5-플루오로피리딘-2-일)-3-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)프로판니트릴(1 당량)에 리튬 알루미늄 하이드라이드(2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하고, 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 추가의 리튬 알루미늄 하이드라이드를 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 교반을 계속하였다. 용액에 1 N NaOH(1부), H₂O(1부), 및 1 N NaOH(3부)를 천천히 및 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 수 시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여 (R,S)-2-(3-아미노-1-(5-플루오로피리딘-2-일)프로필)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민을 수득하였다.

[1123] 실시예 29

[1124] (3-메톡시피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄온의 제조

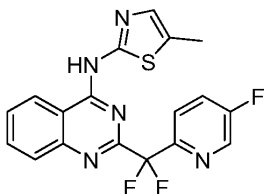


[1125]

[1126] 실시예 1에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 1에 사용된 2-브로모-5-플루오로피리딘 대신 2-브로모-3-메톡시피리딘(문헌[Watterson, et al., J. Med. Chern. 2007, 50, 3730-3742])으로 대체하여 (3-메톡시피리딘-2-일)(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)퀴나졸린-2-일)메탄온을 수득하였다.

[1127] 실시예 30

[1128] N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-일)-5-메틸티아졸-2-아민의 제조

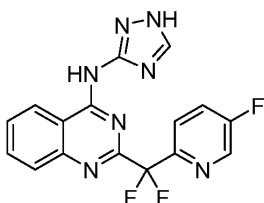


[1129]

[1130] **단계 A:** 실시예 4, 단계 A로부터의 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린(100 mg, 0.32 mmol), Pd₂(다이벤질리텐아세톤)₃(12 mg, 0.013 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(23 mg, 0.04 mmol), 5-메틸티아졸-2-아민(51 mg, 0.45 mmol), 및 Na₂CO₃(48 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 톨루엔(3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 비우고, 아르곤으로 3회 플러싱한 후, 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 MeOH로 희석하고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-일)-5-메틸티아졸-2-아민(6 mg, 5%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45(br s, 1H), 8.64(d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.88-8.15(m, 4H), 7.66-7.76(m, 1H), 7.19(s, 1H), 2.28(s, 3H). LCMS(ESI) m/z 388(M+H)⁺.

[1131] 실시예 31

[1132] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1133]

[1134] 단계 A: 무수 DMF(20 mL) 중의 3-니트로-1H-1,2,4-트리아졸(0.5 g, 4.38 mmol)의 용액에 칼륨 카보네이트(0.67 g, 4.82 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, (2-(클로로메톡시)에틸)트라이메틸실란(0.73 g, 4.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, EtOAc(100 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 분리하고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 생성물을 0 내지 50%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 결정을 수득하고, 이를 다이에틸 에터로 마쇄하여 SEM-보호된 3-니트로-1,2,4-트리아졸(SEM = (2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)의 단일 이성질체를 백색 고체(0.58 g, 54%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09(s, 1H),

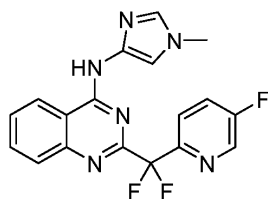
5.69(s, 2H), 3.58-3.75(m, 2H), 0.84-0.99(m, 2H), 0.00(s, 9H).

[1135] **단계 B:** 무수 에탄올(15 mL) 중의 SEM-보호된 3-니트로-1,2,4-트리아졸(0.58 g, 2.37 mmol)을 함유한 용기를 비우고, 아르곤으로 수회 플러싱한 후, 촉매량의 10% 활성탄 상의 팔라듐을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 셀라이트로 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 SEM-보호된 1,2,4-트리아졸-3-아민의 단일 이성질체를 회백색 고체(0.45 g, 89%)로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16(s, 1H), 5.29-5.42(m, 2H), 5.24(s, 2H), 3.56(t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.87(t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00(s, 9H). LC-MS (ESI) m/z 215(M + H) $^+$.

[1136] **단계 C:** 4-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린(100 mg, 0.32 mmol), Pd₂(다이벤질리덴아세톤)₃(12 mg, 0.013 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(23 mg, 0.04 mmol), SEM-보호된 1,2,4-트리아졸-3-아민(97 mg, 0.45 mmol), 및 Na₂CO₃(48 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 톨루엔(3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 비우고, 아르곤으로 3회 플러싱 하였다. 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 가열한 후, DCM으로 희석하고, 여과하였다. 여액에 TFA(3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 MeOH를 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 페노메넥스 C-18 역상 컬럼)로 정제하였다. 수득한 물질을 다이에틸 에터로 마쇄하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(16 mg, 14%)을 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.68(br s, 1H), 8.50(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90-8.15(m, 4H), 7.71 7.88(m, 2H). LCMS(ESI) m/z 358(M+H) $^+$.

[1137] **실시예 32**

[1138] **2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-O-메틸-1H-이미다졸-4-일)퀴나졸린-4-아민의 제조**



[1139]

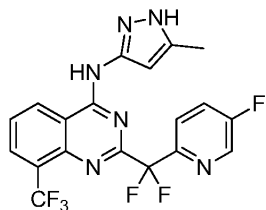
[1140] **단계 A:** 아세토니트릴(18 mL) 중의 4-니트로-1H-이미다졸(2.0 g, 17.7 mmol) 및 K₂CO₃(3.67 g, 26.6 mmol)의 혼합물에 아이오도메탄(1.32 mL, 21.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 밀봉된 바이알에서 가열하였다. 혼합물을 여과하면서 아세톤으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 뜨거운 이소프로판올로 희석하고, 냉각하고, 침전된 고체를 여과함으로써 수집하였다. 상기 고체를 클로로포름에 용해시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 프로판-2-올로 마쇄하고, 여과함으로써 수집하여 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸(1.03 g, 46%)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37(d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 3.76(s, 3H).

[1141] **단계 B:** EtOH(20 mL) 중의 1-메틸-4-니트로-1H-이미다졸(354 mg, 2.8 mmol)에 10% Pd-C(90 mg)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 1-메틸-1H-이미다졸-4-아민(250 mg, 92%)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 정치시키면 어둡게 변하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05(s, 1H), 6.08(d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.06(br s, 2H), 3.47(s, 3H).

[1142] **단계 C:** 실시예 30에 기재된 절차와 유사하게, 실시예 30에 사용된 메틸티아졸-2-아민 대신 1-메틸-1H-이미다졸-4-아민으로 대체하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)퀴나졸린-4-아민을 수득하였다.

[1143] **실시예 33**

[1144] **2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-아민의 제조**



[1145]

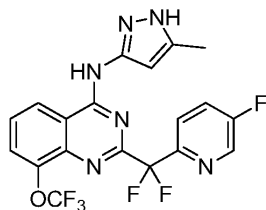
[1146] **단계 A:** 실시예 2, 단계 B로부터의 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(1 g, 4.69 mmol)에 EtOAc(50 mL) 및 4 N HCl(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진탕시켰다. 유기상을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산(852 mg, 95%)을 오일로서 수득하고, 이를 정치시키면 고체화되었다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.88-8.03(m, 3 H).

[1147] **단계 B:** 피리딘(3 mL) 중의 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산(172 mg, 0.9 mmol) 및 2-아미노-3-(트라이플루오로메틸)벤조산(185 mg, 0.9 mmol)에 트라이페닐 포스파이트(0.26 mL, 1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 150°C에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에틸 3-아미노프로판오에이트 하이드로클로라이드(156 mg, 1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 180°C에서 3분 동안 가열하였다. 조질 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. THF(6 mL), 이어서 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 1.2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 추가량의 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 냉각된 혼합물을 EtOAc와 4 N HCl 사이에 분배하고, 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 및 Et₂O에 용해시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 헥산으로 마쇄하고, 여과함으로써 수집하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-올(140 mg, 43%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 360(M+H)⁺.

[1148] **단계 C:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-올(121 mg, 0.34 mmol)에 포스포릴 트라이브로마이드(890 mg) 및 톨루엔(1 mL), 이어서 DIEA(0.117 mL, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 105°C에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DMF(4 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(150 mg, 1.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 조질 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4-아민(30 mg, 20%)을 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.19(s, 3H) 6.03(s, 1H) 7.77(t, J=7.91 Hz, 1H) 7.96-8.06(m, 2H) 8.27(d, J = 7.53 Hz, 1H) 8.67(s, 1H) 8.97(d, J=8.29 Hz, 1H) 11.00(br s, 1H) 12.18(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 439(M+H)⁺.

[1149] **실시예 34**

[1150] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1151]

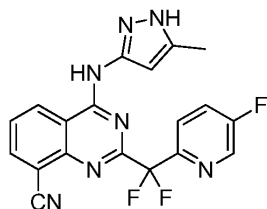
[1152] **단계 A:** 피리딘(15 mL) 중의 실시예 33, 단계 A로부터의 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산(863 mg, 4.52 mmol) 및 2-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)벤조산(1 g, 4.52 mmol)에 트라이페닐 포스파이트(1.3 mL, 4.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 150°C에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에틸 3-아미노프로판오에이트 하이드로클로라이드(763 mg, 4.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물

을 마이크로파 합성기에서 190℃에서 4분 동안 가열하였다. 조질 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. THF(30 mL), 이어서 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물에 용해시키고, 4 N HCl을 첨가함으로써 pH를 4 미만으로 조절하였다. 침전물을 여과함으로써 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-올(1.31 g, 77%)을 조질 황갈색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

- [1153] **단계 B:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-올(250 mg, 0.66 mmol)에 포스포릴 트라이브로마이드(2.3 g) 및 톨루엔(2 mL), 이어서 DIEA(0.232 mL, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 105℃에서 0.5시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분리하고, 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DMF(5 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(280 mg, 2.8 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조질 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(트라이플루오로메톡시)퀴나졸린-4-아민(100 mg, 33%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.19(s, 3H) 6.02(s, 1H) 7.71(t, J=8.10 Hz, 1H) 7.86-8.10(m, 3H) 8.60-8.79(m, 2H) 10.95(s, 1H) 12.25(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 455(M+H)⁺.

[1154] **실시예 35**

[1155] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카보니트릴의 제조



[1156]

- [1157] **단계 A:** 피리딘(8 mL) 중의 실시예 33, 단계 A로부터의 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산(440 mg, 2.31 mmol) 및 2-아미노-3-브로모벤조산(0.5 g, 2.31 mmol)에 트라이페닐 포스파이트(0.667 mL, 2.54 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 150℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에틸 3-아미노프로판오에이트 하이드로클로라이드(396 mg, 2.54 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 180℃에서 3분 동안 가열하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. THF(10 mL), 이어서 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 3.2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 추가량의 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 1N HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 1 N HCl(3x)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM으로 마쇄하고, 여과함으로써 수집하여 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(444 mg, 52%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52(t, J = 7.91 Hz, 1H) 7.99-8.12(m, 2H) 8.13-8.23(m, 2H) 8.69(d, J = 2.45 Hz, 1H) 13.39(br s, 1H).

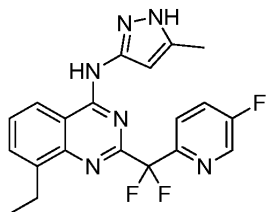
- [1158] **단계 B:** 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(936 mg, 2.5 mmol)에 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-다이티아다이포스페탄-2,4-다이티온(1.53 g, 3.79 mmol) 및 피리딘(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 170℃에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하고, 유기층을 분리하고, 포화 수성 나트륨 바이카보네이트(1x), 1N HCl(1x), 염수로 세척(3x)하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 1.19 g의 고체를 수득하였다. 고체에 2-프로판올(15 mL), NaOH(1 M, 4.62 mL, 4.62 mmol), 및 아이오도메탄(0.23 mL, 3.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 현탁시키고, 상기 고체를 여과함으로써 수집하고, 메탄올로 세척하여 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(901 mg, 89%)을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 400/402(M+H)⁺.

[1159] **단계 C:** 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(300 mg, 0.75 mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(69 mg, 0.075 mmol), 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센(49 mg, 0.088 mmol), 및 아연 시아나이드(110 mg, 0.93 mmol)의 혼합물에 DMF(6 mL)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 비우고, 아르곤으로 플러싱(3x)한 후, 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하고, 유기층을 2 N NH₄OH(3x) 및 염수(1x)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에 감압 하에 건조시켰다. 혼합물을 0 내지 50%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-카보니트릴(168 mg, 64%)을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 347(M+H)⁺.

[1160] **단계 D:** 0℃에서 DCM(6 mL) 중의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-카보니트릴(168 mg, 0.48 mmol)에 3-클로로페벤조산(70%, 203 mg, 0.83 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM, 이어서 수성 나트륨 티오설페이트로 희석하고, 용액, 이어서 포화 수성 나트륨 바이카보네이트를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(3 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(139 mg, 1.44 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 25분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 역상 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/CH₃CN 및 용매 A = 0.05% 수성 포름산/5% CH₃CN의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카보니트릴(78 mg, 41%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.18(s, 3H) 5.97(s, 1H) 7.77(t, J = 7.91 Hz, 1H) 8.03(dd, J=6.40, 1.32 Hz, 2H) 8.45(d, J=7.16 Hz, 1H) 8.68(s, 1H) 8.99(d, J=8.29 Hz, 1H) 11.04-11.20(m, 1H) 12.18-12.37(m, 1H); LC-MS(ESI) m/z 396(M+H)⁺.

[1161] **실시예 36**

[1162] **2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-에틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조**



[1163]

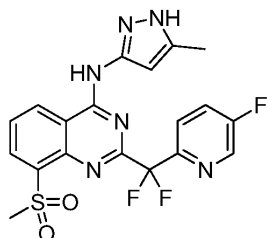
[1164] **단계 A:** 실시예 35, 단계 B로부터의 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(300 mg, 0.75 mmol), 비스(트라이-3급-부틸포스핀)팔라듐(38 mg, 0.075 mmol), 테트라에틸틴(0.295 mL, 1.5 mmol), 및 LiCl(95 mg, 2.25 mmol)의 혼합물에 DMF(15 mL)를 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플러싱(2x)하였다. 이어서, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 135℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하고, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 0 내지 10%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-에틸-4-(메틸티오)퀴나졸린(193 mg, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 350(M+H)⁺.

[1165] **단계 B:** 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-에틸-4-(메틸티오)퀴나졸린(193 mg, 0.55 mmol)에 3-클로로페벤조산(70%, 218 mg, 0.89 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 수성 나트륨 티오설페이트, 이어서 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(3 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(163 mg, 1.67 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% AcOH/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-에틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(79 mg, 36%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21(t, J = 7.44 Hz, 3H) 2.19(s, 3H) 3.05(q, J = 7.35 Hz, 2H) 6.03(s, 1H) 7.55(t, J = 7.82 Hz, 1H)

7.74(d, $J = 6.97$ Hz, 1H) 7.95-8.06(m, 2H) 8.51(d, $J = 8.10$ Hz, 1H) 8.67(s, 1H) 10.58(br s, 1H) 12.16(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 399(M+H)⁺.

[1166] 실시예 37

[1167] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(메틸설포닐)퀴나졸린-4-아민의 제조



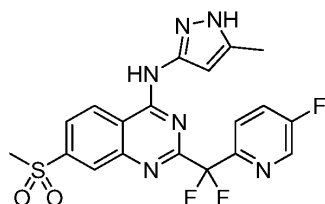
[1168]

[1169] **단계 A:** 실시예 35, 단계 B로부터의 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(400 mg, 1 mmol), 구리(I) 트라이플루오로메탄설포네이트 벤젠 착체(503 mg, 1 mmol), 나트륨 메탄설포네이트(752 mg, 6.26 mmol) 및 N,N-다이메틸에틸렌다이아민(0.039 mL, 0.36 mmol)의 혼합물에 DMSO(15 mL)를 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플러싱(2x)하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 120°C에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% AcOH/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-(메틸설포닐)퀴나졸린-4-올(100 mg, 27%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.22(s, 3H) 7.81(t, $J = 7.82$ Hz, 1H) 8.00-8.11(m, 2H) 8.38(dd, $J = 7.54, 1.32$ Hz, 1H) 8.45-8.51(m, 1H) 8.71(d, $J = 2.07$ Hz, 1H) 13.64-13.78(m, 1H).

[1170] **단계 B:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-(메틸설포닐)퀴나졸린-4-올(100 mg, 0.27 mmol)에 포스포릴 트리브로마이드(1.25 g), 톨루엔(0.5 mL) 및 DIEA(0.094 mL, 0.54 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DMF(3 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(67 mg, 0.69 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 조질 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 페노메넥스 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-(메틸설포닐)퀴나졸린-4-아민(72 mg, 69%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21(s, 3H) 3.47(s, 3H) 6.14(s, 1H) 7.83(t, $J = 7.91$ Hz, 1H) 7.97-8.09(m, 2H) 8.44(d, $J = 7.35$ Hz, 1H) 8.68(s, 1H) 9.03(d, $J = 8.10$ Hz, 1H) 11.11(s, 1H) 12.24-12.36(m, 1H); LC-MS(ESI) m/z 449(M+H)⁺.

[1171] 실시예 38

[1172] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(메틸설포닐)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1173]

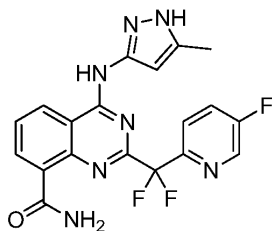
[1174] **단계 A:** 실시예 7, 단계 C로부터의 7-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(400 mg, 1 mmol), 구리(I) 트라이플루오로메탄설포네이트 벤젠 착체(503 mg, 1 mmol), 나트륨 메탄설포네이트(752 mg, 6.26 mmol) 및 N,N-다이메틸에틸렌다이아민(0.039 mL, 0.36 mmol)의 혼합물에 DMSO(15 mL)를 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플러싱(2x)하였다. 이어서, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 130°C에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/ACN 및 용매 A =

5% ACN/0.05% AcOH/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-(메틸설포닐)퀴나졸린-4-올(155 mg, 42%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.98-8.13(m, 3H) 8.19(s, 1H) 8.40(d, J = 8.29 Hz, 1H) 8.68(d, J = 2.45 Hz, 1H) 13.50(br s, 1H).

[1175] **단계 B:** To 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-7-(메틸설포닐)퀴나졸린-a-올(76 mg, 0.21 mmol)에 포스포릴 트라이브로마이드(1.21 g), 톨루엔(0.5 mL), 및 DIEA(0.072 mL, 0.42 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100 °C에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 사이에 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DMF(3 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(59 mg, 0.6 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 조질 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 페노메넥스 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-7-(메틸설포닐)퀴나졸린-4-아민(40 mg, 45%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.19(s, 3H) 3.39(s, 3H) 6.06(s, 1H) 7.97-8.05(m, 2H) 8.09(d, J = 7.72 Hz, 1H) 8.33(s, 1H) 8.67(s, 1H) 8.97(d, J = 8.48 Hz, 1H) 11.10(br s, 1H) 12.28(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 449(M+H)⁺.

[1176] **실시예 39**

[1177] **2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복사마이드의 제조**



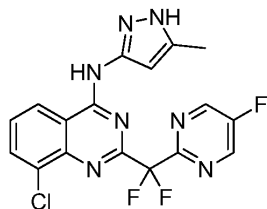
[1178]

[1179] **단계 A:** 실시예 35, 단계 C에서의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-카보닐트릴(200 mg, 0.57 mmol)에 진한 황산(2.88 mL) 및 물(0.32 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 포화 수성 나트륨 바이카보네이트를 천천히 첨가함으로써 중화시킨 후, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-카복사마이드(191 mg, 92%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.60(s, 3H) 7.89-8.15(m, 4H) 8.36-8.44(m, 1H) 8.62-8.69(m, 1H) 8.71-8.79(m, 1H) 9.28-9.39(m, 1H).

[1180] **단계 B:** 0°C에서 DCM(8 mL) 중의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-카복사마이드(191 mg, 0.52 mmol)에 3-클로로피벤조산(70%, 192 mg, 0.78 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 수성 나트륨 티오설페이트, 이어서 포화 수성 나트륨 바이카보네이트를 첨가하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(5 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(153 mg, 1.58 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% AcOH/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복사마이드(108 mg, 50%)를 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20(s, 3H) 6.08(s, 1H) 7.76(t, J = 7.82 Hz, 1H) 7.92(d, J = 3.39 Hz, 1H) 7.98-8.11(m, 2H) 8.58-8.75(m, 2H) 8.89(d, J = 7.54 Hz, 1H) 9.91(d, J = 3.20 Hz, 1H) 10.80-11.38(m, 1H) 12.17(br s, 1H); LC-MS (ESI) m/z 414(M+H)⁺.

[1181] **실시예 40**

[1182] 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리미딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1183]

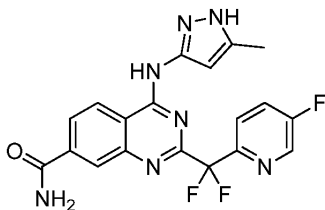
[1184] **단계 A:** 실시예 3, 단계 C로부터의 나트륨 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세테이트(2.97 g, 13.87 mmol)에 EtOAc(100 mL) 및 4 N HCl(100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진탕시키고, 분배하였다. 유기상을 나트륨 셀레이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 헥산을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 다시 감압 하에 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트산(2.08 g, 78%)을 추가 정제 없이 사용하였다.

[1185] **단계 B:** 피리딘(10 mL) 중의 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리미딘-2-일)아세트산(700 mg, 3.64 mmol) 및 2-아미노-3-클로로벤조산(625 mg, 3.64 mmol)에 트라이페닐 포스파이트(1.05 mL, 4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 150℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에틸 3-아미노프로판오에이트 하이드로클로라이드(615 mg, 4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 합성기에서 190℃에서 4분 동안 가열한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 4 N HCl 사이에 분배하고, 유기층을 나트륨 셀레이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(10 mL), 이어서 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 65℃에서 30분 동안 교반하였다. 추가량의 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, EtOAc와 4 N HCl 사이에 분배하였다. 유기상을 나트륨 셀레이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 및 Et₂O로 마쇄하고, 상기 고체를 여과함으로써 수집하여 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리미딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(420 mg, 35%)을 황갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ESI) *m/z* 327(M+H)⁺.

[1186] **단계 C:** To 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리미딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(200 mg, 0.61 mmol)에 포스포릴 트라이브로마이드(1.2 g) 및 톨루엔(2 mL), 이어서 DIEA(0.214 mL, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 105℃에서 45분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 셀레이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조질 잔류물에 DMF(4 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(137 mg, 1.41 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 조질 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 8-클로로-2-(다이플루오로(5-플루오로피리미딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(75 mg, 30%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.18(s, 3H) 5.91(s, 1H) 7.63(t, J=8.01 Hz, 1H) 8.07(d, J=7.54 Hz, 1H) 8.67(d, J=8.29 Hz, 1H) 9.14(s, 2H) 10.91(br s, 1H) 12.24(br s, 1H); LC-MS(ESI) *m/z* 406(M+H)⁺.

[1187] 실시예 41

[1188] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-7-카복사마이드의 제조



[1189]

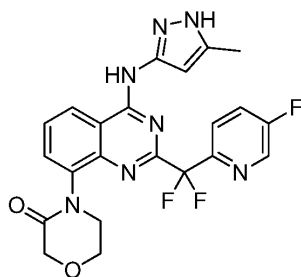
[1190] **단계 A:** 실시예 8, 단계 A로부터의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-7-카보닐트릴(174 mg, 0.5 mmol)에 진한 황산(2.88 mL) 및 물(0.32 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 포화 수성 나트륨 바이카보네이트를 천천히 첨가함으로써 중화

시킨 후, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-7-카복사마이드(178 mg, 98%)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ESI) m/z 365(M+H)⁺.

[1191] **단계 B:** 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-7-카복사마이드(203 mg, 0.55 mmol)에 3-클로로페벤조산(70%, 205 mg, 0.84 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 이어서, 추가량의 3-클로로페벤조산(70%, 68 mg, 0.28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 수성 나트륨 티오설페이트, 이어서 포화 수성 나트륨 바이카보네이트를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(5 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(160 mg, 1.65 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% AcOH/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% AcOH/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-7-카복사마이드(21 mg, 10%)를 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.19(s, 3H) 6.04(s, 1H) 7.69(s, 1H) 7.97-8.10(m, 3H) 8.26-8.42(m, 2H) 8.67(s, 1H) 8.76(d, J = 8.67 Hz, 1H) 10.85(br s, 1H) 12.20(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 414(M+H)⁺.

[1192] **실시예 42**

[1193] **4-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)모폴린-3-온의 제조**



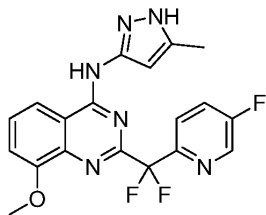
[1194]

[1195] **단계 A:** 실시예 35, 단계 B로부터의 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(336 mg, 0.84 mmol), 트리스(다이벤질리튬아세톤)다이팔라듐(73 mg, 0.08 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(144 mg, 0.25 mmol), 모폴린-3-온(102 mg, 1 mmol) 및 Cs₂CO₃(383 mg, 1.18 mmol)의 혼합물에 다이옥산(5 mL)을 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플라싱(3x)하고, 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 MeOH 및 DCM으로 희석하고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 0 내지 100%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 4-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-일)모폴린-3-온(203 mg, 57%)을 혼합물로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. LC-MS(ESI) m/z 421(M+H)⁺.

[1196] **단계 B:** 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 4-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-일)모폴린-3-온(180 mg, 0.428 mmol)에 3-클로로페벤조산(70%, 158 mg, 0.64 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 수성 나트륨 티오설페이트, 이어서 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(3 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(124 mg, 1.28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과함으로써 수집한 후, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% 포름산/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 4-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)모폴린-3-온(40 mg, 20%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21(s, 3H) 3.65(d, J = 4.52 Hz, 2H) 3.85-3.93(m, 2H) 4.18(s, 2H) 6.20(s, 1H) 7.63-7.71(m, 1H) 7.82(d, J = 7.16 Hz, 1H) 7.93-8.05(m, 2H) 8.57-8.73(m, 2H) 10.84(br s, 1H) 12.24(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 470(M+H)⁺.

[1197] 실시예 43

[1198] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



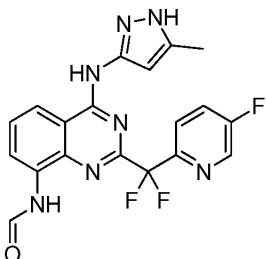
[1199]

[1200] **단계 A:** 피리딘(15 mL) 중의 실시예 33, 단계 A로부터의 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산 (1 g, 5.23 mmol) 및 2-아미노-3-메톡시벤조산(875 mg, 5.23 mmol)에 트라이페닐 포스파이트(1.51 mL, 5.75 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 150℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에틸 3-아미노프로판오에이트 하이드로클로라이드(883 mg, 5.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 합성기에서 190℃에서 4분 동안 가열한 후, 감압 하에 농축시켰다. THF(10 mL) 및 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 4 mL)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, 4 N HCl을 첨가하여 pH를 4 미만으로 조절하였다. 침전물을 여과함으로써 수집하고, 물로 세척하고, 깔대기 상에서 건조시켜 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메톡시퀴나졸린-4-올(1.19 g, 71%)을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 322(M+H)⁺.

[1201] **단계 B:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메톡시퀴나졸린-4-올(450 mg, 1.4 mmol)에 포스포릴 트라이브로마이드(3.14 g) 및 톨루엔(4 mL), 이어서 DIEA(0.488 mL, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 105℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DMF(4 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(300 mg, 3.1 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 조질 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/ACN 및 용매 A = 0.05% 포름산/H₂O/5% ACN의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(170 mg, 30%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.16(s, 3H) 3.95(s, 3H) 5.91(s, 1H) 7.38(d, J = 7.91 Hz, 1H) 7.56(t, J = 8.10 Hz, 1H) 7.93-8.06(m, 2H) 8.19(d, J = 8.10 Hz, 1H) 8.66(s, 1H) 10.53(br s, 1H) 12.15(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 401(M+H)⁺.

[1202] 실시예 44

[1203] N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)포름아마이드의 제조



[1204]

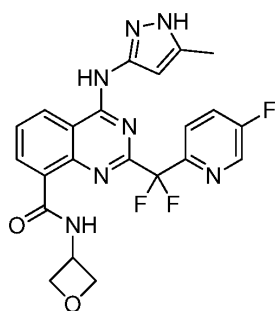
[1205] **단계 A:** 실시예 35, 단계 B로부터 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(250 mg, 0.63 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(58 mg, 0.063 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐(109 mg, 0.19 mmol), 포름아마이드(0.075 mL, 1.875 mmol) 및 Cs₂CO₃(284 mg, 0.875 mmol)의 혼합물에 다이옥산(4 mL)을 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플러싱(3x)하고, 혼합물을 아르곤으로 플러싱하고, 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 50%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-일)포름아마이드(168 mg, 74%)를 수득

하였다. ^1H NMR(300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.55(s, 3H) 7.54-7.68(m, 2H) 7.77(d, J = 7.72 Hz, 1H) 7.99(dd, J = 8.67, 4.33 Hz, 1H) 8.46(d, J = 2.45 Hz, 1H) 8.68(d, J = 1.13 Hz, 1H) 8.93(d, J = 7.72 Hz, 1H) 9.50(br s, 1H).

[1206] **단계 B:** 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-일)포름아마이드(168 mg, 0.462 mmol)에 3-클로로퍼벤조산(70%, 171 mg, 0.69 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 수성 나트륨 티오설페이트 및 포화 수성 나트륨 바이카보네이트를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(4 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(135 mg, 1.38 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% 포름산/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)포름아마이드(66 mg, 35%)를 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.17(s, 3H) 5.89(s, 1H) 7.61(t, J = 8.10 Hz, 1H) 7.96-8.11(m, 2H) 8.37(d, J = 8.29 Hz, 1H) 8.66(d, J = 11.87 Hz, 2H) 8.79(d, J = 7.72 Hz, 1H) 10.24(s, 1H) 10.77(br s, 1H) 11.81-12.73(m, 1H); LC-MS(ESI) m/z 414(M+H)⁺.

[1207] **실시예 45**

[1208] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)-N-(옥세탄-3-일)퀴나졸린-8-카복사마이드의 제조



[1209]

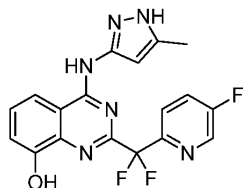
[1210] **단계 A:** 실시예 35, 단계 B로부터의 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(200 mg, 0.5 mmol), 팔라듐 아세테이트(6 mg, 0.025 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(29 mg, 0.05 mmol), 옥세탄-3-아민(55 mg, 0.75 mmol) 및 K₃PO₄(320 mg, 1.5 mmol)의 혼합물에 톨루엔(2 mL)을 첨가하였다. 바이알을 비우고, 일산화탄소로 플러싱(2x)하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 일산화탄소 분위기 하에 가열하였다. 혼합물을 DCM/MeOH로 희석하고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 100%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)-N-(옥세탄-3-일)퀴나졸린-8-카복사마이드(56 mg, 26%)를 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 421(M+H)⁺.

[1211] **단계 B:** 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)-N-(옥세탄-3-일)퀴나졸린-8-카복사마이드(56 mg, 0.13 mmol)에 3-클로로퍼벤조산(70%, 42 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 수성 나트륨 티오설페이트 및 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(3 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(96 mg, 1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% 포름산/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)포름아마이드(20 mg, 33%)를 첨가하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20(s, 3H) 4.47(t, J = 6.31 Hz, 2H) 4.89(t, J = 6.88 Hz, 2H) 5.09(sxt, J = 6.67 Hz, 1H) 6.07(s, 1H) 7.77(t, J = 7.82 Hz, 1H) 7.99-8.13(m, 2H) 8.61(d, J = 6.97 Hz, 1H) 8.71(d, J = 2.26 Hz, 1H) 8.90(d, J = 8.10 Hz, 1H) 11.10(br s, 1H) 11.45(d, J = 6.40 Hz, 1H) 12.28(br

s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 470(M+H)⁺.

[1212] 실시예 46

[1213] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-올의 제조

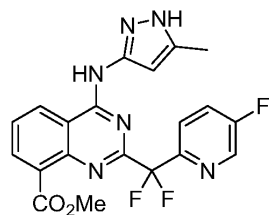


[1214]

[1215] **단계 A:** 아르곤 하에 -78℃에서 DCM(10 mL) 중의 실시예 43, 단계 B로부터의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-메톡시-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(150 mg, 0.375 mmol)에 보론 트라이브로마이드(DCM 중의 1 M, 3.75 mL, 3.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반한 후, 실온으로 천천히 가온하였다. 추가의 보론 트라이브로마이드(DCM 중의 1 M, 4 mL, 4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6일 동안 교반하였다. MeOH를 천천히 첨가한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 브롬화된 생성물의 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% 포름산/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 부분적으로 정제하였다. 회수된 생성물에 THF/MeOH(8 mL) 및 팔라듐 하이드록사이드(탄소 상의 20%, 50 mg)의 1:1 혼합물을 첨가하고, 수소 분위기 하에 50℃에서 1시간 동안 혼합물을 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시킨 후, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% 포름산/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-올(3 mg, 2%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.16(s, 3H) 5.91(s, 1H) 7.25(d, J = 7.54 Hz, 1H) 7.45(t, J = 8.10 Hz, 1H) 7.89-8.19(m, 3H) 8.66(s, 1H) 9.80(br s, 1H) 10.52(br s, 1H) 12.16(br s, 1H). LC-MS(ESI) m/z 387(M+H)⁺.

[1216] 실시예 47

[1217] 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실레이트의 제조



[1218]

[1219] **단계 A:** 2-아미노-3-(트라이플루오로메틸)벤즈아마이드(15 g, 73.47 mmol) 및 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산(12.6 g, 66.1 mmol)을 폴리인산(100 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 115℃에서 가열하면서 24시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 이 배취 및 몇몇의 유사 배취로부터의 반응 혼합물(총 245 mmol)을 합치고, 냉수(4L)로 켄칭하였다. 생성된 현탁액을 DCM(2L)으로 마쇄하고, 상기 고체 생성물을 여과함으로써 수집하여 3-카바모일-2-(2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드)벤조산(25 g, 32%)을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 354(M+H)⁺. 수성층을 2개의 상 여액으로부터 분리하고, DCM(2 x 0.5 L)으로 추출하였다. DCM 추출물을 합치고, 보존하였다. 수성층을 EtOAc(총 2 L)로 수회 추출하였다. EtOAc 추출물을 합치고, 물(3 x 500 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM(50 mL)에 용해시키고, 10% NaHCO₃으로 추출하였다. 수성층을 pH 1로 산성화시키고, 침전물을 여과함으로써 수집하여 추가의 3-카바모일-2-(2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드)벤조산(3.5 g, 5%)을 수득하였다. 상기로부터 보존된 DCM 분획을 20%의 원래 부피의 20%로 농축시켰다. 고체 침전물을 여과함으로써 수집하고, 차가운 DCM으로 세척하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시퀴나졸린-8-카복실산(3.5 g, 5%)을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 336(M+H)⁺. 여액을 10% NaHCO₃으로 추출하고, 수성층을 pH 8 내지 9로 조절하고, 여과하고, pH 1로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과함으로써 수집하여 추가의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메

틸)-4하이드록시퀴나졸린-8-카복실산(7.0 g, 10%)을 수득하였다. 유기상으로부터 중간체 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8(트라이플루오로메틸)퀴나졸린-4(3H)-온(약 3.5 g)을 수집할 수 있고, 이를 폴리인산에서 가열한 후, 물로 켄칭하여 추가의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시퀴나졸린-8-카복실산을 고체(3.0 g)로서 수득하였다.

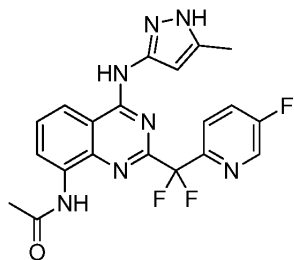
[1220] **단계 B:** MeOH(1000 mL) 중의 2-(2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드)-3-카바모일벤조산(28.5 g, 81 mmol)을 2 M HCl/에터(4 mL)로 처리한 후, 밤새 환류 하에 가열하였다. 혼합물을 원래 부피의 10%로 농축시키고, 생성된 침전물을 여과함으로써 수집하고, 소량의 MeOH로 세척하여 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-8-카복실레이트(17.5 g, 62%)를 수득하였다. 별도로, MeOH(200 mL) 중의 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시퀴나졸린-8-카복실산(10.5 g, 31 mmol)을 2 M HCl/에터(1 mL)로 처리하고, 밤새 환류 하에 가열하였다. 혼합물을 원래 부피의 10%로 농축시키고, 생성된 침전물을 여과함으로써 수집하고, 소량의 MeOH로 세척하여 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-8-카복실레이트(5.5 g, 51%)를 수득하였다. 상기 2개의 절차로부터의 여액을 65°C에서 농축시키고, 냉각하였다. 상기 고체를 여과함으로써 수집하여 추가의 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-8-카복실레이트(3 g)를 수득하였다. 여액을 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 추가의 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-8-카복실레이트(4 g)를 수득하였다. 단리된 고체를 합쳐 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-8-카복실레이트를 고체(30 g)로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 350($M+H^+$).

[1221] **단계 C:** 톨루엔(300 mL) 중의 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-옥소-3,4-다이하이드로퀴나졸린-8-카복실레이트(30 g, 85.9 mmol), POBr₃(3.7 g, 429.5 mmol), TEA(43.5 g, 429.5 mmol) 및 DMF(0.1 mL)의 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물(1L)에 현탁시키고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 물(2 x 50 mL) 및 염수로 세척한 후, 고체가 침전될 때까지 35°C에서 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 냉각하고, 상기 고체를 여과함으로써 수집하고, 소량의 차가운 EtOAc로 세척하여 메틸 4-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-8-카복실레이트(23 g, 65%)를 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 412.7, 414.7($M+H^+$). 여액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 추가의 메틸 4-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-8-카복실레이트(3.0 g, 8%)를 수득하였다.

[1222] **단계 D:** 다이옥산(300 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-8-카복실레이트(27 g, 65.5 mmol)의 용액에 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(12.7 g, 131 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물(1L)로 마쇄하였다. 상기 고체를 여과함으로써 수집하고, 물로 세척하고, 공기 중에 건조시켜 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실레이트를 고체(26.7 g, 95%)로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 429.6($M+H^+$). ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23(1H, s), 10.86(1H, s), 8.82(1H, d, J = 8.2 Hz), 8.67(1H, d, J = 2.6 Hz), 7.99(3H, m), 7.68(1H, t, J = 8.0 Hz), 6.05(1H, s), 3.83(3H, s), 2.19(3H, s).

[1223] **실시예 48**

[1224] **N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)아세트아마이드의 제조**



[1225]

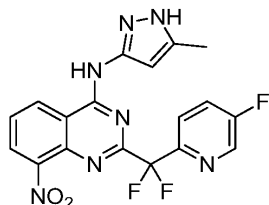
[1226] **단계 A:** 실시예 35, 단계 B로부터의 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(200 mg, 0.5 mmol), 트리스(다이메틸릴리덴아세톤)다이팔라듐(46 mg, 0.05 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포피

노)-9,9-다이메틸잔텐(87 mg, 0.15 mmol), 아세트아마이드(89 mg, 1.5 mmol) 및 Cs_2CO_3 (230 mg, 0.7 mmol)의 혼합물에 다이옥산(4 mL)을 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플러싱(3x)하고, 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0 내지 50%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-일)아세트아마이드(90 mg, 48%)를 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 379(M+H)⁺.

[1227] **단계 B:** 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-일)아세트아마이드(90 mg, 0.24 mmol)에 3-클로로피벤조산(70%, 77 mg, 0.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 수성 나트륨 티오설페이트 및 포화 수성 나트륨 바이카보네이트를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(3 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(107 mg, 1.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)아세트아마이드(37 mg, 36%)를 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.17(s, 3H) 2.24(s, 3H) 5.93(s, 1H) 7.59(t, J = 8.10 Hz, 1H) 7.92-8.12(m, 2H) 8.34(d, J = 8.29 Hz, 1H) 8.57-8.75(m, 2H) 9.52(s, 1H) 10.76(br s, 1H) 12.20(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 428(M+H)⁺.

[1228] **실시예 49**

[1229] **2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-니트로퀴나졸린-4-아민의 제조**



[1230]

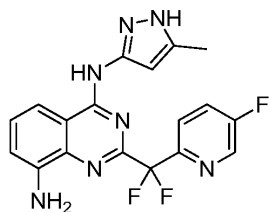
[1231] **단계 A:** 피리딘(15 mL) 중의 실시예 33, 단계 A로부터의 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산(1.05 g, 5.49 mmol) 및 2-아미노-3-니트로벤조산(1 g, 5.49 mmol)의 혼합물에 트라이페닐 포스파이트(1.59 mL, 6.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 합성기에서 150℃에서 10분 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에틸 3-아미노프로판오에이트 하이드로클로라이드(945 mg, 6.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 합성기에서 190℃에서 4분 동안 가열한 후, 감압 하에 농축시켰다. THF(20 mL) 및 나트륨 에톡사이드(EtOH 중의 21%, 10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 30분 동안 가열하면서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, EtOAc와 4 N HCl 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시킨 후, 10 내지 100%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 잔류물을 Et₂O로 마쇄하고, 상기 고체를 여과함으로써 수집하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-니트로퀴나졸린-4-올(566 mg, 31%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.77(t, J = 7.91 Hz, 1H) 7.97-8.11(m, 2H) 8.30-8.48(m, 2H) 8.68(s, 1H) 13.61(br s, 1H).

[1232] **단계 B:** 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-8-니트로퀴나졸린-4-올(312 mg, 0.92 mmol)에 포스포릴 트라이브로마이드(1.66 g), 톨루엔(3 mL), 및 DIEA(0.325 mL, 1.85 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 0.75 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물에 DMF(4 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(220 mg, 2.3 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과함으로써 수집하고, 깔대기 상에서 건조시켜 조질 고체(406 mg, 정량적)를 수득하였다. 분석 샘플을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-니트로퀴나졸린-4-아민을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.18(s, 3H) 5.95(s, 1H) 7.78(t, J = 8.01 Hz, 1H)

7.95-8.07(m, 2H) 8.38(d, J = 7.54 Hz, 1H) 8.67(s, 1H) 8.94(d, J = 8.10 Hz, 1H) 11.18(br s, 1H) 12.25(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 416(M+H)⁺.

[1233] 실시예 50

[1234] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4,8-디아민의 제조

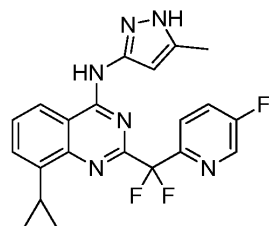


[1235]

[1236] EtOH(10 mL) 중의 실시예 49, 단계 B로부터의 조질 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-8-니트로퀴나졸린-4-아민(210 mg, 0.5 mmol)에 팔라듐 하이드록사이드(탄소 상의 20%, 70 mg)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 하에 1시간 동안 실온에서, 이어서 0.5시간 동안 75℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하면서 MeOH로 세척한 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물(140 mg)을 수득하였다. 잔류물의 분획(70 mg)을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다 이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나 졸린-4,8-디아민(17 mg, 9%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.16(s, 3H) 5.81(s, 2H) 5.94(s, 1H) 7.00(d, J = 7.72 Hz, 1H) 7.31(t, J = 8.01 Hz, 1H) 7.72(d, J = 8.29 Hz, 1H) 7.92-8.09(m, 2H) 8.66(s, 1H) 10.33(br s, 1H) 12.09(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 386(M+H)⁺.

[1237] 실시예 51

[1238] 8-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민의 제조



[1239]

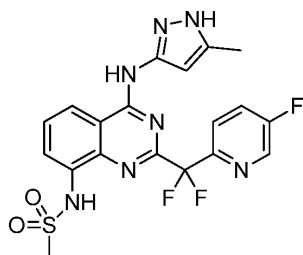
[1240] **단계 A:** 실시예 35, 단계 B로부터의 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나 졸린(200 mg, 0.5 mmol), 다이클로로비스(트라이사이클로헥실포스핀)팔라듐(II)(37 mg, 0.05 mmol), 사이클로 프로필보론산(65 mg, 0.75 mmol) 및 K₃P0₄(371 mg, 1.75 mmol)의 혼합물에 톨루엔(6 mL) 및 물(0.5 mL)을 첨가 하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플러싱(3x)한 후, 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합 물을 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 10 내지 50%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 크로 마토그래피로 정제하여 순수하지 않은 8-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸 티오)퀴나졸린(150 mg, 84%)을 수득하고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[1241] **단계 B:** DCM(5 mL) 중에, 0℃로 냉각된 8-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸 티오)퀴나졸린(150 mg, 0.41 mmol)에 3-클로로퍼벤조산(70%, 42 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동 안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 나트륨 티오설페이트 용액, 이어서 포화 나트륨 바이카보네이트 용액을 첨가하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물에 THF(4 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(185 mg, 1.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였 다. 조질 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% 포름산/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 8-사이클로프로필-2-(다이플루오로 (5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(50 mg, 37%)을 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 332(M+H)⁺.

[1242] **단계 C:** 8-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)퀴나졸린-4-올(50 mg, 0.15 mmol)에 포스포릴 트리이브로마이드(0.86 g) 및 톨루엔(2 mL), 이어서 DIEA(0.053 mL, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, EtOAc와 포화 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 사이에 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물에 DMF(3 mL) 중의 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(100 mg, 1 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% HOAc/ACN 및 용매 A = 0.05% HOAc/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 다이페닐 역상 컬럼)로 정제하여 8-사이클로프로필-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)퀴나졸린-4-아민(30 mg, 48%)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79-0.90(m, 2H) 1.04-1.16(m, 2H) 2.17(s, 3H) 2.95-3.10(m, 1H) 5.97(s, 1H) 7.32(d, J = 7.35 Hz, 1H) 7.52(t, J = 7.91 Hz, 1H) 7.96-8.06(m, 2H) 8.43(d, J = 8.10 Hz, 1H) 8.67(s, 1H) 10.57(br s, 1H) 12.15(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 411(M+H)⁺.

[1243] **실시예 52**

[1244] **N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)메탄설펜아마이드의 제조**



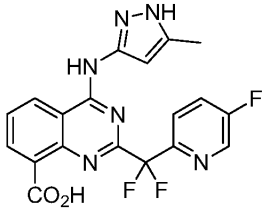
[1245]

[1246] **단계 A:** 실시예 35, 단계 B로부터의 8-브로모-2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린(250 mg, 0.625 mmol), 트리소(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(57 mg, 0.063 mmol), 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(108 mg, 0.187 mmol), 메탄설펜아마이드(83 mg, 0.87 mmol) 및 Cs₂CO₃(284 mg, 0.87 mmol)의 혼합물에 다이옥산(5 mL)을 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, 아르곤으로 플러싱(3x)하고, 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각한 후, DCM으로 희석하고, 셀라이트 상에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 10 내지 100%의 EtOAc/헥산으로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수하지 않은 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-일)메탄설펜아마이드(220 mg, 85%)를 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 415(M+H)⁺.

[1247] **단계 B:** 0℃에서 DCM(5 mL) 중의 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-(메틸티오)퀴나졸린-8-일)메탄설펜아마이드(220 mg, 0.53 mmol)에 3-클로로피벤조산(70%, 160 mg, 0.64 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석한 후, 수성 나트륨 티오설페이트 및 포화 수성 나트륨 바이카보네이트를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 THF(5 mL) 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민(과량)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 분취용 HPLC(용매 B = 0.05% 포름산/ACN 및 용매 A = 5% ACN/0.05% 포름산/H₂O의 구배로 용리하는 배리안 C-18 역상 컬럼)로 정제하여 N-(2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-일)메탄설펜아마이드(3 mg, 1%)를 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.17(s, 3H) 3.18(s, 3H) 5.96(s, 1H) 7.57-7.67(m, 1H) 7.79(d, J = 7.72 Hz, 1H) 7.98-8.08(m, 2H) 8.43(d, J = 8.29 Hz, 1H) 8.67(s, 1H) 9.08(br s, 1H) 10.81(br s, 1H) 12.23(br s, 1H); LC-MS(ESI) m/z 464(M+H)⁺.

[1248] **실시예 53**

[1249] 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실산의 제조



[1250]

[1251] 1:1 3N NaOH/다이옥산(200 mL) 중의 메틸 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실레이트(26.7 g, 62.3 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 수성 용액을 3 N HCl로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과함으로써 수집하고, 물로 세척하고, 공기 중에 건조시켜 2-(다이플루오로(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-((5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노)퀴나졸린-8-카복실산을 고체(24.1 g, 93%)로서 수득하였다. LC-MS(ESI) m/z 415.6($M+H^+$). 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 15.61(1H, br s), 12.39(1H, br s), 11.41(1H, br s), 9.00(1H, d, J = 8.2 Hz), 8.71(1H, s), 8.59(1H, d, J = 7.36 Hz), 8.09-8.03(2H, m), 7.83(1H, t, J = 7.86 Hz), 6.07(1H, s), 2.20(3H, s).

[1252] 실시예 54

[1253] 화합물과 JAK 키나아제 간의 상호작용의 결합 상수(K_d)를 결정하기 위한 경쟁 결합 분석

[1254] 본원에 사용된 경쟁 결합 분석은 문헌[Fabian et al., Nature Biotechnology 2005, 23, 329-336]에 기재된 바와 같이 개발하고 입증하고 수행하였다. 키나아제는 T7 파지에 대한 융합으로서 제조하거나(문헌[Fabian et al] 또는 제W004/015142호 참조) 또는 다르게는 키나아제는 HEK-293 세포에서 발현하여, 그 후 PCR 탐지를 위해 DNA로 표지하였다(제W008/005310호 참조). 결합 분석을 위해, 스트렙타비딘 코팅된 마그네틱 비드를 비오틴화 친화성 리간드로 30분간 실온에서 처리하여 친화성 수지를 생성하였다. 리간드화된 비드는 과량의 비오틴으로 차단하고 차단 완충제(시블록(SeaBlock)(피어스(Pierce)), 1% BSA, 0.05% 트윈(Tween) 20, 1 mM DTT)로 세척하여 비결합 리간드를 제거하고, 비-특이적 결합을 감소시켰다. 결합 반응은 1x 결합 완충제(20% 시블록, 0.17 x PBS, 0.05% 트윈 20, 6 mM DTT) 내의 키나아제, 리간드화된 친화성 비드 및 테스트 화합물을 조합하여 어셈블리하였다. 테스트 화합물은 DMSO 중의 100x 스톡(stock)으로 제조하고, 수성 환경에서 빠르게 희석하였다. 테스트 화합물이 부족한 분석물을 제어하기 위해 DMSO를 가하였다. 1차 스크린 상호작용은 최종 부피 34 μ L의 폴리프로필렌 384-웰 플레이트에서 수행하고, K_d 결정은 최종 부피 135 μ L의 폴리스타이렌 96-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 플레이트는 결합 반응이 평형에 도달하기에 충분한 1시간 동안 진탕하면서 실온에서 배양하고, 친화성 비드는 세척 완충제(1 x PBS, 0.05% 트윈 20)로 광범위하게 세척하여 비결합 단백질을 제거하였다. 그 후 비드를 용리 완충제(1 x PBS, 0.05% 트윈 20, 2 μ M의 비오틴화되지 않은 친화성 리간드)에 재현탁시키고, 30 분 동안 진탕하면서 실온에서 배양하였다. 용리액 중의 키나아제 농도는 정량적 PCR로 측정하였다. 각 키나아제는 각각의 화합물에 대해 개별적으로 테스트하였다. K_d 는 11개의 연속 3배 희석을 사용하여 결정하였다. 화합물의 효소 패널에 대한 화합물 선택도의 정량적 척도인 선택도 점수는 화합물이 정해진 기준(예를 들어, 100 nM 또는 그 미만의 결합 상수)을 만족하는 효소의 개수를 전체 시험 효소의 개수로 나누어 화합물에 대해 계산할 수 있다. 키나아제 선택도 점수(S10)은 예를 들면 저해제가 결합된 음성 대조군(DMSO 단독)에 비해 90% 이상의 저해를 나타내는 특정 농도(예를 들어, 10 μ M)에서의 화합물에 대한 키나아제의 개수를 돌연변이 변종을 제외한 321의 별개의 시험 키나아제로 나누어 각각의 화합물에 대하여 계산한다.

[1255] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JAK2에 비해 약 20 μ M 미만의 K_d 를 갖는 것으로 확인되었다. 또 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JAK2에 비해 약 10 μ M 미만의 K_d 를 갖는 것으로 확인되었다. 또 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JAK2에 비해 약 1 μ M 미만의 K_d 를 갖는 것으로 확인되었다.

[1256] 또 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JAK3에 비해 약 20 μ M 미만의 K_d 를 갖는 것으로 확인되었다. 또 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JAK3에 비해 약 10 μ M 미만의 K_d 를 갖는 것으로 확인되었다. 또 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 JAK3에 비해 약 1 μ M 미만의 K_d 를 갖는 것으로 확인되었다.

- [1257] 실시예 55
- [1258] csTF-1 세포-기반 리포터 분석
- [1259] csTF-1 세포는 GM-CSF에 성장 의존적이고 비접촉 GM-CSFR/JAK2/STAT5 경로를 갖는 인간 적백혈병 세포주로부터 유도된다. 세포주는 활성 전사 인자 STAT5에 의해 인식되는 조절 인자(irf 1) 응답 요소 하에서 안정적으로 통합된 베타-락타마제 리포터 유전자를 함유한다. csTF-1 세포(인비트로젠(Invitrogen) K1 219)를 분석 매질(97% 옵티멤(OPTIMEM)/ 0.5% 투석 FBS/ 0.1 mM NEAA/ 1 mM Na pyr/ P/S)로 세척하고 5×10^5 세포/mL의 T1 50 플라스크에서 동일한 매질에 파종하였다. 16시간 배양한 후에, 세포를 50 μ L 부피의 2x10 세포/웰로 코스타(Costar) 청정 바닥의 96-웰 분석 플레이트 내로 파종하였다. 화합물 희석액을 0.5%에서 최종 DMSO 농도 및 2ng/mL에서 GM-CSF를 갖는 플레이트에 연속으로 가하고, 이어서 이 플레이트를 30℃ 및 5% CO₂에서 4시간 동안 배양하였다. 제조자 프로토콜(인비트로젠, 카탈로그 # K1085)에 따라 기질 혼합물을 가하기 전에 상기 플레이트를 실온으로 냉각하였다. 기질 혼합물을 함유하는 분석 플레이트를 실온에서 2시간 동안 암소에서 배양하였다. 스펙트라 맥스 제미니 이엠(Spectra Max Gemini EM)을 사용하여 409 nm에서 여기하고 460 nm에서 발광하며(청색의 경우), 409 nm에서 여기하고 530 nm에서 발광하는(녹색의 경우) 청색 및 녹색 형광이 관측되었다. 본원에 제공된 화합물은 약 5 μ M 미만의 IC₅₀을 갖는 것으로 확인되었다. 또 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 약 500 nM 미만의 활성 IC₅₀을 갖는 것으로 확인되었다.
- [1260] 본원에 제공된 화합물은 하기 표 1에 나타낸 활성을 갖는 것으로 확인되었다.

[1261] [표 1]

화합물	세포 분석: CS TF-1 리포터 분석 IC50 (nM)	결합 분석: JAK2 Kd (nM)	결합 분석: JAK3 Kd (nM)	결합 분석: Tyk2 Kd (nM)	S- 점수: 10 μ M 에서 S(10)
실시예 1	A	B	B	A	A
실시예 2	A	A	A	A	C
실시예 3	A	A	B	A	D
실시예 4	A	A	B	A	A
실시예 5	B	A	B	A	C
실시예 6	A	A	A	A	C
실시예 7	A	A	A	A	B
실시예 8	A	B	B	A	A
실시예 9	A	A	A	A	C
실시예 10	A	A	A	A	C
실시예 11	B	A	B	A	A
실시예 12	A	A	A	A	C
실시예 13	A	A	A	A	B
실시예 14	A	A	A	A	D
실시예 15	A	A	B	A	C
실시예 16	A	A	B	A	B
실시예 30	B	B	C	B	A
실시예 31	C	C	C	B	A
실시예 33	B	B	C	B	A
실시예 34	B	B	B	A	A
실시예 35	B	A	B	A	A
실시예 36	B	A	B	A	A
실시예 37	B	B	B	A	A
실시예 38	B	A	A	A	D
실시예 39	A	A	A	A	C
실시예 40	A	A	B	A	B
실시예 41	C	A	A	A	D
실시예 42	B	A	A	A	B
실시예 43	A	A	A	A	C
실시예 44	A	A	A	A	D
실시예 45	A	A	A	A	B
실시예 46	C	A	A	A	D
실시예 47	ND	A	A	A	ND
실시예 48	A	A	A	A	C
실시예 49	B	B	B	B	A
실시예 50	A	A	A	A	D
실시예 51	B	A	B	A	A
실시예 52	A	A	A	A	ND
실시예 53	B	A	A	A	A

[1262]

[1263] 표 1에서,

[1264] CSTF-1 리포터 분석 IC50(nM): $A \leq 100$, $100 < B \leq 500$, $C > 500$;

[1265] JAK2 K_d(nM): $A \leq 1$, $1 < B \leq 10$, $C > 10$; JAK3 K_d(nM): $A \leq 10$, $10 < B \leq 100$, $C > 100$;

[1266] Tyk2 K_d(nM): $A \leq 10$, $10 < B \leq 100$, $C > 100$;

[1267] S 점수: $A \leq 0.3$, $0.3 < B \leq 0.4$, $0.4 < C \leq 0.5$, $D > 0.5$; 및 ND = 데이터 없음.

[1268] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 비-변종 및 비-JAK 부류의 키나아제에 비해 더 특이적으로 JAK2 키나아제와 결합한다. 본원에 제공된 특정 화합물의 경우, 10 미만의 비-변종 및 비-JAK 부류의 키나아제에 대한 결합 상수는 본원에 제공된 화합물에 대한 JAK2 키나아제에 대한 결합 상수의 100배 안에 든다. 본원에 제공된 특정 화합물의 경우, 8 미만의 비-변종 및 비-JAK 부류의 키나아제에 대한 결합 상수는 본원에 제공된 화합물에

대한 JAK2 키나아제에 대한 결합 상수의 100배 안에 든다. 본원에 제공된 특정 화합물의 경우, 6 미만의 비-변종 및 비-JAK 부류의 키나아제에 대한 결합 상수는 본원에 제공된 화합물에 대한 JAK2 키나아제에 대한 결합 상수의 100배 안에 든다.

[1269] 실시예 56

[1270] 아데노신 A3 수용체 길항제 세포-기반된 분석

[1271] 아데노신 A3 수용체(또한, A₃AR 또는 ADORA₃로서 공지됨)는, G 단백질-커플링된 수용체(GPCR)이다. 기능성 리포터(패스헌터(PathHunter) β-어레스틴 분석, 디스커브알렉스 코포레이션(DiscoverX Corporation))로서 β-갈락토시다아제(β-Gal)와의 효소 절편 상보성을 이용한 분석에서, 세포주, 구체적으로 인간 ADORA₃을 발현하는 세포주를 사용하여, 길항제 모드에서 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물 중 하나를 분석하였다.

[1272] 이러한 분석에서, 인간 ADORA₃-발현 패스헌터 세포주를 표준 절차에 따라 성장시키고, 분석 전에 선택적 성장 배지에서 유지시켰다. 세포를 웰당 5000 세포의 밀도로 20 μl의 총 부피로 384-웰 마이크로플레이트에 씨딩(seed)하고, 화합물을 첨가하기 전에 밤새 부착시키고, 회수하였다. 2-Cl-IB-MECA 작용제 용량 곡선을 프로파일링하여 EC80 값을 측정하고, 이를 하기 길항제 화합물 시험에 사용하였다. 길항제 측정 시에는, 세포를 화학식 1의 화합물들 중 하나와 함께 예비 배양시킨 후(5x의 화합물 5 μl를 37°C에서 30분 동안 배양함), EC80 농도에서 2-Cl-IB-MECA 작용제 시험물과 함께 예비배양시켰다(6x EC80 작용제 5 μl를 37°C에서 90분 동안 배양함). 실온에서 1시간 동안 15 μl의 패스헌터 검출 시약 칵테일을 첨가하여 분석 신호를 생성하였다. 마이크로플레이트를 화학발광 신호 검출을 위한 퍼킨 엘머 인비전(Perkin Elmer Envision) 기기로 판독하였다. 억제%를 하기 식을 사용하여 계산하였다: 억제% = 100% X (1 -(시험 샘플의 평균 RLU - 비히클 대조군의 평균 RLU)/(EC80 대조군의 평균 RLU - 비히클 대조군의 평균 RLU)). 이 분석에서 본 발명에 제공된 화학식 (I)의 화합물들 중 하나가 IC₅₀ 값이 29.6 nM임을 확인하였다.

[1273] 당분야의 숙련가들에게 본 개시내용의 변형은 자명할 것이므로, 청구 주제는 단지 첨부된 특허청구범위로써만 한정하고자 한다.