(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0093606
(43) 공개일자 2024년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7016127
(22) 출원일자(국제) 2022년10월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/045555
(87) 국제공개번호 WO 2023/064133
국제공개일자 2023년04월20일
(30) 우선권주장
63/256,260 2021년10월15일 미국(US)

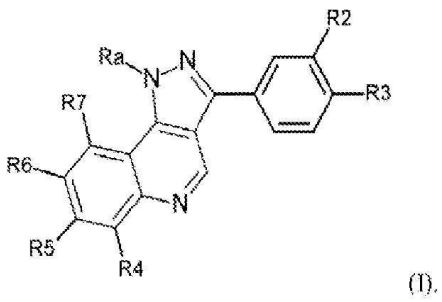
(71) 출원인
로몬드 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 92130 샌디에이고 12730 하이 블러프 드라이브 스위트 100
(72) 발명자
아바그얀 루벤
미국 캘리포니아주 92037 라 호야 761 라 캐나다
미트킨 올렉
러시아 141407 힘키 20 쿠르킨스코 쇼세 넘버 62
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 1H-피라졸로[4,3-c] 퀴놀린, 이의 제조 방법 및 용도**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 하기 화학식 I을 갖는 조혈 전구 키나제 1(HPK1) 및 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3)에 의해 조절되는 질환 및 장애의 치료에서 유용한, HPK1 및 FLT3 유전자의 저해제에 관한 것이다:



(I).

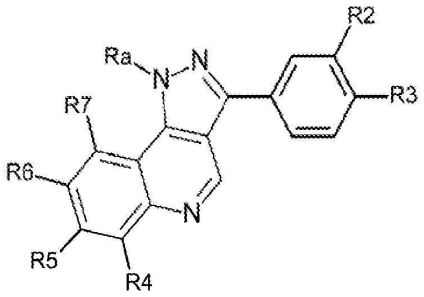
(52) CPC특허분류
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 31/18 (2018.01)
A61P 31/20 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
(72) 발명자
파르친스키 블라디슬라프 제노노비치
러시아 141407 모스크바 페레바 스트리트 31 아파트먼트 110
푸셰크니코프 알렉세이
미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 11088 웨스트 오션 에어 드라이브 아파트먼트 318
이바크트첸코 알렉산더 바실리에비치
미국 플로리다주 33009 넘버442 홀런데일 비치 1835 이스트 홀런데일 비치 불러바드
사브추크 니콜라이
미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 12760 하이 블러프 드라이브 스위트 370

명 세 서

청구범위

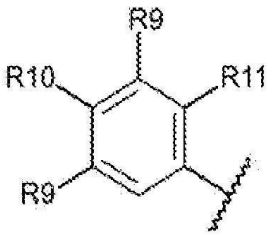
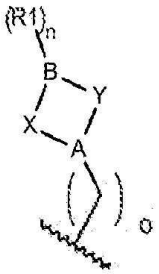
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체:

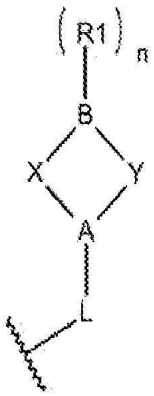


(I)

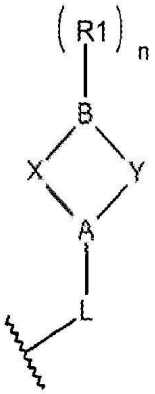
식 중:

R_a는  및  로부터 선택되고;

각각의 R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및  로부터 선택되되, R_2는 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되고;

R_3은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤

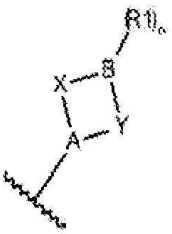


테로사이클릴$(CH_2)_mO$-, 헤테로아릴, -W-X-R_1 및 로부터 선택되되, R_3은 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되거나;

또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하고;

R_4, R_5, R_6 또는 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OH, -OR_8, -OCF_3, -$COOR_8$, -$CONH_2$, -$CONHR_8$, -$CON(R_8)_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8 및 -$SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_8은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일 및 C_{3-8}사이클로알킬로부터 선택되고;



각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, -OC_{1-6}알킬 또는 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_{10}은 H, 할로겐, -C_{1-6}알킬, -OH 또는 -OC_{1-6}알킬이거나;

또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -X-$N(R_{12})$-Y-기를 형성하며;

R_{11}은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH 및 -OC_{1-6}알킬로부터 선택되고;

R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

X는 독립적으로, 각 경우에 -CH_2-, -$(CH_2)_2$- 및 -$(CH_2)_3$-으로부터 선택되고;

Y는 독립적으로, 각 경우에 -CH_2-, -$(CH_2)_2$- 및 -$(CH_2)_3$-으로부터 선택되며;

A는 독립적으로, 각 경우에 CH 또는 N이고;

B는 독립적으로, 각 경우에 CH, CH_2, N, NH 및 O로부터 선택되며;

L은 독립적으로, 각 경우에 단일 결합, -$(CH_2)_m$-, -$O(CH_2)_m$- 및 -$NH(CH_2)_m$-으로부터 독립적으로 선택되고;

W는 O, S, NH 및 N(C_{1-6}알킬)로부터 선택되고;

K 및 M의 각각은 O, S, SO, SO_2, CO, NH 및 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

n은 독립적으로, 각 경우에 0 및 1로부터 선택되고;

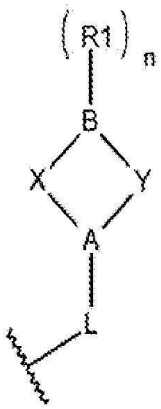
o는 독립적으로, 각 경우에, 1, 2 및 3으로부터 선택되되;

아릴은 단일 결합을 통해 서로 축합 또는 연결된 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 환식, 방향족 탄화수소기이고;

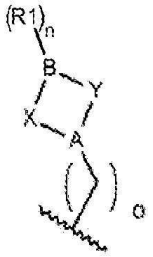
헤테로아릴은, N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 C인, 5 내지 24개 고리 원자의 1가 단환식 또는 다환식 방향족 라디칼이며;

헤테로사이클릴은 O, N, S, P, Se 또는 B로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 3 내지 10원 단환식, 7 내지 12원 이환식(축합, 브리지 또는 스피로 고리) 또는 11 내지 14원 삼환식 고리계(축합, 브리지 또는 스피로 고리)이고;

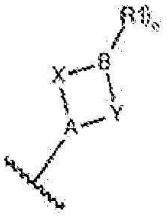
단, 상기 화합물은 하기로부터 선택된 기 중 적어도 하나를 포함하고: R_2 또는 R_3은 $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)$-, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO$-, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO$-, 헤테로아릴, -W-X-R_1 또는



이거나; 또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하거나; 또는 R_a는



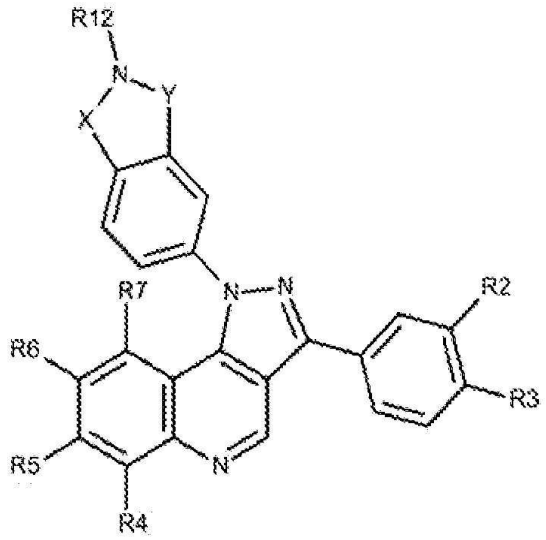
이거나; 또는 R_9와 R_{10}은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -X-$N(R_{12})$-Y-기를 형성하거나; 또는 R_9는



이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-A의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체:



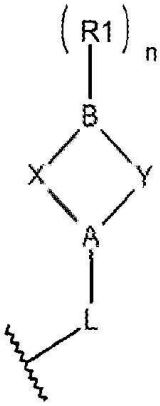
(I-A)

식 중:

X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

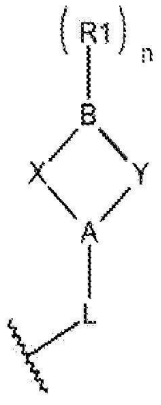
Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

R_2는 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로부터 선택되되, R_2는 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되고;

R_3은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$, 또는 기로부터 선택되되, 각각의 R_3은 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되거나;

또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하고;

R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OR_8, -OCF_3, -$COOR_8$, -$CONH_2$, -$CONHR_8$, -$CON(R_8)_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8, -$SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

K 및 M은 각각 O, S, SO, SO_2, CO, NH, NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

A는 CH 또는 N이며;

B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

W는 O, S, NH 또는 N(C_{1-6}알킬)이며;

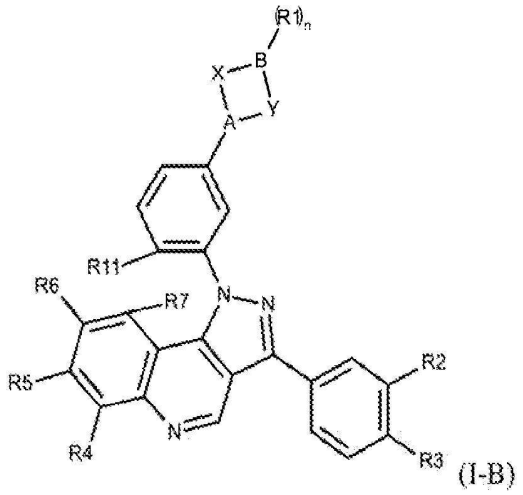
L은 단일 결합 또는 -OCH_2CH_2-이며;

m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

n은 0 또는 1이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-B의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체:



(I-B)

식 중:

A는 CH 또는 N이며;

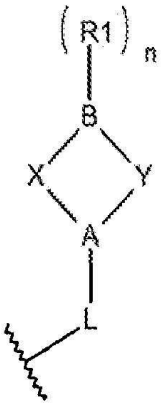
B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

X는 -CH_2-, -$(CH_2)_2$- 또는 -$(CH_2)_3$-이며;

Y는 -CH_2-, -$(CH_2)_2$- 또는 -$(CH_2)_3$-이고;

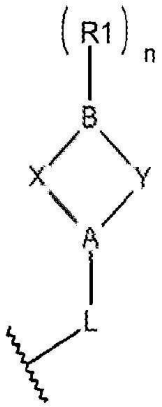
R_1은 C_{1-6}알킬, -NH_2, -NH(C_{1-6}알킬) 및 -N(C_{1-6}알킬)$_2$로부터 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, -C_{1-6}알킬, -OC_{1-6}알킬, (C_{1-4}알킬)$_2$N$(CH_2)_m$N(C_{1-4}알킬)-, (C_{1-4}알킬)$_2$N$(CH_2)_m$O-, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴(CH_2)$_m$O-, 헤테로아릴, -W-X-R_1 및 로부터 선택되되, 각각의 R_2는 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되고;

R_3은 H, 할로겐, -C_{1-6}알킬, -OC_{1-6}알킬, (C_{1-4}알킬)$_2$N(CH_2)$_m$N(C_{1-4}알킬)-, (C_{1-4}알킬)$_2$N(CH_2)$_m$O-, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴(CH_2)$_m$O-, 헤테로아릴, -W-X-R_1 및 로부터 선택되되, 각각의 R_3은 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되거나;

또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하고;

R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OR_8, -OCF_3, -COOR_8, -$CONH_2$, -CONHR_8, -CON(R_8)$_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8 및 -SO_2N(R_8)$_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_{11}은 H, 할로겐, -C_{1-6}알킬, -OH 및 -OC_{1-6}알킬로부터 선택되고;

K 및 M은 각각 O, S, SO, SO_2, CO, NH 및 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

W는 O, S, NH 또는 N(C_{1-6}알킬)이며;

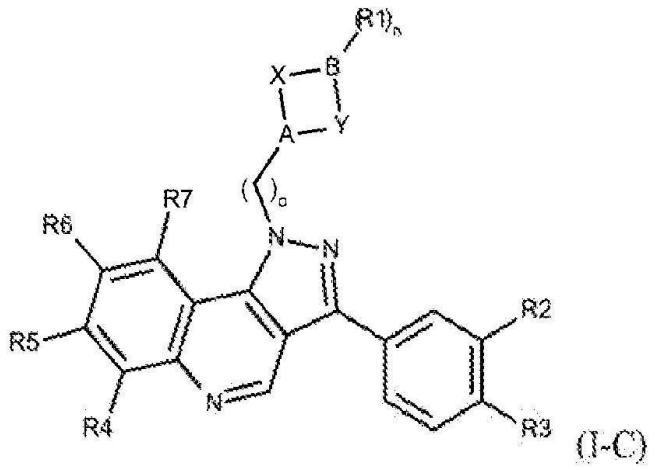
L은 단일 결합 또는 -OCH_2CH_2-이며;

m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

n은 0 및 1로부터 선택된다.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-C의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체:



(I-C)

식 중:

A는 CH 또는 N이며;

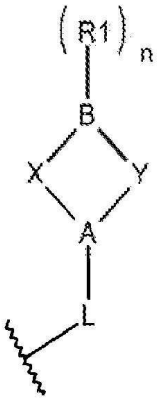
B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_3-$이며;

Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_3-$이고;

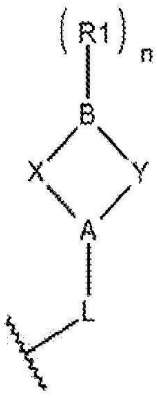
R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 선택되고;

R_2는 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로부터 선택되되, R_2는 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되고;

R_3은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로부터 선택되되, R_3은 1 내지 6개의 R_8 기로 선

택적으로 치환되거나;

또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하고;

R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$ 및 $-SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

K 및 M은 각각 O, S, SO, SO_2, CO, NH 및 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

W는 O, S, NH 또는 N(C_{1-6}알킬)이며;

L은 단일 결합 또는 $-OCH_2CH_2-$이며;

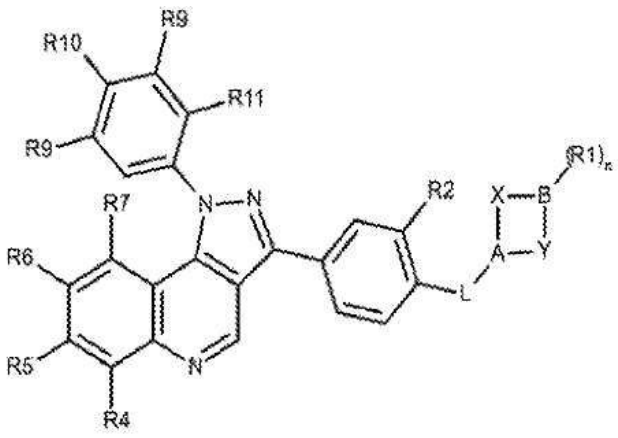
m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

n은 0 및 1로부터 선택되고;

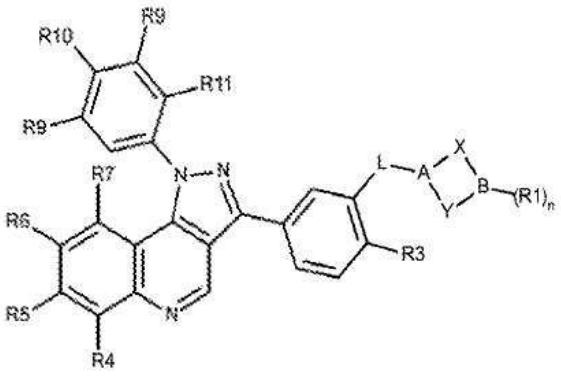
o는 1, 2 및 3으로부터 선택된다.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-D 또는 I-D'의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체:



(I-D),



(I-D')

식 중:

A는 CH 또는 N이며;

B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

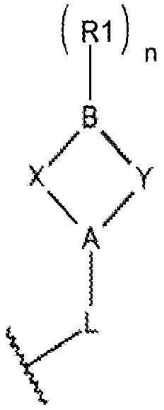
L은 단일 결합 또는 $-OCH_2CH_2-$이며;

X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되고;

Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

각각의 R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

R_2 및 R_3의 각각은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로



사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로부터 독립적으로 선택되며;

R_2 및 R_3은 각각 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되며;

R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, $-CN$, $-C_{1-4}$알킬, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$, $-SO_2N(R_8)_2$기로부터 독립적으로 선택되며;

R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, $-OH$ 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되며;

R_{10}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OH$ 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되거나;

또는 R_9 및 R_{10} 중 어느 것은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 $-X-N(R_{12})-Y-$기를 형성하며;

R_{11}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OH$ 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되고;

R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

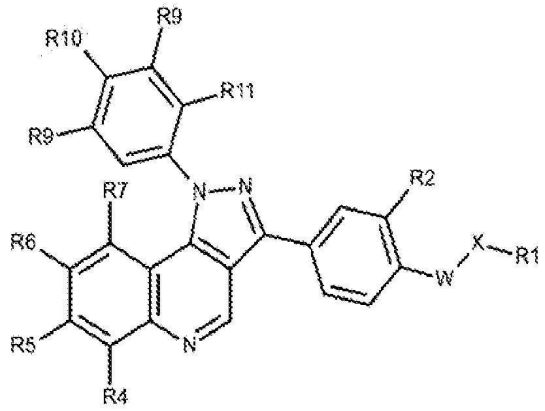
W는 O, S, NH 또는 $N(C_{1-6}$알킬)이며;

m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

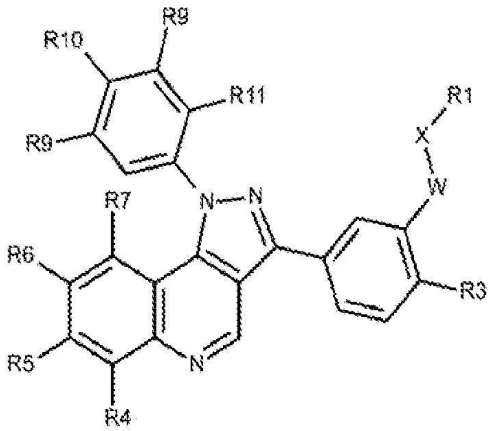
n은 0 또는 1이다.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-E 또는 I-E'의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체:



(I-E),



(I-E')

식 중:

R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 선택되고;

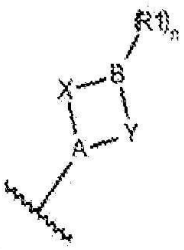
R_2 및 R_3의 각각은 H, 할로겐, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO-$ 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_2 및 R_3은 각각 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되고;

W는 O, S, NH 또는 N(C_{1-6}알킬)이며;

R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, -OH, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$ 및 $-SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, $-OC_{1-6}$알킬 및  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_{10}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되거나;

또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -X-N(R_{12})-Y-기를 형성하며;

R_{11}은 H, 할로겐, OH, C_{1-6}알킬 또는 -OC_{1-6}알킬이고;

R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

A는 CH 또는 N이며;

B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

X는 -CH_2- 또는 -$(CH_2)_2$- 또는 -$(CH_2)_3$-이며;

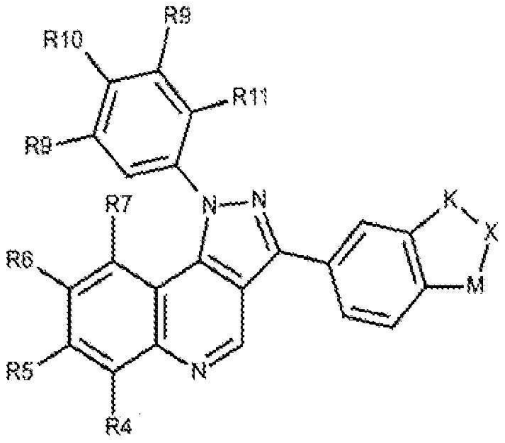
Y는 -CH_2- 또는 -$(CH_2)_2$- 또는 -$(CH_2)_3$-이고;

m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

n은 0 또는 1이다.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-F의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체:



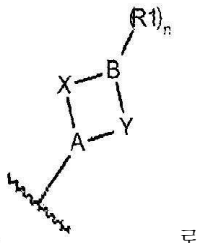
(I-F)

식 중:

K 및 M의 각각은 O, S, SO, SO_2, CO, NH 및 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OR_8, -OCF_3, -$COOR_8$, -$CONH_2$, -$CONHR_8$, -$CON(R_8)_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8 및 -$SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, -OC_{1-6}알킬 및 

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_{10}은 독립적으로 H, 할로겐, -C_{1-6}알킬, -OH 및 -OC_{1-6}알킬로부터 선택되거나;

또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -X-N(R_{12})-Y-기를 형성하며;

R_{11}은 H, 할로겐, -C_{1-6}알킬, -OH 및 -OC_{1-6}알킬로부터 선택되고;

R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

A는 CH 또는 N이며;

B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

X는 -CH_2- 또는 -$(CH_2)_2$- 또는 -$(CH_2)_3$-이며;

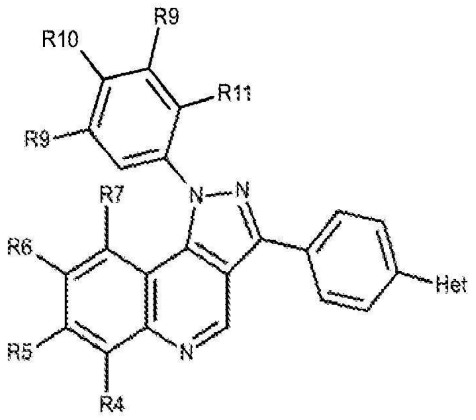
Y는 -CH_2- 또는 -$(CH_2)_2$- 또는 -$(CH_2)_3$-이고;

m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

n은 0 또는 1이다.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-G의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체:



(I-G),

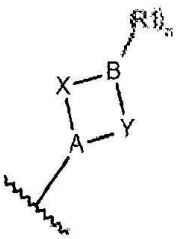
식 중:

Het는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이되;

Het는 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되며;

R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OR_8, -OCF_3, -COOR_8, -$CONH_2$, -CONHR_8, -CON(R_8)$_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8 및 -SO_2N(R_8)$_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, -OC_{1-6}알킬 및 

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

R_1은 C_{1-6}알킬, -NH_2, -NH(C_{1-6}알킬) 및 -N(C_{1-6}알킬)$_2$로부터 선택되고;

R_{10}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되거나;

또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 $-X-N(R_{12})-Y-$기를 형성하며;

R_{11}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되고;

R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

A는 CH 또는 N이며;

B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

X는 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_3-$이며;

Y는 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_3-$이고;

n은 0 또는 1이다.

청구항 9

하기로부터 선택된 화합물:

1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

4-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-4-메틸피페라진;

1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-4-메틸피페라진;

1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-4-메틸피페라진;

1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

1-{3-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

N-[3-(다이메틸아미노)프로필]-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-N-메틸아닐린;

4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피리딘;

4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진;

4-(4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린;

(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민;

4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

4-(3-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}프로필)몰폴린;

3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌;

7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌;

7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌;

4-{2-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]에틸}몰폴린;

1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진;

N-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-N-메틸아닐린;

4-(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민;

(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민;

4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

4-(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민;

[2-(2-메톡시-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민;

4-[2-(2-메톡시-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린;

[2-(2-메톡시-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민;

4-[2-(2-메톡시-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린;

4-[2-(2-메톡시-5-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린;

[2-(2-메톡시-5-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민;

4-[2-(2-메톡시-5-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린;

[2-(2-메톡시-5-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민;

4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

4-(2-{4-[1-(2,4-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

4-(2-{4-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

4-(2-{4-[1-(2,5-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

4-(2-{4-[1-(3-클로로-2-메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-(트라이플루오로메톡시)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

4-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린;

1-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진;

1-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진;

4-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린;

1-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진;

1-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진;

4-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진;

1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

4-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진;

1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

4-(4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린;

1-(4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진;

1-(4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진;

1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-4-메틸피페라진;

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 호변이성질체.

청구항 10

제1항에 있어서,

1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

1-{3-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌;

7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌

로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 호변이성질체.

청구항 11

화합물 화학식 I의 제조에 유용한, 하기의 군으로부터 선택된 화합물:

3-(1,3-벤조다이옥솔-5-카보닐)-6-메톡시-1H-퀴놀린-4-온;

4-클로로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴놀린-3-카브알데하이드;

8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-아이오도-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-아이오도-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-아이오도-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

1-(5-클로로-2-메틸페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

4-[1-(3-클로로-2-메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀;

1-(3-브로모페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

1-(3-브로모페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(3-브로모페닐)-1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-1-페닐-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-8-메톡시-1-페닐-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

4-[1-(3,4-다이메틸페닐)피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

2-메톡시-4-(1-페닐피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀;

2-메톡시-4-(8-메톡시-1-페닐-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀;

4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메틸-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

4-[1-(2,4-다이메틸페닐)-8-메틸-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

4-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메틸-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

4-[1-(2,5-다이메틸페닐)-8-메틸-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-(트라이플루오로메톡시)피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

5-[1-(3,4-다이메틸페닐)피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀;

2-메톡시-5-(1-페닐피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀;

2-메톡시-5-(8-메톡시-1-페닐-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체

또는 호변이성질체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 추가 약제학적 활성제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 용도 또는 제12항 또는 제13항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 15

FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 용도 또는 제12항 또는 제13항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 16

조혈 전구 키나제 1(HPK1)과 연관된 질환, 장애 또는 병태 및 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해와 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물의 용도 또는 제12항 또는 제13항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항 또는 제13항의 약제학적 조성물을 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해 방법.

청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항 또는 제13항의 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해와 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료 방법.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항 또는 제13항의 약제학적 조성물을 암 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해 방법.

청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항 또는 제13항의 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해와 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 암, 과증식성 질환 또는 바이러스 감염으로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 방광암, 뼈암, 뇌암, 유방암, 심장암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 섬유육종, 위암, 위장암, 두부암, 척추암 및 경부암, 카포씨 육종, 신장암, 백혈병, 간암, 림프종, 흑색종, 다발성 골수종, 췌장암, 음경암, 고환 생식 세포 암, 흉선종 암종, 흉선암종, 폐암, 난소암, 전립선암, 변연대 림프종(MZL), 소포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 만성 림프구성 백혈병/소형 림프구성 림프종(CLL/SLL)으로부터 선택되는 암인, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 바이러스 감염이며, 인간 아데노바이러스, 인간 거대세포 바이

러스, 카포시 육종-연관 헤르페스 바이러스, A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 엡스타인-바 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), HPS-연관 한타바이러스, 신 놈브레 바이러스, 로타바이러스, 에코바이러스, 구제역 바이러스, 콕사키바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 에볼라 바이러스, 로스 리버 바이러스, 인유두종 바이러스 및 코로나바이러스로부터 선택된 바이러스에 의해 야기된 감염인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 B형 간염 바이러스(HBV)에 의해 야기된 감염인, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의해 야기된 감염인, 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 암, 과증식성 질환으로부터 선택된, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 백혈병으로부터 선택된 암인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 난치성 급성 골수성 백혈병(AML)으로부터 선택된 암인, 방법.

청구항 29

제14항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 포유류인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 10월 15일자로 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 63/256,260(발명의 명칭: "Substituted 1H-pyrazolo[4,3-c]quinolines, methods of their preparation, and use thereof")의 우선권 및 유익을 주장하며, 이의 개시내용은 본 명세서에 이의 전문이 모든 목적을 위해 참조에 의해 원용된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 신규한 항암제 및 중간체 및 이들의 합성에 관한 것이다. 더 구체적으로는, 본 발명은 FLT3 돌연변이-양성 재발성 또는 난치성 급성 골수성 백혈병(AML)의 저해제 및 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해제를 비롯한 타이로신 키나제 저해제인 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, FLT3 돌연변이의 저해 방법 및 AML의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 신규한 항암제의 합성을 위한 중간체로서의 신규한 치환된 피라졸로[4,3-c]퀴놀린에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신규한 항암제 및 이를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 2001년에 발견된 이마티닙(imatinib)은 표적화된 암 요법의 돌파구였다. 이는 키나제 저해제에 대한 주요 사용 분야인 것으로 입증된 종양학의 주요 약물 부류로서 키나제 저해제에 대한 연구를 자극하였다. FDA에 의해 승인된 현재 71개 소분자 키나제 저해제(SMKI) 및 다른 규제 기관에 의해 승인된 추가 16개의 SMKI가 있다. [*M. M. Attwood* et al. *Trends in kinase drug discovery: targets, indications and inhibitor design. Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021 Aug 5. doi: 10.1038/s41573-021-00252-y.]

[0006] 최근에는, 조혈 전구 키나제 1(HPK1) 및 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 돌연변이 저해제가 큰 관심을 끌었다.

[0007] HPK1은 단백질 키나제 슈퍼패밀리에 속한다. STE Ser/Thr 단백질 키나제 패밀리. STE20 슈퍼패밀리. 골수, 비장 및 흉선을 비롯한 조혈 기관에서 주로 발현된다. 또한 폐, 신장, 유선 및 소장에서 매우 낮은 수준으로 발현된다. 두 가지의 교대로 스플라이싱된 인간 아이소폼이 보고되었다. [https://www.phosphosite.org/proteinAction?id=1180&showAllSites=true. *S. Sawasdikosol* at al. HPK1 as a novel target for cancer immunotherapy. *Immunol. Res*. 2012, 54(1-3), 262-265; doi: 10.1007/s12026-012-8319-1. J. Liu at al. Critical role of kinase activity of hematopoietic progenitor kinase 1 in anti-tumor immune surveillance. *PLoS ONE* 2019, 14(3), e0212670; *https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212670*. Y. Wang et al. Pharmacological inhibition of hematopoietic progenitor kinase 1 positively regulates T-cell function. PLoS ONE 2020, 15(12), e0243145; *https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243145*. *D. You* et al. Enhanced antitumor immunity by a novel small molecule HPK1 inhibitor. *J. Immunother. Cancer*. 2021, 9(1); e001402. doi: 10.1136/jitc-2020-001402. D. You et al. Enhanced antitumor immunity by a novel small molecule HPK1 inhibitor. *J. Immunother. Cancer* 2021, 9, e001402. doi:10.1136/jitc-2020-001402].

[0008] 2021년에, 진행성 고형 악성종양이 있는 대상체에서 펨브롤리주맙을 이용하여 환자에서의 저해제의 제1 임상 시험(1.2상)이 시작되었다. [A First-In-Human, Phase 1/2 Study Of CFI-402411, a Hematopoietic Progenitor Kinase-1 (HPK1) Inhibitor, as a Single Agent and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Malignancies. Study HIC#:2000029001. Start Date 04/13/2021. End Date12/01/2021. Last Updated:07/15/2021. *https://www.yalemedicine.org/clinical-trials/8756*].

[0009] AML은 혈액 세포의 골수선의 암으로, 골수와 혈액에 축적되고 정상 세포 생성을 방해하는 비정상 세포의 급속한 성장을 특징으로 한다. 급성 백혈병인 AML은 빠르게 진행되며, 치료하지 않고 방치할 경우 전형적으로 몇 주 또는 몇 개월 이내에 치명적이다. [https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq#section/all. Updated: March 6, 2020].

[0010] AML은 발병에 기여하는 다중 신호전달 경로를 갖는 매우 이질적인 질환이다. AML의 핵심 동인(key driver)은 FLT3이다. FLT3의 활성화 돌연변이, 주로 FLT3-내부 직렬 중복(FLT3-ITD)은 무진행 생존율 및 전체 생존율 감소와 관련된다. AML이 있는 환자의 예후에서 FLT3-ITD 및 FLT3 경로의 중요성에 대한 확인은 FLT3의 치료 저해제를 개발하려는 노력을 자극하였다. 이러한 저해제는 유망한 항백혈병 활성을 나타냈지만, 이들은 현재까지 단일 제제로서 효능이 제한되어 있으며, 세포독성 화학요법과 병용하여 사용하는 것이 필요할 수 있다. [*R. Swords, C. Freeman, F. Giles*. Targeting the FMS-like tyrosine kinase 3 in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012, 26 (10), 2176-2185; doi: 10.1038/leu.2012.114. Epub 2012 Apr 27.]

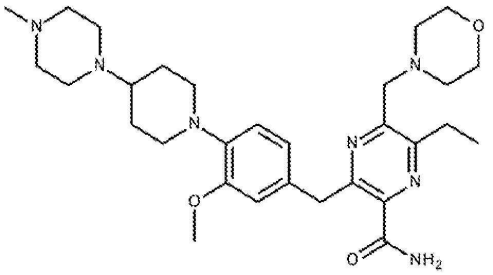
[0011] 2015년에, AML은 약 백만명의 환자에 영향을 미쳤고, 전세계적으로 147,000명의 사망을 초래하였다. 이는 노인에게서 가장 흔하게 발생한다. 남성은 여성보다 더 자주 영향을 받는다. 5년 생존율은 60세 미만에서는 약 35%이고, 60세 이상에서는 10%이다. 집중적인 화학요법을 받기에는 건강이 너무 좋지 않은 노인들의 전형적인 생존 기간은 5 내지 10개월이다. 이는 미국 전체 암 사례의 약 1.1%, 암 사망의 1.9%를 차지한다. https://en.wikipedia.org/wiki/Acute_myeloid_leukemia 참조.

[0012] 최근 몇 년에는, 암세포의 특정 부분을 표적화하는 약물이 개발되었다. 표적화된 약물은 표준 화학요법과 다르게 작용하며, 부작용이 다른 경향이 있다.

[0013] AML이 있는 일부 환자에서, 백혈병 세포는 FLT3 유전자의 돌연변이를 갖는다. 이 유전자는 세포가 세포 성장을 돕는 단백질(FLT3으로도 불림)을 생성하는 데 도움을 준다. FLT3 단백질을 표적화하는 약물은 이러한 백혈병 중 일부를 치료하는 데 도움이 될 수 있다. 이러한 약물의 가장 발전된 예는 길테리티닙(Gilteritinib)인 것으로 보인다. [M. Levis, A. E. Perl. Gilteritinib: potent targeting of FLT3 mutations in AML. *Blood advances* 2020, 4 (6), 1178-1191]. 길테리티닙은 FLT3 키나제 도메인 돌연변이에 대해 광범위한 활성을 갖는 임상적으로 활성인 FLT3 저해제이다[T. C. Tarver et al. *Blood advances* 2020, 4 (3), 514-524; L. Y. Lee et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor. *Blood* 2017, 129 (2), 257-260].

[0014] 2018년 11월에, FDA는 FDA-승인 검사에 의해 FLT3 돌연변이가 검출된 재발성 또는 난치성 급성 골수성 백혈병(AML)이 있는 성인 환자의 치료용으로 길테리티닙을 승인하였다

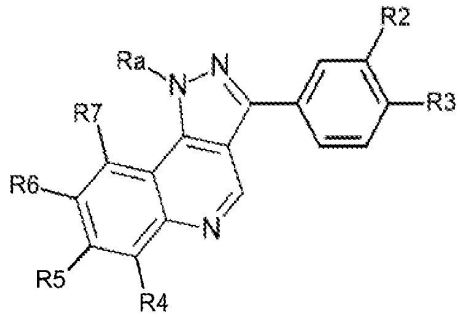
[https://en.wikipedia.org/wiki/Gilteritinib. S. Dhillon. Gilteritinib: First Global Approval. *Drugs* 2019; https://doi.org/10.1007/s40265-019-1062-3]. 길테리티닙(Xospata)은 암세포에서 FLT3 및 기타 단백질을 차단하는 작용을 하여 세포 성장에 도움을 줄 수 있다. 이 약물은 백혈병 세포에 FLT3 유전자 돌연변이가 있고 AML이 이전의 치료에서 호전되지 않았거나 재발된 성인을 치료할 수 있다. 길테리티닙의 구조를 아래에 제시한다.

[0015] 

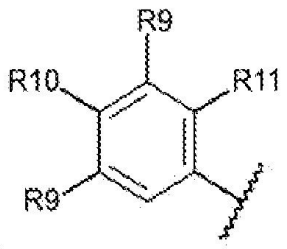
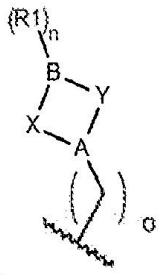
[0016] FLT3 돌연변이가 있는 재발성 또는 난치성 급성 골수성 백혈병(AML)이 있는 성인 환자를 치료하는 치료제에 대한 필요성이 있다. 본 발명은 현재의 FLT3저해 요법과 관련된 이러한 궁극적인 요구를 충족시키는 것으로 의도된다.

발명의 내용

[0017] 본 발명의 제1 양상은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 프로드러그, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다:

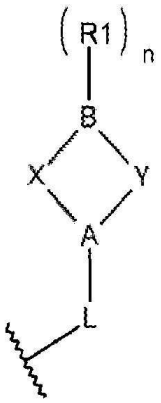
[0018]  (I),

[0019] 식 중:

[0020] R_a는  및  로부터 선택되고;

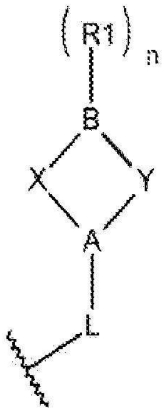
[0021] 각각의 R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0022] R_2는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴(CH_2)$_m$O-, 헤테로아릴, -W-X-R_1, 또는 기로부터 선택되되, R_2는 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되며;

[0023] R_3은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OC_{1-6}알킬, (C_{1-4}알킬)$_2$N(CH_2)$_m$N(C_{1-4}알킬)-, (C_{1-4}알킬)$_2$N(CH_2)$_m$O-, 헤테로사이클릴, 헤

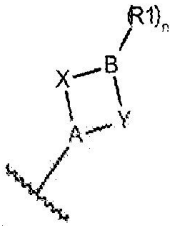


테로사이클릴(CH_2)$_m$O-, 헤테로아릴, -W-X-R_1, 또는 기로부터 선택되되, R_3은 1 내지 6개의 R_8 기로 선택적으로 치환되거나;

[0024] 또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하고;

[0025] R_4, R_5, R_6 또는 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OH, -OR_8, -OCF_3, -COOR_8, -$CONH_2$, -$CONHR_8$, -CON(R_8)$_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8 및 -SO_2N(R_8)$_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0026] R_8은 C_{1-6}알킬, C_{2-6}알켄일, C_{2-6}알킨일 및 C_{3-8}사이클로알킬로부터 선택되고;



[0027] 각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, -OC_{1-6}알킬 및 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0028] R_{10}은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH 및 -OC_{1-6}알킬로부터 선택되거나;

[0029] 또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -X-N(R_{12})-Y-기를 형성하며;

[0030] R_{11}은 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH 및 -OC_{1-6}알킬로부터 선택되고;

[0031] R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

[0032] X는 독립적으로, 각 경우에 -CH_2-, -(CH_2)$_2$- 및 -(CH_2)$_3$-으로부터 선택되고;

[0033] Y는 독립적으로, 각 경우에 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0034] A는 독립적으로, 각 경우에 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0035] B는 독립적으로, 각 경우에 CH, CH_2, N, NH 및 O로부터 선택되며;

[0036] L은 독립적으로, 각 경우에 단일 결합, $-(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ 및 $-NH(CH_2)_m-$으로부터 독립적으로 선택되고;

[0037] W는 O, S, NH 또는 $N(C_{1-6}$알킬)이며;

[0038] K 및 M은 O, S, SO, SO_2, CO, NH 및 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

[0039] m은 독립적으로, 각 경우에, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

[0040] n은 독립적으로, 각 경우에 0 및 1로부터 선택되고;

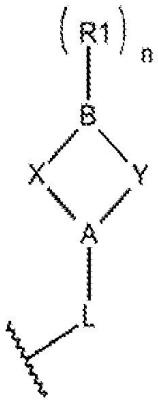
[0041] o는 독립적으로, 각 경우에, 1, 2 및 3으로부터 선택되되;

[0042] 아릴은 단일 결합을 통해 서로 축합 또는 연결된 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 환식, 방향족 탄화수소기이고;

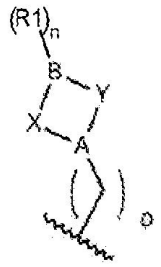
[0043] 헤테로아릴은, N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 C인, 5 내지 24개 고리 원자의 1가 단환식 또는 다환식 방향족 라디칼이며;

[0044] 헤테로사이클릴은 O, N, S, P, Se 또는 B로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 3 내지 10원 단환식, 7 내지 12원 이환식(축합, 브리지 또는 스피로 고리) 또는 11 내지 14원 삼환식 고리계(축합, 브리지 또는 스피로 고리)이고;

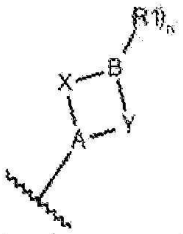
[0045] 단, 상기 화합물은 하기로부터 선택된 기 중 적어도 하나를 포함하고: R_2 또는 R_3은 $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 또는



이거나; 또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하거나; 또는 R_a는

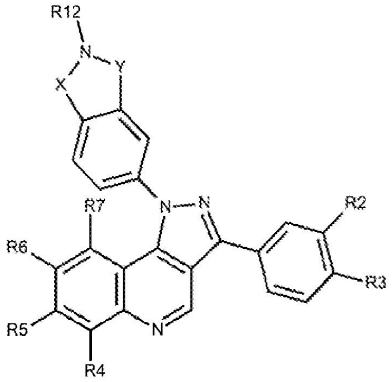


이거나; 또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -X-



$N(R_{12})$-Y-기를 형성하거나; 또는 R_9 중 임의의 하나는 이다.

[0046] 더 구체적인 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 I(A, B, C, D 및 D', E 및 E', F 및 G)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 프로드러그, 거울상이성질체, 입체이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다:



(I-A)

[0047] ,

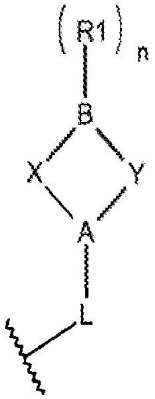
[0048] 식 중:

[0049] X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되고;

[0050] Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

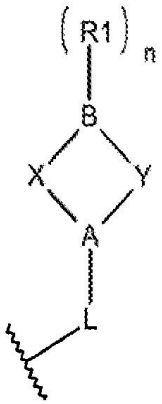
[0051] 각각의 R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0052] R_2는 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로부터 선택되며;

[0053] R_3은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO$-, 헤테로아릴, -W-X-R_1 및 로부터 선택되고;

[0054] R_2 및 R_3의 각각은 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되거나;

[0055] 또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하고;

[0056] R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OR_8, -OCF_3, -$COOR_8$, -$CONH_2$, -$CONHR_8$, -$CON(R_8)_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8 및 -$SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0057] R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0058] R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

[0059] K 및 M은 O, S, SO, SO_2, CO, NH 및 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

[0060] A는 CH 또는 N이며;

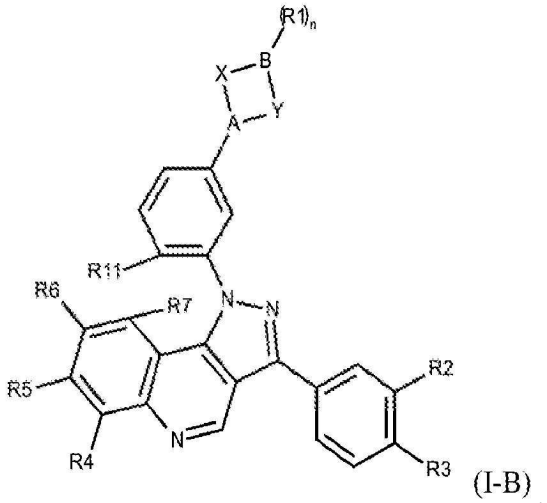
[0061] B는 CH, CH_2, N, NH 및 O로부터 선택되고;

[0062] L은 단일 결합 또는 -OCH_2CH_2-이며;

[0063] W는 O, S, NH 및 N(C_{1-6}알킬)로부터 선택되고;

[0064] m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

[0065] n은 0 또는 1이고;



(I-B),

[0066]

[0067] 식 중:

[0068] A는 CH 또는 N이며;

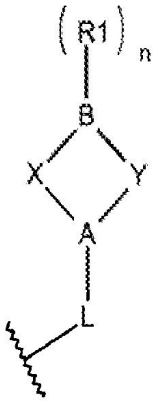
[0069] B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

[0070] X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0071] Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

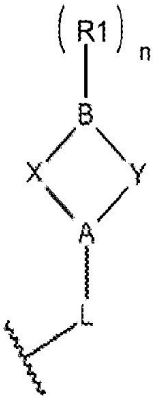
[0072] 각각의 R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0073] R_2는 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로부터 선택되며;

[0074] R_3은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로부터 선택되고;

[0075] R_2 및 R_3의 각각은 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되거나;

[0076] 또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하고;

[0077] R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$ 및 $-SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0078] R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0079] R_{11}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되며;

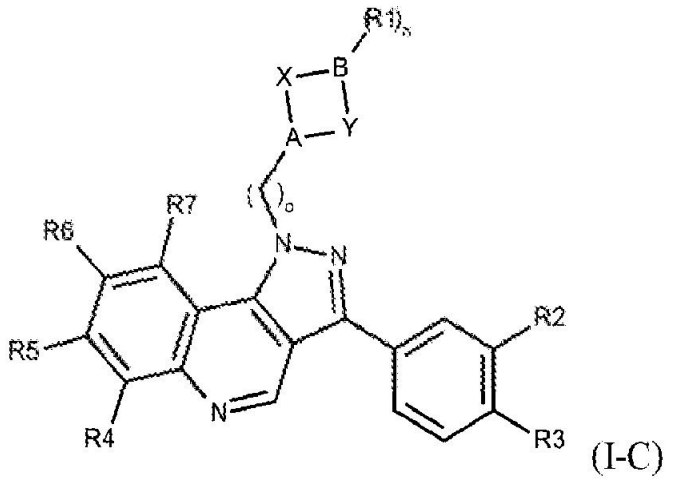
[0080] K 및 M의 각각은 O, S, SO, SO_2, CO, NH 및 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

[0081] W는 O, S, NH 및 $N(C_{1-6}$알킬)로부터 선택되고;

[0082] L은 단일 결합 또는 $-OCH_2CH_2-$이며;

[0083] m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

[0084] n은 0 및 1로부터 선택되고;

[0085] 
(I-C),

[0086] 식 중:

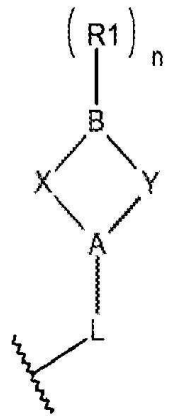
[0087] A는 CH 또는 N이며;

[0088] B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

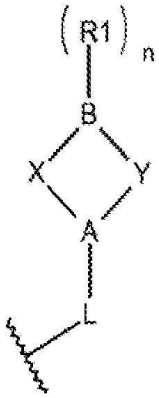
[0089] X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0090] Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0091] 각각의 R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 및 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0092] R_2는 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및  로부터 선택되며;

[0093] R_3은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤



테로사이클릴$(CH_2)_mO$-, 헤테로아릴, -W-X-R_1 및 로부터 선택되고;

[0094] R_2 및 R_3의 각각은 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되거나;

[0095] 또는 R_2와 R_3은 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -K-X-M-기를 형성하고;

[0096] R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OR_8, -OCF_3, -$COOR_8$, -$CONH_2$, -$CONHR_8$, -$CON(R_8)_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8 및 -$SO_2N(R_8)_2$기로부터 독립적으로 선택되며;

[0097] R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0098] K 및 M의 각각은 O, S, SO, SO_2, CO, NH 및 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

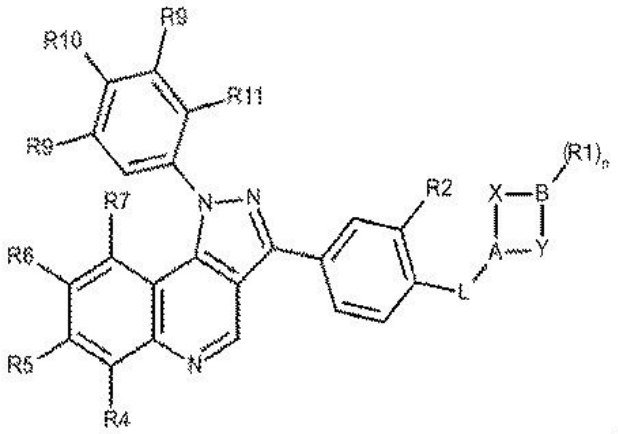
[0099] W는 O, S, NH 및 N(C_{1-6}알킬)로부터 선택되고;

[0100] L은 단일 결합 또는 -OCH_2CH_2-이며;

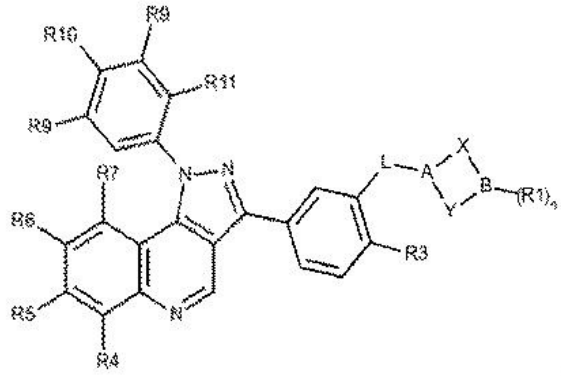
[0101] m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

[0102] n은 0 및 1로부터 선택되고;

[0103] o는 1, 2 및 3으로부터 선택되며;



(I-D),



(I-D')

[0104] ,

[0105] 식 중:

[0106] A는 CH 또는 N이며;

[0107] B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

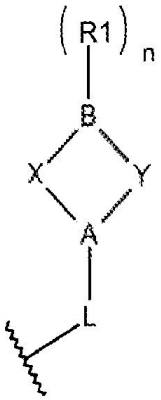
[0108] L은 단일 결합 또는 $-OCH_2CH_2-$이며;

[0109] X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0110] Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0111] 각각의 R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 독립적으로 선택되고;

[0112] R_2 및 R_3의 각각은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로

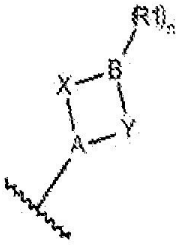


사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0113] R_2 및 R_3의 각각은 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되며;

[0114] R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$ 및 $-SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0115] R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0116] 각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, $-OC_{1-6}$알킬 및  로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0117] R_{10}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되거나;

[0118] 또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 $-X-N(R_{12})-Y-$기를 형성하며;

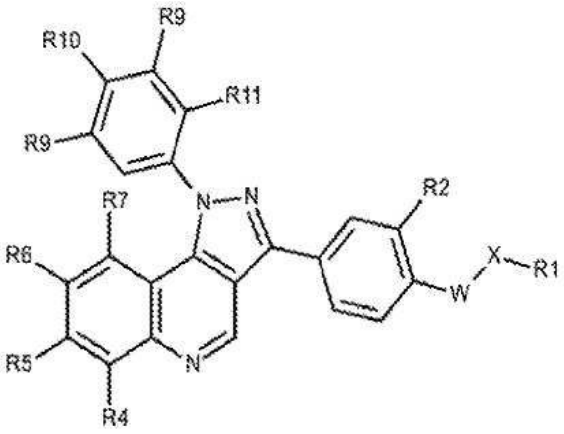
[0119] R_{11}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되고;

[0120] R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

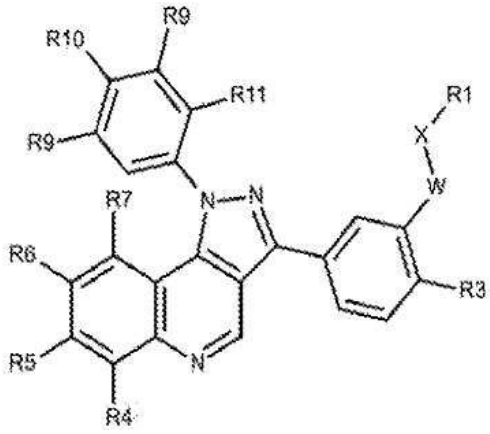
[0121] W는 O, S, NH 및 $N(C_{1-6}$알킬)로부터 선택되고;

[0122] m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

[0123] n은 0 또는 1이고;



(I-E),



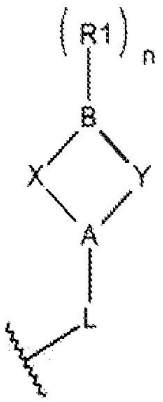
(I-E')

[0124] .

[0125] 식 중:

[0126] R_1은 C_{1-6}알킬, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$알킬) 또는 $-N(C_{1-6}$알킬$)_2$로부터 선택되고;

[0127] R_2 및 R_3의 각각은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로



사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴, $-W-X-R_1$ 및 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0128] R_2 및 R_3의 각각은 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되며;

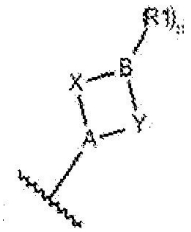
[0129] X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0130] Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0131] W는 O, S, NH 및 N(C_{1-6}알킬)로부터 선택되고;

[0132] R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, -OH, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$ 및 $-SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0133] R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0134] 각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, $-OC_{1-6}$알킬 및 

로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0135] R_{10}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되거나;

[0136] 또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 $-X-N(R_{12})-Y-$기를 형성하며;

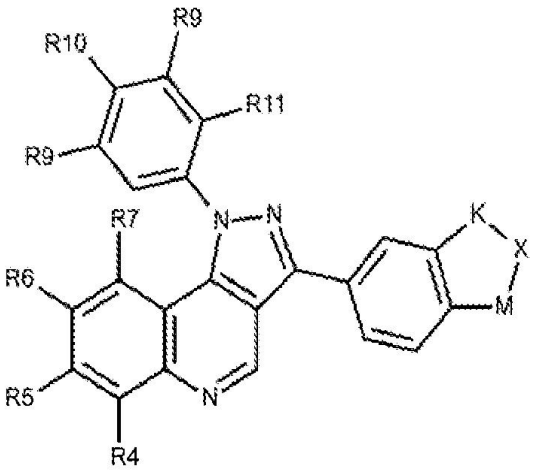
[0137] R_{11}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되고;

[0138] R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

[0139] L은 단일 결합 또는 $-OCH_2CH_2-$이며;

[0140] m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

[0141] n은 0 또는 1이고;

[0142] 

(I-F),

[0143] 식 중:

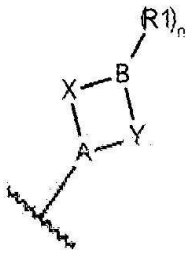
[0144] K 및 M의 각각은 O, S, SO, SO_2, CO, NH 또는 NR_8로부터 독립적으로 선택되고;

[0145] X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0146] Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 및 $-(CH_2)_3-$으로부터 선택되며;

[0147] R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, $-C_{1-4}$알킬, $-OR_8$, $-OCF_3$, $-COOR_8$, $-CONH_2$, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-SO_2OH$, $-SO_2NHR_8$ 및 $-SO_2N(R_8)_2$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0148] R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;



[0149] 각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, -OC_{1-6}알킬 및 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0150] R_{10}은 H, 할로겐, -C_{1-6}알킬, -OH 및 -OC_{1-6}알킬로부터 선택되거나;

[0151] 또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 -X-N(R_{12})-Y-기를 형성하며;

[0152] R_{11}은 H, 할로겐, -C_{1-6}알킬, -OH 및 -OC_{1-6}알킬로부터 선택되고;

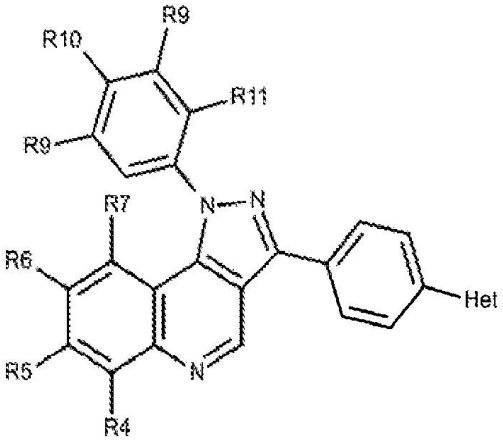
[0153] R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

[0154] A는 CH 또는 N이며;

[0155] B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

[0156] m은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된 정수이며;

[0157] n은 0 또는 1이고;



(I-G),

[0158]

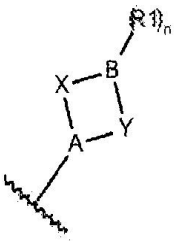
[0159] 식 중:

[0160] Het는 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이되;

[0161] Het는 1 내지 6개의 R_8기로 선택적으로 치환되며;

[0162] R_4, R_5, R_6 및 R_7의 각각은 H, 할로겐, -CN, -C_{1-4}알킬, -OR_8, -OCF_3, -$COOR_8$, -$CONH_2$, -$CONHR_8$, -$CON(R_8)_2$, -SO_2OH, -SO_2NHR_8 및 -$SO_2N(R_8)_2$로부터 독립적으로 선택되며;

[0163] R_8은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일 및 C_{3-8} 사이클로알킬로부터 선택되고;



[0164] 각각의 R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, -OH, $-OC_{1-6}$알킬 및 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0165] R_{10}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 또는 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되거나;

[0166] 또는 R_9와 R_{10} 중 어느 하나는 이들이 결합된 원자 및 임의의 개재 원자와 함께 $-X-N(R_{12})-Y-$기를 형성하며;

[0167] R_{11}은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, -OH 및 $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택되고;

[0168] R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이며;

[0169] A는 CH 또는 N이며;

[0170] B는 CH, CH_2, N, NH 또는 O이고;

[0171] X는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_3-$이며;

[0172] Y는 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ 또는 $-(CH_2)_3-$이고;

[0173] n은 0 또는 1이다.

[0174] 본 발명의 다른 양상은 화학식 I(A-G)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체 또는 호변이성질체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 더 포함할 수 있다.

[0175] 본 발명의 다른 양상은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 조절과 관련된 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 HPK1의 조절과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 I(A-G)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0176] 본 발명의 다른 양상은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)을 저해하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 I(A-G)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0177] 본 발명의 다른 양상은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)을 저해하기 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한, 화학식 I(A-G)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0178] 본 발명의 다른 양상은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해와 관련된 질환의 치료에서의 화학식 I(A-G)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0179] 본 발명의 다른 양상은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 조절과 관련된 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 FLT3의 조절과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 I(A-G)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0180] 본 발명의 다른 양상은 타이로신 키나제 3(FLT3)을 저해하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0181] 본 발명의 다른 양상은 타이로신 키나제 3(FLT3)을 저해하기 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한, 화학식 (I)

의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0182] 본 발명의 다른 양상은 타이로신 키나제 3(FLT3)의 저해와 관련된 질환의 치료에서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0183] 본 발명의 다른 양상은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자를 저해하기 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0184] 본 발명의 다른 양상은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해와 관련된 질환의 치료에서의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0185] 본 발명의 다른 양상은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한, 화학식 I(A-G)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0186] 본 발명의 다른 양상은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 I(A-G)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물을 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0187] 본 발명의 다른 양상은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애의 치료에서의 화학식 I(A-G)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0188] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물을 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 조절과 관련된 장애 중 적어도 하나를 앓고 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0189] 본 발명은 질환 및 장애의 치료에서 치료제인 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해제를 제공한다.

[0190] 본 발명은 알려진 조혈 전구 키나제 1(HPK1) 저해제에 비해 개선된 효능 및 안전성 프로파일을 갖는 화합물 및 조성물을 더 제공한다. 본 개시내용은 또한 다양한 유형의 질환 치료에서 단백질 타이로신 포스파타제 효소에 의한 신규한 작용 메커니즘을 갖는 제제를 제공한다.

[0191] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물을 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 조절과 관련된 장애 중 적어도 하나를 앓고 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0192] 본 발명은 질환 및 장애 치료에서의 치료제인 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해제를 제공한다.

[0193] 본 발명은 알려진 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자 저해제에 비해 개선된 효능 및 안전성 프로파일을 갖는 화합물 및 조성물을 더 제공한다. 본 개시내용은 또한 다양한 유형의 질환 치료에서 FLT3에 의한 신규한 작용 메커니즘을 갖는 제제를 제공한다.

[0194] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 약제학적 조성물을 상기 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암, 급성 골수성 백혈병(AML), 세포유전학적 정상 급성 골수성 백혈병(CN-AML)으로부터 선택된 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

[0195] 본 발명의 다른 양상은 화학식 (I)의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0196] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 화합물의 제조 방법에 의해 얻을 수 있는 또는 얻어진 화합물을 제공한다.

[0197] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물의 제조 방법에서 사용하기에 적합한, 본 명세서에 기재된 바와 같은 중간체를 제공한다.

[0198] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0199] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 단계를 포함하는 본 개시내용의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

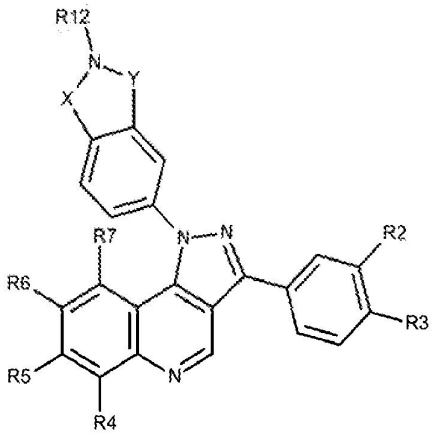
[0200] 본 발명의 다른 양상은 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위해 사용되는 중간체에 관한 것이다.

[0201] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한 달리 분명하게 표시되지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서에 기재된 것과 유사 또는 동일한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 아래에 기재된다. 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 참조에 의해 원용된다. 본 명세서에 인용된 참고문헌이 특허청구된 발명에 대한 선행 기술인 것으로 용인되는 것은 아니다. 상충되는 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서로 조절할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적이며, 제한적인 것으로 의도되지는 않는다. 본 명세서에 개시된 화합물의 화학 구조와 명칭 간의 상충이 있는 경우에, 화학 구조로 조절할 것이다.

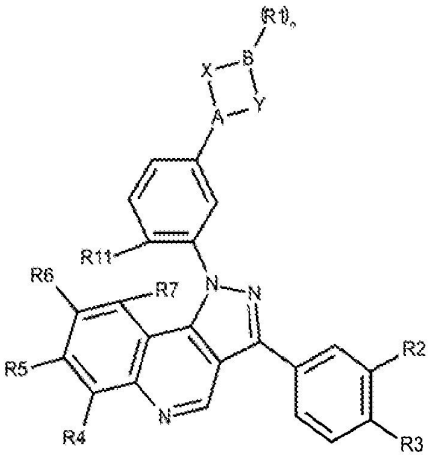
[0202] 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위로부터 분명하게 될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0203] 본 개시내용은 조혈 전구 키나제 1(HPK1) 및 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 활성을 저해할 수 있는 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체, 또는 호변이성질체를 FLT3이 어떤 역할을 하는 질환 또는 장애의 치료, 예방 또는 개선을 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 이러한 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 개선시키는 방법을 특징으로 한다. 본 발명의 방법은 암, 급성 골수성 백혈병(AML), 세포유전학적 정상 급성 골수성 백혈병(CN-AML)을 포함하는 다양한 질환, 장애 및 병태의 치료에서 사용될 수 있다. 본 발명의 제1 양상에서, 하기 화학식 I(A-G)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 거울상이성질체, 입체이성질체, 및 호변이성질체가 기재된다:

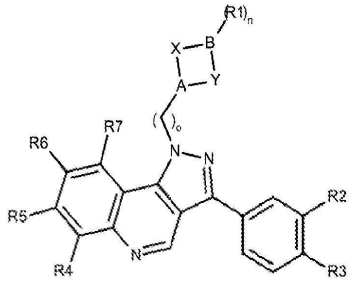


(I-A),

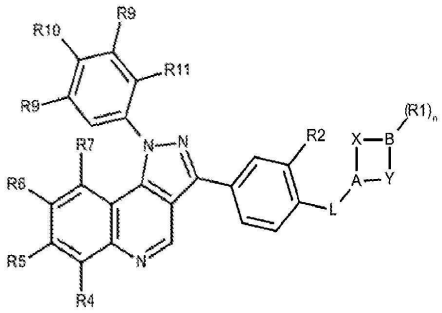


(I-B),

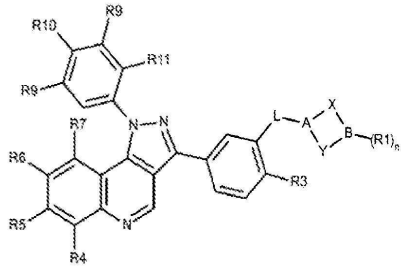
[0204]



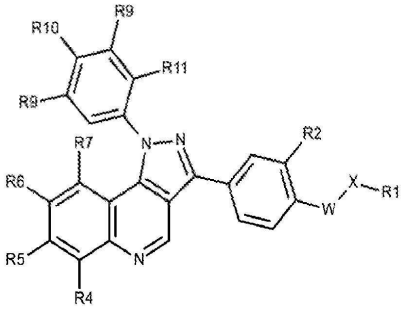
(I-C),



(I-D),

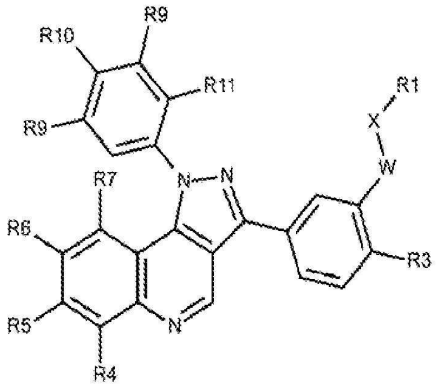


(I-D')

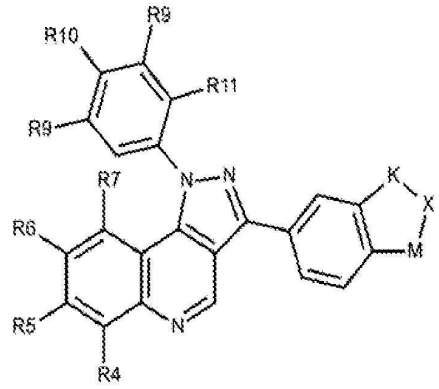


(I-E),

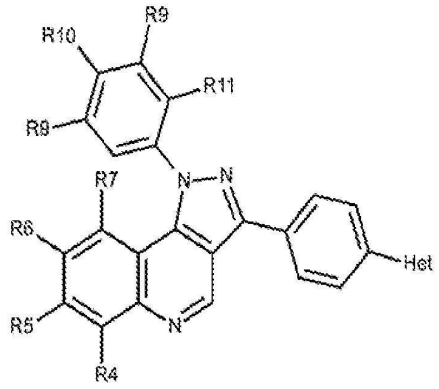
[0205]



(I-E')



(I-F)



(I-G)

[0206]

[0207] 식 중, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, A, B, X, Y, m, n, o, L, W, K, L, Het는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0208] 본 발명의 상세한 설명은 아래에 수반하는 설명에 제시된다. 본 명세서에 기재된 것과 유사 또는 동일한 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 설명 및 청구범위로부터 분명하게 될 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 또한 달리 분명하게 표시되지 않는 한 복수를 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0209] **정의**

[0210] 본 개시내용에서 하나 이상(즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭하는 데 단수가 사용된다. 예로서, "구성요소"는 하나 이상의 구성요소를 의미한다.

[0211] 용어 "및/또는"은 달리 표시되지 않는 한 본 개시내용에서 "및" 또는 "또는"을 의미하기 위해 사용된다.

[0212] 용어 "선택적으로 치환된"은 주어진 화학적 모이어티(예를 들어, 알킬기)가 결합된 다른 치환체(예를 들어, 헤테로원자)일 수 있다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 선택적으로 치환되는 알킬기는 완전히 포화된 알킬 사슬(즉, 순수한 탄화수소)일 수 있다. 대안적으로 동일한 선택적으로 치환되는 알킬기는 수소와 상이한 치환체를 가질 수 있다. 예를 들어, 이는 사슬을 따라서 임의의 지점에서 할로겐 원자, 하이드록실기 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 치환체에 결합될 수 있다. 따라서, 용어 "선택적으로 치환되는"은 주어진 화학 모이어티가 다른 작용기를 포함할 가능성이 있지만 반드시 임의의 추가 작용기를 갖는 것은 아니라는 것을 의미한다. 기재된 기의 선택적 치환에서 사용되는 적합한 치환체는 할로겐, 옥소, -OH, -CN, -COOH, $-CH_2CN$, -O-(C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_1-C_6) 할로알콕시, -O-(C_2-C_6) 알켄일, -O-(C_2-C_6) 알킨일, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-C(O)(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-OC(O)O(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-NH_2$, $-NH((C_1$-$C_6)$ 알킬), $-N((C_1$-$C_6)$ 알킬)$_2$, $-NHC(O)(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-C(O)NH(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-S(O)_2(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-S(O)NH(C_1$-$C_6)$ 알킬 및 $S(O)N((C_1$-$C_6)$ 알킬)$_2$를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 치환체는 그 자체가 선택적으로 치환될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이 "선택적으로 치환되는"은 또한 치환되거나 비치환된 것을 의미하며 이의 의미는 아래에 기재된다.

[0213] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 명시된 기 또는 모이어티가 하나 이상의 적합한 치환체를 보유하되, 치환체는 하나 이상의 위치에서 명시된 기 또는 모이어티에 연결될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 사이클로알킬로 치환된 아릴은 사이클로알킬이 결합에 의해 또는 아릴과 축합하고 2개 이상의 공통 원자를 공유함으로써 아릴의 1개의 원자에 연결된다는 것을 나타낼 수 있다.

[0214] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "비치환된"은 명시된 기가 치환체를 보유하지 않는다는 것을 의미한다.

[0215] 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 용어 "아릴"은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸과 같은 단환식 또는 이환식기를 포함하여 1 내지 3개의 방향족 고리를 갖는 환식, 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 2개의 방향족 고리(이환식 등)를 포함하는 경우, 아릴기의 방향족 고리는 단일 지점에 결합되거나(예를 들어, 바이페닐), 축합될 수 있다(예를 들어, 나프틸). 아릴기는 임의의 부착지점에서 1개 이상의 치환체, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 예시적인 치환체는 -H, -할로겐, -O-(C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬, -O-(C_2-C_6) 알켄일, -O-(C_2-C_6) 알킨일, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-C(O)(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-OC(O)O(C_1$-$C_6)$ 알킬, $-NH_2$, $NH((C_1$-$C_6)$ 알킬), $N((C_1$-$C_6)$ 알킬)$_2$, $-S(O)_2$-(C_1-C_6) 알킬, $-S(O)NH(C_1$-$C_6)$ 알킬 및 $-S(O)N((C_1$-$C_6)$ 알킬)$_2$를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 치환체는 그 자체가 선택적으로 치환될 수 있다. 더 나아가, 2개의 축합 고리를 포함할 때, 본 명세서에 정의된 아릴기는 완전 불포화 방향족 고리와 축합된 포화 또는 부분 불포화 고리를 가질 수 있다. 이러한 아릴기의 예시적인 고리계는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라센일, 페날렌일, 페난트렌일, 인단일, 인덴일, 테트라하이드로나프탈렌일, 테트라하이드로벤조아늘렌일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0216] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, "헤테로아릴"은 N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자는 C인, 5 내지 24개 고리 원자의 1가 단환식 또는 다환식 방향족 라디칼을 의미한다. 본 명세서에 정의된 바와 같은 헤테로아릴은 또한 이환식 헤테로방향족기를 의미하되, 헤테로원자는 N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된다. 본 명세서에 정의된 바와 같은 헤테로아릴은 또한 N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 삼환식 헤테로방향족기를 의미한다. 방향족 라디칼은 독립적으로 본 명세서에 기재된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 예에는 퓨릴, 티엔일, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 피리미딘일, 이미다졸릴, 아이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피라진일, 인돌릴, 티오펜-2-일, 퀴놀린일, 벤조피란일, 아이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아다이아졸, 인다졸, 벤즈이미다졸릴, 티에노[3,2-b]티오펜, 트라이아졸릴, 트라이아진일, 이미다조[1,2-b]피라졸릴, 퓨로[2,3-c]피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 인다졸릴, 피롤로[2,3-c]피리딘일, 피롤로[3,2-c]피리딘일, 피라졸로[3,4-c]피리딘일, 티에노[3,2-c]피리딘일, 티에노[2,3-c]피리딘일, 티에노[2,3-b]피리딘일, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 인돌린일, 인돌리논일, 다이하이드로벤조티오페닐, 다이하이드로벤조퓨란일, 벤조퓨란, 크로만일, 티오크로만일, 테트라하이드로퀴놀린일, 다이하이드로벤조티아진, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 1,6-나프티리딘일, 벤조[데]이소퀴놀린일, 피리도[4,3-b][1,6]나프티리딘일, 티에노[2,3-b]피라진일, 퀴나졸린일, 테트라졸로[1,5-a]피리딘일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-a]피리딘일, 아이소인돌릴, 피롤로[2,3-b]피리딘일, 피롤로[3,4-b]피리딘일, 피롤로[3,2-b]피리딘일, 이미다조[5,4-b]피리딘일, 피롤로[1,2-a]피리미딘일, 테트라하이드로 피롤로[1,2-a]피리미딘일, 3,4-다이하이드

로-2H-1λ^2-피롤로[2,1-b]피리미딘, 다이벤조[b,d] 티오펜, 피리딘-2-온, 퓨로[3,2-c]피리딘일, 퓨로[2,3-c]피리딘일, 1H-피리도[3,4-b][1,4] 티아진일, 벤족사졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 퓨로[2,3-b]피리딘일, 벤조티오페닐, 1,5-나프티리딘일, 퓨로[3,2-b]피리딘, [1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘일, 벤조[1,2,3]트라이아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리미딘일, [1,2,4]트라이아졸로[4,3-b]피리다진일, 벤조[c][1,2,5]티아다이아졸릴, 벤조[c][1,2,5]옥사다이아졸, 1,3-다이하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 3,4-다이하이드로-2H-피라졸로[1,5-b][1,2]옥사진일, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘일, 티아졸로[5,4-d]티아졸릴, 이미다조[2,1-b][1,3,4]티아다이아졸릴, 티에노[2,3-b]피롤릴, 3H-인돌릴 및 이들의 유도체가 포함되지만, 이들로 제한되지 않는다. 더 나아가, 둘 이상의 축합 고리를 포함할 때, 본 명세서에 정의된 헤테로아릴기는 완전 불포화 방향족 고리, 예를 들어, N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로방향족 고리, 또는 1 내지 3개의 질소를 포함하는 6-원 헤테로방향족 고리와 축합된 하나 이상의 포화 또는 부분 불포화 고리를 가질 수 있되, 포화 또는 부분 불포화 고리는 N, O, S, P, Se 또는 B로부터 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 포함하고, 하나 이상의 옥소로 선택적으로 치환된다. 둘 초과의 축합 고리를 포함하는 헤테로아릴 고리계에서, 포화 또는 부분 불포화 고리는 추가로 본 명세서에 기재된 포화 또는 부분 불포화 고리와 축합될 수 있다. 이러한 헤테로아릴기의 예시적인 고리계는, 예를 들어, 인돌린일, 인돌리논일, 다이하이드로벤조티오페닐, 다이하이드로벤조퓨란, 크로만일, 티오크로만일, 테트라하이드로퀴놀린일, 다이하이드로벤조티아진, 3,4-다이하이드로-1H-이소퀴놀린일, 2,3-다이하이드로벤조퓨란일, 벤조퓨라노닐, 인돌린일, 옥신돌릴, 인돌릴, 1,6-다이하이드로-7H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온일, 7,8-다이하이드로-6H-피리도[3,2-b]피롤리진일, 8H-피리도[3,2-b]피롤리진일, 1,5,6,7-테트라하이드로사이클로펜타[b]피라졸로[4,3-e]피리딘일, 7,8-다이하이드로-6H-피리도[3,2-b]피롤리진, 피라졸로[1,5-a]피리미딘-7(4H)-온일, 3,4-다이하이드로피라지노[1,2-a]인돌-1(2H)-온일 또는 벤조[*c*][1,2]옥사보롤-1(*3H*)-올일을 포함한다.

[0217] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0218] "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 지칭한다. (C_1-C_6) 알킬기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 뷰틸, 펜틸, 헥실, 아이소프로필, 아이소뷰틸, *sec*-뷰틸, *tert*-뷰틸, 아이소펜틸, 네오펜틸 및 아이소헥실을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0219] "알콕시"는 사슬에 말단의 "O"를 포함하는 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소, 즉, -O(알킬)을 지칭한다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 뷰톡시, *t*-뷰톡시 또는 펜톡시기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0220] "알켄일"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소를 지칭한다. "알켄일"기는 사슬에 적어도 1개의 이중결합을 포함한다. 알켄일기의 이중결합은 비접합이거나 다른 불포화기에 접합될 수 있다. 알켄일기의 예는 에텐일, 프로펜일, *n*-뷰텐일, *아이소*-뷰텐일, 펜텐일 또는 헥센일을 포함한다. 알켄일기는 비치환 또는 치환될 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같은 알켄일은 직선형 또는 분지형일 수 있다.

[0221] "알킨일"은 2 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소를 지칭한다. "알킨일"기는 사슬에 적어도 1개의 삼중결합을 포함한다. 알켄일기의 예는 에틴일, 프로파길, *n*-뷰틴일, *아이소*-뷰틴일, 펜틴일 또는 헥신일을 포함한다. 알킨일기는 비치환 또는 치환될 수 있다.

[0222] 용어 "알킬렌" 또는 "알킬렌일"은 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 임의의 위에 언급된 1가 알킬기는 알킬로부터 두 번째 수소 원자 추출하여 알킬렌이 될 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 알킬렌은 또한 C_1-C_6 알킬렌일 수 있다. 알킬렌은 추가로 C_1-C_4 알킬렌일 수 있다. 전형적인 알킬렌기는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0223] "사이클로알킬"은 3 내지 30개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 단환식 또는 다환식(예를 들어, 축합, 브리지 또는 스피로 고리) 시스템(예를 들어, C_3-C_{12}, C_3-C_{10} 또는 C_3-C_8)을 의미한다. 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵탄일, 사이클로옥탄일, 노르보란일, 노르보렌일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥텐일, 데카하이드로나프탈렌일, 옥타하이드로-1H-인덴일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헥사-1,4-다이엔일, 사이클로헥사-1,3-다이엔일, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌일, 옥타하이드로펜탈렌일, 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인덴일, 1,2,3,3a-테트라하이드로펜탈렌일, 바이사이클로[3.1.0]헥산일, 바이사이클로[2.1.0]펜탄일, 스피로[3.3]헵탄일, 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-엔일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 6-메틸바이사이클로

[3.1.1]헵탄일, 2,6,6-트라이메틸바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 아다만틸 및 이들의 유도체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다환식 사이클로알킬의 경우에, 사이클로알킬에서 고리 중 하나만 비방향족일 필요가 있다.

[0224] "헤테로사이클릴", "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 헤테로원자(예컨대, O, N, S, P, Se 또는 B), 예를 들어, 1 또는 1 내지 2 또는 1 내지 3 또는 1 내지 4 또는 1 내지 5 또는 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화된 3 내지 10원 단환식, 7-12원 이환식(축합, 브리지 또는 스피로 고리) 또는 11 내지 14원 삼환식 고리계(축합, 브리지 또는 스피로 고리)를 지칭한다. 헤테로사이클로알킬기의 예는 피페리딘일, 피페라진일, 피롤리딘일, 다이옥산일, 테트라하이드로퓨란일, 아이소인돌린일, 인돌린일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 트라이아졸리딘일, 옥시란일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 피란일, 몰폴린일, 테트라하이드로티오피란일, 1,4-다이아제판일, 1,4-옥사제판일, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄일, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄일, 1,4-다이옥사-8-아자스피로[4.5]데칸일, 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸일, 1-옥사스피로[4.5]데칸일, 1-아자스피로[4.5]데칸일, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-아이소벤조퓨란]-일, 7'H-스피로[사이클로헥산-1,5'-퓨로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-퓨로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드로피리도[4,3-d]피리미딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘일, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘일, 2-아자스피로[3.3]헵탄일, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵탄일, 2-아자스피로[3.5]노난일, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노난일, 2-아자스피로[4.5]데칸일, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데칸일, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄일, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0225] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 할로알킬기의 예는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 트라이클로로메틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0226] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "할로알콕시"는 1개 이상의 할로겐으로 치환된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알콕시기를 지칭한다. 할로알콕시기의 예는 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 펜타플루오로에톡시, 트라이클로로메톡시 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0227] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "사이아노"는 삼중 결합에 의해 질소에 연결된 탄소 원자, 즉, C≡N을 갖는 치환체를 의미한다.

[0228] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아민"은 1차(RNH_2, R≠H), 2차($(R)_2NH$, 둘 다(R≠H) 및 3차(R_3N, 각각의 R≠H) 아민을 지칭한다. 치환된 아민은 수소 원자 중 적어도 하나가 치환체로 대체된 아민을 의미하는 것으로 의도된다.

[0229] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "아미노"는 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 치환체를 의미한다. 구체적으로는, $-NH_2$, -NH(알킬) 또는 알킬아미노, $-N(알킬)_2$ 또는 다이알킬아미노, 아마이드-, 카브아마이드-, 유레아 및 설프아마이드 치환체는 용어 "아미노"에 포함된다.

[0230] 용어 "용매화물"은 용질 및 용매에 의해 형성되는 가변적 화학량론의 복합체를 지칭한다. 본 발명의 목적을 위한 이러한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예는 물, MeOH, EtOH 및 AcOH를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 물이 용매 분자인 용매화물은 전형적으로 수화물로 지칭된다. 수화물은 화학량론적 양의 물을 함유하는 조성물뿐만 아니라 가변적 양의 물을 함유하는 조성물을 포함한다.

[0231] 용어 "이성질체"는 동일한 조성 및 분자량을 갖지만 물리적 및/또는 화학적 특성이 다른 화합물을 지칭한다. 구조적 차이는 구성(기하 이성질체) 또는 편광면을 회전시키는 능력(입체이성질체)에 있을 수 있다. 입체이성질체에 관해, 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있고, 라세미체, 라세미 혼합물로서 그리고 개개 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 생길 수 있다.

[0232] 본 발명은 또한 동위원소 표지된 화학식 I의 화합물(예를 들어, ^{2}H 및 ^{14}C로 표지된 것)을 상정한다. 중수소화(즉, ^{2}H 또는 D) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 제조 및 검출 능력의 이들의 용이함을 위해 특히 바람직하다. 추가로, 중질 동위원소, 예컨대, 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는

감소된 투약량 요구)으로부터 초래되는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서, 일부 경우에 바람직할 수 있다. 화학식 I의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로, 비-동위원소 표지 시약을 적절한 동위원소 표지 시약으로 대체함으로써, 본 명세서에서 아래의 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0233] 본 개시내용은 또한 유효량의 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 대표적인 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 예를 들어, 수용성 및 불용성 염, 예컨대, 아세테이트, 암소네이트(4,4-다이아미노스틸벤-2,2-다이설포네이트), 벤젠설포네이트, 벤조네이트, 바이카보네이트, 바이설페이트, 바이타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 뷰티레이트, 칼슘, 에디트산칼슘, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 클라부라리에이트, 다이하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 퓨머레이트, 피우나레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥사플루오로포스페이트, 헥실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 아이소티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 라우레이트, 마그네슘, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸나이트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 나이트레이트, N-메틸글루카민 암모늄염, 3-하이드록시-2-나프토에이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(1,1-메텐-비스-2-하이드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 피크레이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, p-톨루엔설포네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 수라메이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트라이에트아이오다이드 및 발레레이트 염을 포함한다.

[0234] "환자" 또는 "대상체"는 포유류, 예를 들어, 인간, 마우스, 래트, 기니피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지 또는 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이, 침팬지, 개코원숭이 또는 레서스 원숭이이다.

[0235] "유효량"은 화합물과 함께 사용될 때 본 명세서에 기재된 바와 같이 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 효과적인 양이다.

[0236] 본 개시내용에서 사용되는 바와 같은 용어 "담체"는 담체, 부형제 및 희석제를 포괄하고, 하나의 기관 또는 신체 부분으로부터 대상체 신체의 다른 기관 또는 부분으로 약제학적 제제를 운반 또는 수송하는 데 수반되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다.

[0237] 대상체에 관해 용어 "치료하는"은 대상체 장애의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 것을 지칭한다. 치료하는 것은 장애의 치유, 개선 또는 적어도 부분적인 호전을 포함한다.

[0238] 용어 "장애"는, 달리 표시되지 않는 한, 본 개시내용에서 질환, 병태 또는 질병을 의미하는 데 사용되며, 이러한 용어들과 상호 호환 가능하게 사용된다.

[0239] 본 개시내용에 사용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 대상체 신체 내에서 유효량의 활성 화합물을 형성할 수 있는, 개시된 화합물 또는 개시된 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 대상체에게 직접 투여하는 것, 또는 화합물의 프로드러그 유도체 또는 유사체 또는 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 지칭한다.

[0240] 본 개시내용에서 사용되는 바와 같이 용어 "프로드러그"는 생체내에서 대사 수단에 의해(예를 들어, 가수분해에 의해) 개시된 화합물로 전환 가능한 화합물을 의미한다.

[0241] 일부 실시형태에서, R_1은 메틸, 에틸, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_2H_5)_2$이다.

[0242] 일부 실시형태에서, R_2는 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$ 또는 $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$이다.

[0243] 일부 실시형태에서, R_2는 H, Cl, CH_3-, $-OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 또는 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$다.

[0244] 일부 실시형태에서, R_3은 H, 할로겐, $-C_{1-6}$알킬, $-OC_{1-6}$알킬, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mN(C_{1-4}$알킬$)-$, $(C_{1-4}$알킬$)_2N(CH_2)_mO-$, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴$(CH_2)_mO-$, 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0245] 추가 실시형태에서, R_3은 H, $-CH_3$, $-OCH_3$, 몰폴린일, $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 또는 $-O(CH_2)_3$몰폴린일, 피리딘일이다.

[0246] 일부 실시형태에서, R_4는 H, $-OC_{1-6}$알킬로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, R_4는 H, $-OCH_3$이다.

[0247] 일부 실시형태에서, R_5는 H이다.

[0248] 일부 실시형태에서, R_6은 H, $-CH_3$, $-OCH_3$이다.

[0249] 일부 실시형태에서, R_7은 H, $-CH_3$ 또는 $-OCH_3$이다. 추가 실시형태에서, R_7은 H이다.

[0250] 일부 실시형태에서, R_8은 $-CH_3$이다.

[0251] 일부 실시형태에서, R_9는 H, 할로겐, C_{1-6}알킬, C_{1-6} 알콕시, 헤테로사이클릴이다.

[0252] 일부 실시형태에서, R_9는 H, Cl, $-CH_3$, 4-메틸피페라진, 4-N,N-다이메틸피페리딘, 몰폴린이다.

[0253] 일부 실시형태에서, R_{10}은 H, 할로겐, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

[0254] 일부 실시형태에서, R_{11}은 H, 할로겐 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0255] 일부 실시형태에서, R_{12}는 H 또는 C_{1-6}알킬이다.

[0256] 일부 실시형태에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시형태에서, m은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 일부 실시형태에서, m은 0, 1, 2 또는 3이다. 일부 실시형태에서, m은 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, m은 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, m은 0이다. 일부 실시형태에서, m은 1이다. 일부 실시형태에서, m은 2이다. 일부 실시형태에서, m은 3이다. 일부 실시형태에서, m은 4이다. 일부 실시형태에서, m은 5이다. 일부 실시형태에서, m은 6이다.

[0257] 일부 실시형태에서, n은 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n은 0이다. 일부 실시형태에서, n은 1이다.

[0258] 일부 실시형태에서, o는 1, 2 또는 3이다. 일부 실시형태에서, o는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, o는 1이다. 일부 실시형태에서, o는 2이다. 일부 실시형태에서, o는 3이다.

[0259] 본 개시내용의 비제한적인 예시적 화합물은 하기를 포함한다:

[0260] 1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

[0261] 4-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

[0262] 1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

[0263] 1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

[0264] 1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-4-메틸피페라진;

[0265] 1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

[0266] 1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-4-메틸피페라진;

[0267] 1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

[0268] 1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-4-메틸피페라진;

[0269] 1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

[0270] 1-{3-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

[0271] 4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

[0272] 1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

[0273] 1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민;

[0274] N-[3-(다이메틸아미노)프로필]-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-N-메틸아닐린;

[0275] 4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피리딘;

[0276] 4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

[0277] 1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

[0278] 1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진;

[0279] 4-(4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린;

[0280] (2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민;

[0281] 4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0282] 4-(3-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}프로필)몰폴린;

[0283] 3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

[0284] 3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

[0285] 3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

[0286] 3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린;

[0287] 7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

[0288] 6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

[0289] 5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌;

[0290] 7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

[0291] 6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

[0292] 5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌;

[0293] 7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

[0294] 6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린;

[0295] 5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌;

[0296] 4-{2-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]에틸}몰폴린;

[0297] 1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진;

[0298] N-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-N-메틸아닐린;

[0299] 4-(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0300] (2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민;

[0301] (2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민;

[0302] 4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0303] 4-(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0304] (2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민;

[0305] [2-(2-메톡시-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민;

[0306] 4-[2-(2-메톡시-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린;

[0307] [2-(2-메톡시-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민;

[0308] 4-[2-(2-메톡시-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린;

[0309] 4-[2-(2-메톡시-5-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린;

[0310] [2-(2-메톡시-5-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민;

[0311] 4-[2-(2-메톡시-5-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린;

[0312] [2-(2-메톡시-5-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민;

[0313] 4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0314] 4-(2-{4-[1-(2,4-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0315] 4-(2-{4-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0316] 4-(2-{4-[1-(2,5-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0317] 4-(2-{4-[1-(3-클로로-2-메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0318] 4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-(트라이플루오로메톡시)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린;

[0319] 4-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린;

[0320] 1-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진;

[0321] 1-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진;

[0322] 4-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린;

[0323] 1-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진;

[0324] 1-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진;

[0325] 4-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

[0326] 1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진;

[0327] 1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

[0328] 4-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린;

[0329] 1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진;

[0330] 1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진;

[0331] 4-(4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린;

[0332] 1-(4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진;

[0333] 1-(4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진;

[0334] 1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-4-메틸피페라진;

[0335] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 프로드러그 또는 호변이성질체.

[0336] 모든 이성질체 형태는 이의 혼합물을 포함하여 본 발명 내에 포함된다는 것이 이해되어야 한다. 화합물이 이중 결합을 포함한다면, 치환체는 E 또는 Z 입체배치일 수 있다. 화합물이 이치환된 사이클로알킬을 포함한다면, 사이클로알킬 치환체는 시스- 또는 트랜스 입체배치를 가질 수 있다. 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것을 의도된다.

[0337] 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 입체이성질체 및 프로드러그는 이들의 호변이성질체 형태로(예를 들어, 아마이드 또는 이미노 에터로) 존재할 수 있다. 모든 이러한 호변이성질체 형태는 본 발명의 부분으로서 본 명세서에 상정된다.

[0338] 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 카이랄 중심을 포함할 수 있고, 따라서, 상이한 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태뿐만 아니라 라세미 혼합물을 포함하는 이의 혼합물은 본 발명의 부분을 형성하는 것으로 의도된다. 또한, 본 발명은 모든 기하 및 위치 이성질체를 포괄한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 축합 결합을 포함하는 경우, 시스-형태와 트랜스-형태 둘 다와 이의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포괄된다. 본 명세서에 개시된 각각의 화합물은 화합물의 일반 구조를 따르는 모

든 거울상이성질체를 포함한다. 화합물은 라세미체 또는 거울상 이성질체적으로 순수한 형태 또는 입체이성질체에 관한 임의의 다른 형태일 수 있다. 분석 결과는 라세미 형태, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태 또는 입체화학에 관한 임의의 다른 형태의 경우에 수집된 데이터를 반영할 수 있다.

[0339] 부분입체이성질체 혼합물은 이들의 물리 화학적 차이에 기반하여 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별증류에 의해 이들의 개개 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 적절한 광학적 활성 화합물(예를 들어, 카이랄 보조제, 예컨대, 카이랄 알코올 또는 모셔 산 염화물(Mosher's acid chloride))과의 반응에 의해 거울상 이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시켜, 부분입체이성질체를 분리시키고 개개 부분입체이성질체를 상응하는 순수 거울상이성질체로 전환(예를 들어, 가수분해)시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 일부 화합물은 회전 장애 이성질체(예를 들어, 치환된 바이아릴)일 수 있고, 본 발명의 일부로 간주된다. 거울상이성질체는 또한 카이랄 HPLC 칼럼의 사용에 의해 분리될 수 있다.

[0340] 또한 본 발명의 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 모든 이러한 형태는 본 발명의 범주 내에 포괄되는 것이 가능하다. 또한, 예를 들어, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태는 본 발명에 포함된다.

[0341] 본 화합물(화합물의 염, 용매화물, 에스터 및 프로드러그뿐만 아니라 프로드러그의 염, 용매화물 및 에스터 포함)의 모든 입체이성질체(예를 들어, 기하 이성질체, 광학 이성질체 등), 예컨대, 거울상체 형태(비대칭 탄소가 없을 때조차 존재할 수 있음), 회전이성질체 형태, 회전 장애 이성질체 및 부분입체이성질체 형태를 포함하여 다양한 치환체 상의 비대칭 탄소로 인재 존재할 수 있는 것이 위치상 이성질체(예컨대, 4-피리딜 및 3-피리딜)과 같이 본 발명의 범주 내에 상정된다. (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물이 이중 결합 또는 축합 고리를 포함하는 경우, 시스 형태와 트랜스 형태 둘 다뿐만 아니라 혼합물이 본 발명의 범주 내에 포괄된다. 또한, 예를 들어, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태는 본 발명에 포함된다.) 본 발명의 화합물의 개개 입체이성질체는, 예를 들어, 다른 이성질체가 실질적으로 없을 수 있거나, 예를 들어, 라세미체로서, 또는 모든 다른 또는 다른 선택된, 입체이성질체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 카이랄 중심은 IUPAC 1974 권고사항에 의해 정의되는 바와 같이 S 또는 R 입체배치를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스터", "프로드러그" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 입체이성질체, 회전이성질체, 호변이성질체, 위치상 이성질체, 라세미체 또는 프로드러그의 염, 용매화물, 에스터 및 프로드러그에 동일하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0342] 화학식 I의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내인 염을 형성할 수 있다. 본 명세서의 화학식의 화합물에 대한 언급은 달리 표시되지 않는 한 이의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다.

[0343] 본 발명은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 조절제인 화합물에 관한 것이다.

[0344] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해제이다.

[0345] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 선택적 저해제이다.

[0346] 본 발명은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 조절제인 화합물에 관한 것이다.

[0347] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해제이다.

[0348] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 선택적 저해제이다.

[0349] 본 발명은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 조절제인 화합물에 관한 것이다.

[0350] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해제이다.

[0351] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 선택적 저해제이다.

[0352] 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체 또는 호변이성질체, 및 1종 이상의 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 프로드러그, 입체이성질체 또는 호변이성질체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0353] **화합물의 합성 방법**

[0354] 본 발명의 화합물은 표준 화학을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로는 아래에 주어지는 반응식에 도시된다.

[0355] 화학식 (I)의 화합물은 다음의 합성 반응식에 의해 부분적으로 제시되는 바와 같은 유기 합성 분야에 알려진 방

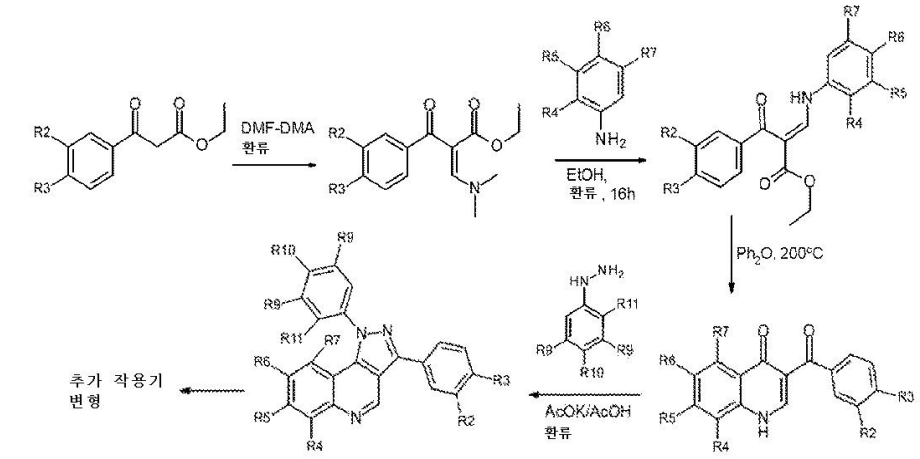
법에 의해 제조될 수 있다. 아래에 기재되는 반응식에서, 일반적 원칙 또는 화학에 따라 필요한 경우 민감성 또는 반응성 기에 대한 보호기가 사용된다는 것이 잘 이해된다. 보호기는 유기 화학의 표준 방법에 따라 조작된다 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). 이러한 기는 당업자에게 용이하게 분명한 방법을 이용하여 화합물 합성의 편리한 단계에 제거된다. 당업자의 선택 과정뿐만 아니라 반응 조건 및 순서는 화학식 (I)의 화합물에 입체 중심이 존재하는지를 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 (합성에서 명시되지 않는 한) 가능한 입체이성질체를 둘 다 포함하고, 라세미 화합물뿐만 아니라 개개 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체도 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 요망되는 경우, 입체특이적 합성에 의해 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분리에 의해 얻어질 수 있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발물질의 분리는 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법에 의해 영향받을 수 있다. 예를 들어, 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)] 참조.

[0356] 본 명세서에 기재된 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 제조되거나 알려진 유기, 무기 및/또는 효소 공정을 이용하여 합성될 수 있다.

[0357] **화합물의 제조**

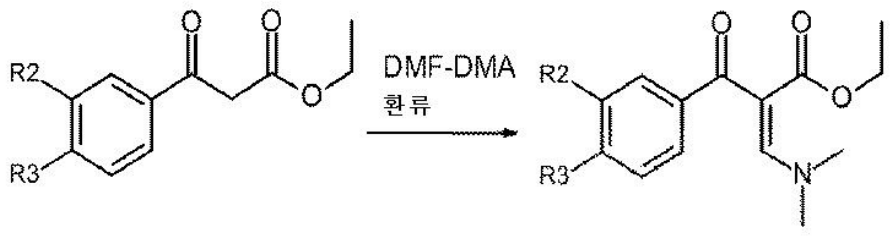
[0358] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에게 잘 알려진 다수의 방법으로 제조될 수 있다. 예로서, 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 분야에 알려진 합성 방법, 또는 당업자에 의해 인식되는 이에 대한 변형에 의해 함께 아래에 기재하는 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 적합한 방법은 아래에 기재하는 방법을 포함하지만, 이것으로 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물은 조립 중간체 또는 화합물의 상이한 순서를 포함하는 일반 절차 A 또는 일반 절차 B에 약술되는 단계를 따름으로써 합성될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 보고되는 문헌에 또는 아래에 설명하는 바와 같이 알려진 절차에 의해 제조된다.

[0359] 일반 절차 A

[0360] 

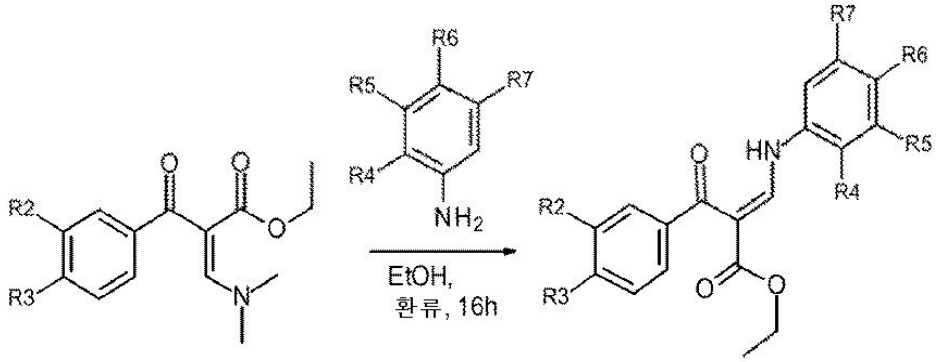
[0361] 하기 단계를 포함하는 일반 절차 A에 따른 화학식 I의 화합물의 합성 방법:

[0362] (a) 치환된 에틸 3-옥소-3-페닐-프로파노에이트 및 N,N-다이메틸폼아마이드 다이메틸 아세탈로부터 치환된 에틸 -2-벤조일-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트를 합성하는 단계

[0363] 

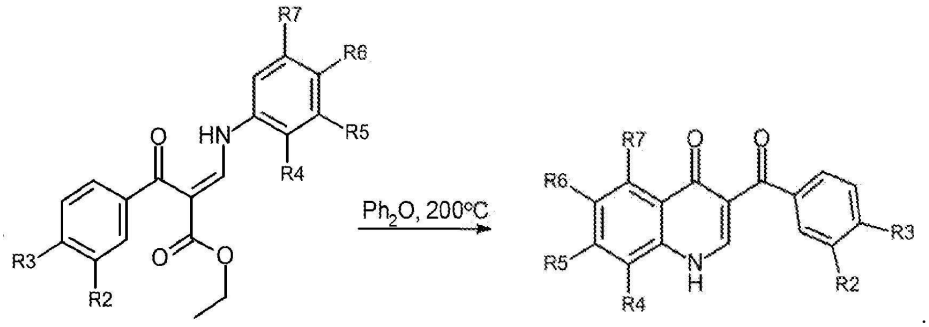
;

[0364] (b) 치환된 에틸 3-아닐리노-2-벤조일-프로프-2-에노에이트를 합성하는 단계

[0365] 

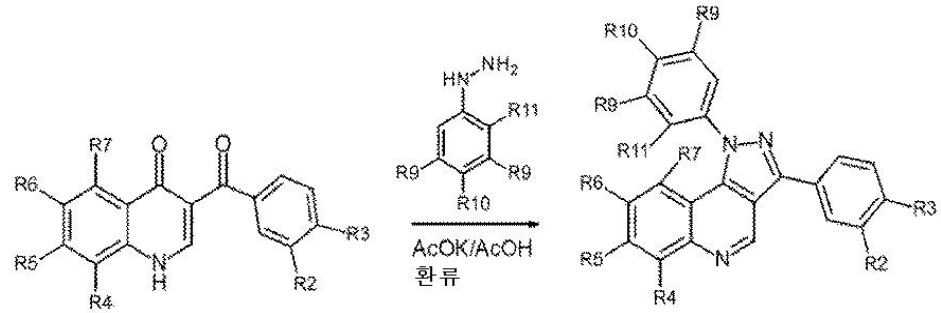
;

[0366] (c) 치환된 3-벤조일-1H-퀴놀린-4-온을 합성하는 단계

[0367] 

;

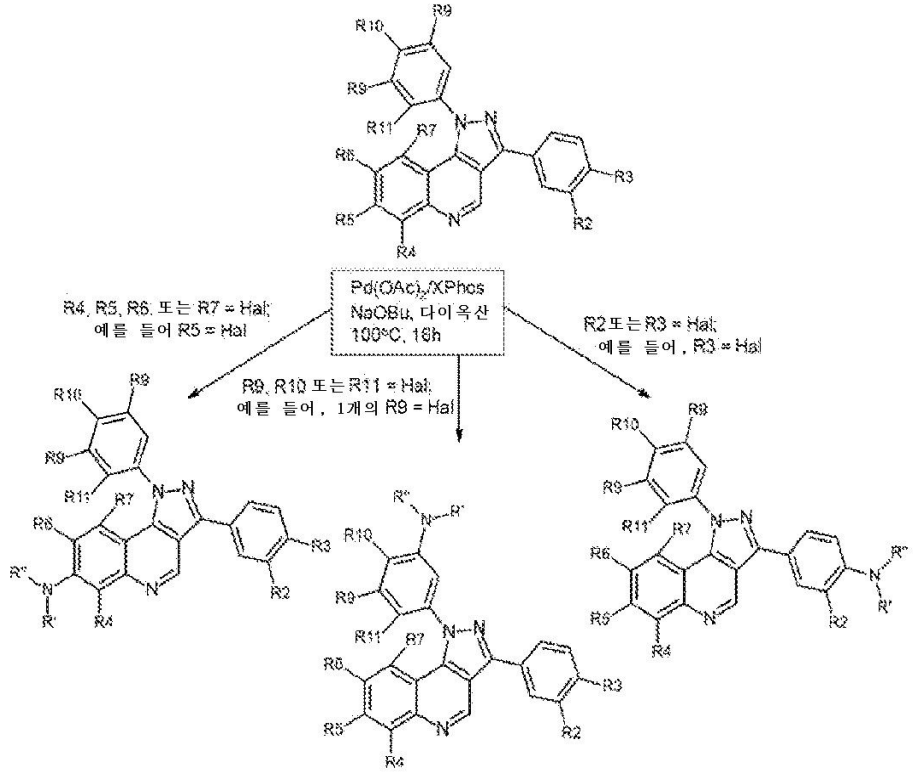
[0368] (d) 치환된 1,3-다이페닐피라졸로[4,3-c]퀴놀린을 합성하는 단계

[0369] 

[0370] 및 후속적으로;

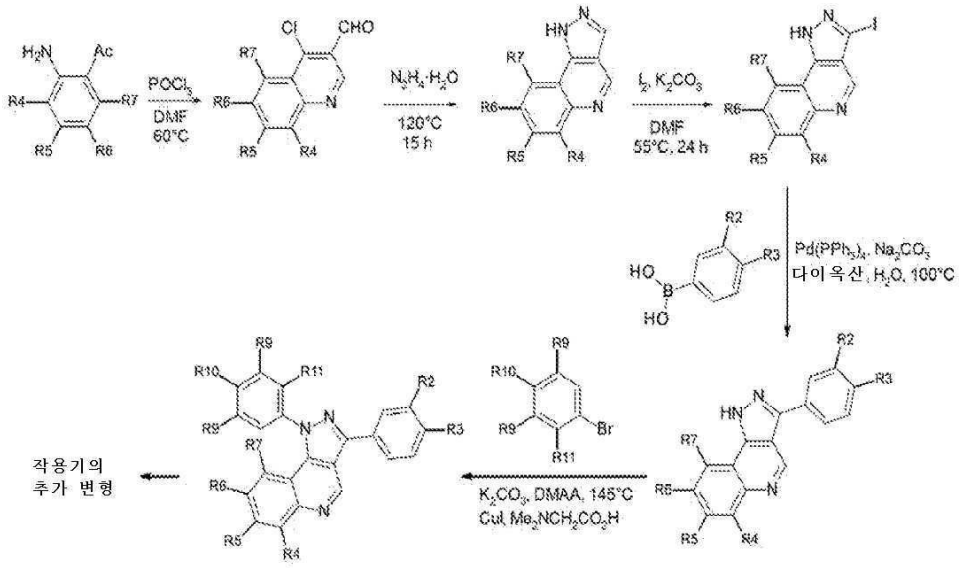
[0371] (e)(아민, 보론산에 의한 아릴화 등에 의해) 할로겐의 치환과 같은 작용기의 추가 변형에 의한, 또는 적절한 작용기의 에터화, 가수분해, 산화 또는 환원에 의한 치환된 1,3-다이페닐피라졸로[4,3-c]퀴놀린의 합성.

[0372] 이러한 종류의 변형에 대한 비제한적인 예로는 시스템의 임의의 방향족 고리에 할로겐 치환이 있을 수 있다:



[0373]

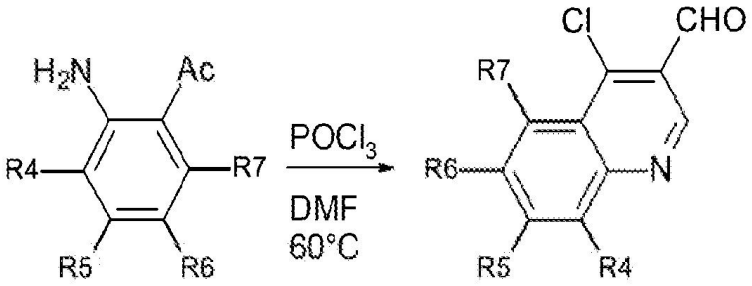
[0374] 일반 절차 B



[0375]

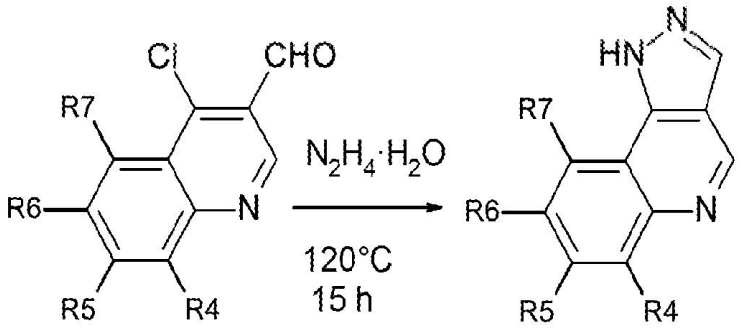
[0376] 하기 단계를 포함하는 일반 절차 B에 따른 화학식 I의 화합물의 합성 방법:

[0377] (a) 치환된 4-클로로퀴놀린-3-카브알데하이드를 합성하는 단계

[0378] 

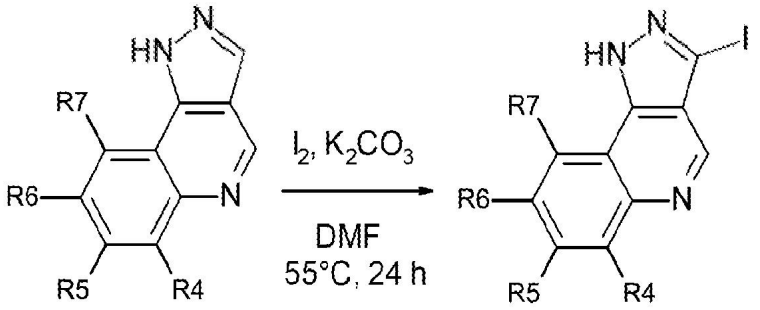
;

[0379] (b) 치환된 1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린을 합성하는 단계

[0380] 

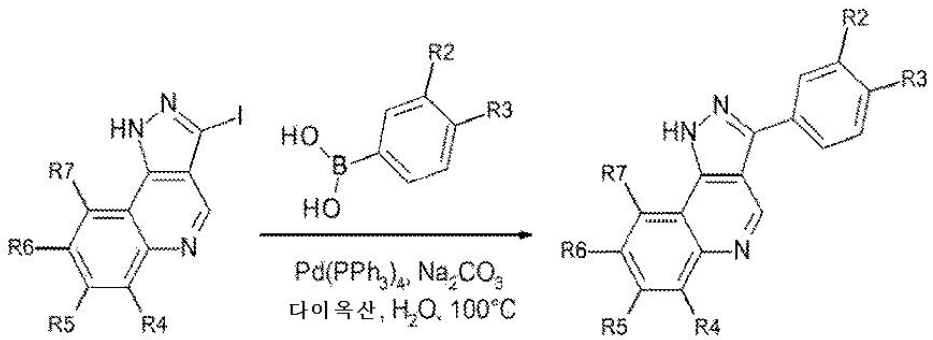
;

[0381] (c) 치환된 3-아이오도-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린을 합성하는 단계

[0382] 

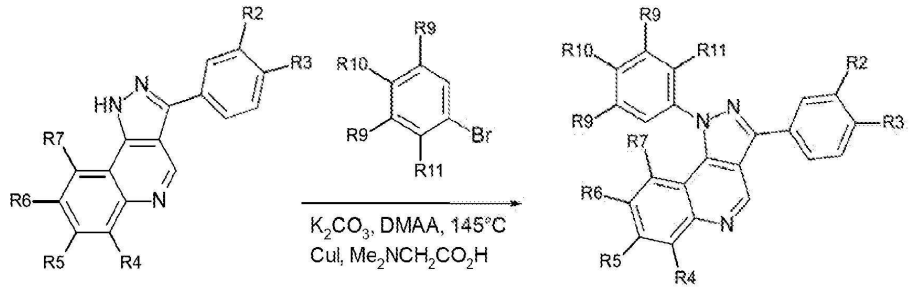
;

[0383] (d) 치환된 3-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린을 합성하는 단계

[0384] 

[0385] 및 후속적으로;

[0386] (e) 치환된 1,3-다이페닐피라졸로[4,3-c]퀴놀린의 합성

[0387] 

;

[0388] (f)(아민, 보론산에 의한 아릴화 등에 의해) 할로겐의 치환과 같은 작용기의 추가 변형에 의한, 또는 적절한 작용기의 에터화, 가수분해, 산화 또는 환원에 의한 치환된 1,3-다이페닐피라졸로[4,3-c]퀴놀린의 합성.

[0389] **개시된 화합물의 사용 방법**

[0390] 본 발명의 다른 양상은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 조절과 관련된 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 조성물 및 화합물을 HPK1의 조절과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0391] 다른 양상에서, 본 발명은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)을 저해하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0392] 본 발명의 다른 양상은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해와 관련된 환자의 질환 또는 장애를 치료, 예방, 저해 또는 제거하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 상기 질환 또는 장애의 치료, 예방, 저해 또는 제거를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 질환은 암일 수 있지만, 이것으로 제한되지 않는다.

[0393] 본 발명은 또한 조혈 전구 키나제 1(HPK1)에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료, 예방, 저해 또는 제거에서 사용되는 의약의 제조를 위한 HPK1의 저해제의 용도에 관한 것이되, 의약은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0394] 다른 양상에서, 본 발명은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료, 예방, 저해 또는 제거를 위한 의약의 제조를 위한 방법에 관한 것이되, 의약은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0395] 본 발명의 다른 양상은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해와 관련된 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0396] 다른 양상에서, 본 발명은 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해와 관련된 질환의 치료에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0397] 본 발명의 다른 양상은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 조절과 관련된 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 조성물 및 화합물을 FLT3의 조절과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0398] 다른 양상에서, 본 발명은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자를 저해하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 수반한다.

[0399] 본 발명의 다른 양상은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해와 관련된 환자의 질환 또는 장애를 치료, 예방, 저해 또는 제거하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 상기 질환 또는 장애의 치료, 예방, 저해 또는 제거를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0400] 본 발명은 또한 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3)에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료, 예방, 저해 또는 제거에서 사용되는 의약의 제조를 위한 FLT3 유전자의 저해제의 용도에 관한 것이되, 의약은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0401] 다른 양상에서, 본 발명은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 치료, 예방, 저해 또는 제거를 위한 의약의 제조를 위한 방법에 관한 것이되, 의약은 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.

[0402] 본 발명의 다른 양상은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해와 관련된 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0403] 다른 양상에서, 본 발명은 FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자의 저해와 관련된 질환의 치료에서의 화학식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0404] 일부 실시형태에서, FMS-유사 타이로신 키나제 3(FLT3) 유전자는 돌연변이체 FLT3 유전자이다.

[0405] 본 발명의 다른 양상은 암 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0406] 본 발명의 다른 양상은 암 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0407] 일 실시형태에서, 본 발명은 암과 관련된 질환 또는 장애의 치료, 예방, 저해 또는 제거에서 사용되는 의약의 제조를 위한 조혈 전구 키나제 1(HPK1)의 저해제의 용도에 관한 것이다.

[0408] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 암, 자가면역질환, HBV, HIV, 암 및/또는 과증식성 질환으로부터 선택된다.

[0409] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 암이다.

[0410] 일부 실시형태에서, 암은 방광암, 뼈암, 뇌암, 유방암, 심장암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 섬유육종, 위암, 위장암, 두부암, 척추암 및 경부암, 카포씨 육종, 신장암, 백혈병, 간암, 림프종, 흑색종, 다발성 골수종, 췌장암, 음경암, 고환 생식 세포 암, 흉선종 암종, 흉선암종, 폐암, 난소암, 전립선암, 변연대 림프종(MZL), 소포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 만성 림프구성 백혈병/소형 림프구성 림프종(CLL/SLL), 급성 골수성 백혈병(AML) 및 급성 전골수구성 백혈병(APL)으로부터 선택된다.

[0411] 일부 실시형태에서, 암은 방광암, 유방암, 결장직장 암, 위암, 두경부 편평세포 암종, 호지킨 림프종, 머켈 세포 암종, 중피종, 흑색종, 비소세포 폐암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신장세포암종, 소세포 폐암, 이행상피암 및 요로상피암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 암은 고형 종양이다.

[0412] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 자가면역질환이다.

[0413] 일부 실시형태에서, 자가면역질환은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 기관지염, 루푸스, 다발근육염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 건선, 안구건조증, I형 당뇨병 및 이와 관련된 합병증, 아토피성 습진(아토피 피부염), 갑상선염(하시모토 및 자가면역 갑상선염), 접촉성 피부염 및 추가 습진성 피부염, 염증성 장질환, 인터페론병증, 죽상동맥경화증 및 근위축성 측색 경화증으로부터 선택된다.

[0414] 일부 실시형태에서, 염증성 장질환은 크론병 및 궤양성 대장염으로부터 선택된다.

[0415] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 바이러스 감염이다.

[0416] 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 아데노바이러스, 인간 거대세포 바이러스, 카포시 육종-연관 헤르페스 바이러스, A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV), 엡스타인-바 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), HPS-연관 한타바이러스, 신 놈브레 바이러스, 로타바이러스, 에코바이러스, 구제역 바이러스, 콕사키바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 에볼라 바이러스, 로스리버 바이러스, 인유두종 바이러스 및 코로나바이러스로부터 선택된 바이러스에 의한 감염이다.

[0417] 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 B형 간염 바이러스(HBV)에 의한 감염이다.

[0418] 일부 실시형태에서, 바이러스 감염은 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 감염이다.

[0419] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 남성 불임 제어이다.

[0420] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 양성 비대증이다.

[0421] 일부 실시형태에서, 양성 비대증은 전립선의 양성 비대증 및 유선의 양성 비대증으로부터 선택된다.

[0422] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 패혈증이다.

[0423] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 혈관 장애이다.

[0424] 일부 실시형태에서, 혈관 장애는 팔다리통증, 말초동맥질환, 신동맥협착, 버거씨병, 레이노병, 파종성 혈관 내 응고 및 뇌혈관 질환으로부터 선택된다.

[0425] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 죽상판경화증 장애이다.

[0426] 일부 실시형태에서, 죽상판경화증 질환은 심근경색증 및 뇌졸중으로부터 선택된다.

[0427] 일부 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 신경퇴행성 장애이다.

[0428] 일부 실시형태에서, 신경퇴행성 장애는 알츠하이머병, 혈관질환 치매, 전두측두엽 치매(FTD), 피질기저퇴화(CBD), 진행성 핵상마비(PSP), 루이소체 치매, 엉킴-우세(tangle-predominant) 노인성 치매, 피크병(PiD), 은친화 과립성 질환, 근위축성 측색 경화증(ALS), 기타 운동 뉴런증, 괌 파킨슨병-치매 복합증(Guam parkinsonism-dementia complex), FTDP-17, 라이티크-보디그병, 다발성 경화증, 외상성 뇌손상(TBI) 및 파킨슨병으로부터 선택된다.

[0429] 본 발명의 다른 양상은 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 더 포함할 수 있다.

[0430] 개시된 본 발명의 화합물은 장애를 치료 또는 예방하고/하거나 대상체에서 이의 발생을 예방하기 위한 유효량이 투여될 수 있다.

[0431] 개시된 화합물의 투여는 치료제에 대한 임의의 투여 방식을 통해 달성될 수 있다. 이러한 방식은 전신 또는 국소 투여, 예컨대, 경구, 비강, 비경구, 경피, 피하, 질, 협측, 직장 또는 국소 투여 방식을 포함한다.

[0432] 의도된 투여 방식에 따라서, 개시된 조성물은 때때로 투약 형태이고 통상적인 약제학적 실행과 일치되는 고체, 반고체 또는 액체 투약 형태, 예를 들어, 주사용, 정제, 좌약, 알약, 시간-방출 캡슐, 엘릭서, 팅크, 에멀션, 시럽, 분말, 액체, 현탁액 등일 수 있다. 마찬가지로, 이들은 또한 정맥내(볼루스와 주입 둘 다), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 그리고 약제 분야의 당업자에게 잘 알려진 형태를 모두 이용하여 투여될 수 있다.

[0433] 예시적인 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 예컨대, a) 희석제, 예를 들어, 정제수, 트라이글리세라이드 오일, 예컨대, 수소화 또는 부분적으로 수소화된 식물성 오일, 또는 이들의 혼합물, 옥수수유, 올리브유, 해바라기유, 홍화유, 어유, 예컨대, EPA 또는 DHA, 또는 이들의 에스터 또는 트라이글리세라이드 또는 이들의 혼합물, 오메가-3 지방산 또는 이들의 유도체, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로스, 나트륨, 사카린, 글루코스 및/또는 글리신; b) 윤활유, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘염, 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 정제의 경우 또한; c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘알루미늄실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스나트륨, 탄산마그네슘, 천연당, 예컨대, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대, 아카시아, 트래거캔스 또는 알긴산나트륨, 왁스 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 원한다면; d) 붕괴제, 예를 들어, 전분, 한천, 메틸 셀룰로스, 벤토나이트, 잔탄검, 알긴산 또는 이의 나트륨염, 또는 발포성 혼합물; e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제; f) 유화제 또는 분산제, 예컨대, Tween 80, 라브라솔(Labrasol), HPMC, DOSS, 카프로일 909, 라브라팍(labrafac), 라브라필(labrafil), 페세올(peceol), 트랜스큐톨(transcutol), 캡물(capmul) MCM, 캡물 PG-12, 캡텍스(captex) 355, 겔루시레(gelucire), 비타민 E TGPS 또는 기타 허용 가능한 유화제; 및/또는 g) 화합물의 흡수를 향상시키는 제제, 예컨대, 사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-사이클로덱스트린, PEG400, PEG200을 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다.

[0434] 액체, 특히 주사용 조성물은, 예를 들어, 용해, 분산 등에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 개시된 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예를 들어, 물, 식염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 중에 용해되거나 이들과 혼합되어, 주사용 등장성 용액 또는 현탁액을 형성한다. 개시된 화합물을 용해시키기 위해 알부민, 암죽미립 입자 또는 혈청 단백질과 같은 단백질이 사용될 수 있다.

[0435] 개시된 화합물은 또한 담체로서 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜을 사용하여 지방 에멀션 또는 현탁액으로부터 제조될 수 있는 좌약으로서 제형화될 수 있다.

[0436] 개시된 화합물은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대, 작은 단일막소낭(small unilamellar vesicle), 거대 단일막소낭(large unilamellar vesicle) 및 다중막소낭의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린을 함유하는 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 미국 특허 제5,262,564호에 기재된 바와 같이, 지질 성분의 필름은 약물 수용액으로 수화되어 약물을 캡슐화하는 지질층을 형성한다.

[0437] 개시된 화합물은 또한 개시된 화합물과 결합되는 개개 담체로서 단클론성 항체의 사용에 의해 전달될 수 있다.

개시된 화합물은 또한 표적화 가능한 약물 담체로서 가용성 중합체와 결합될 수 있다. 이러한 중합체에는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아마이드-페놀, 폴리하이드록시에틸아스판아마이드 페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드폴리라이신이 포함될 수 있다. 더 나아가, 개시된 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는 데 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리엡실론 카프롤락톤, 폴리하이드록시 뷰티르산, 폴리오쏘에스터, 폴리아세탈, 폴리다이하이드로피란, 폴리사이아노아크릴레이트 및 하이드로겔의 가교 또는 양극성 블록 공중합체에 결합될 수 있다. 일 실시형태에서, 개시된 화합물은 중합체, 예를 들어, 폴리카복실산 중합체 또는 폴리아크릴레이트에 공유결합되지 않는다. 비경구 주사용 투여는 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사 및 주입을 위해 사용된다. 주사용은 주사 전 액체 중에 용해시키는 데 적합한 통상적인 형태로, 액체 용액 또는 현탁액 또는 고체 형태로서 제조될 수 있다.

[0438] 본 발명의 다른 양상은 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 부형제, 희석제 또는 계면활성제를 더 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 추가 약제학적 활성제를 더 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 면역관문 저해제, 세포기반 요법 및 사이토카인 요법으로부터 선택된다.

[0439] 일부 실시형태에서, 면역관문 항체는 PD-1 항체, PD-L1 항체, PD-L2 항체, CTLA-4 항체, TIM3 항체, LAG3 항체 및 TIGIT 항체로부터 선택된다.

[0440] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 항-PD-1 항체이다.

[0441] 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 항-PD-L1 항체이다.

[0442] 일부 실시형태에서, 세포-기반 요법은 암 백신이다.

[0443] 일부 실시형태에서, 암백신은 항-종양 백신 또는 신항원에 기반한 백신으로부터 선택된다.

[0444] 세포 기반 요법은 암을 앓고 있는 대상체로부터, 보통 혈액으로부터 또는 종양으로부터의 면역 세포 제거를 수반한다. 종양에 특이적인 면역 세포는 활성화, 성장되고, 면역 세포가 암에 대한 면역 반응을 제공하는 암을 앓고 있는 대상체에게 복귀될 것이다.

[0445] 일부 실시형태에서, 면역 세포는 자연 살해 세포, 림포카인-활성화 살해 세포, 세포독성 T-세포 및 수지상 세포로부터 선택된다.

[0446] 일부 실시형태에서, 암백신은 자연살해 세포-기반이다.

[0447] 일부 실시형태에서, 암백신은 림포카인-활성화 살해 세포 기반이다.

[0448] 일부 실시형태에서, 암백신은 세포독성 T-세포 기반이다.

[0449] 일부 실시형태에서, 암백신은 수지상 세포 기반이다.

[0450] 일부 실시형태에서, 세포-기반 요법은 CAR-T 요법(예를 들어, 특정 항원을 표적화하도록 조작된 T-세포인 키메라 항원 수용체 T-세포), TIL 요법(예를 들어, 종양-침윤성 림프구의 투여) 및 TCR 유전자 요법으로부터 선택된다.

[0451] 일부 실시형태에서, 사이토카인 요법은 인터류킨-2 요법이다.

[0452] 일부 실시형태에서, 사이토카인 요법은 인터페론-알파 요법이다.

[0453] 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조될 수 있고, 본 약제학적 조성물은 중량 또는 용적으로 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 또는 약 1% 내지 약 20%의 개시된 화합물을 함유할 수 있다.

[0454] 개시된 화합물을 이용하는 투약 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 치료될 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 또는 간 기능; 및 사용되는 특정 개시된 화합물을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택된다. 당업계의 통상의 지식을 갖는 의사 또는 수의사는 병태의 진행을 예방하거나, 대응하거나 또는 저지하는 데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0455] 나타낸 효과를 위해 사용될 때 개시된 화합물의 유효 투약량은 병태를 치료하기 위해 필요한 개시된 화합물의 약 0.5mg 내지 약 5000mg의 범위이다. 생체내 또는 시험관내 사용을 위한 조성물은 약 0.5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 또는 5000mg의 개시된 화합물, 또는 용량 목록의 하나의 양

에서 다른 양까지의 범위로 함유할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 점수화될 수 있는 정제 형태이다.

[0456] 일부 실시형태에서, 암세포의 성장 또는 증식 저해를 필요로 하는 대상체의 암 세포의 성장 또는 증식을 저해하는 방법에서의 용도는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가 치료제를 투여하는 것을 포함한다: 유도성 T-세포 공자극제(ICOS) 작용제, 세포독성 T-림프구 항원 4(CTLA-4)-차단 항체, PD1 및/또는 PD-L1 저해제, 분화클러스터47(CD47) 저해제, OX40 작용제, GITR 작용제, CD27 작용제, CD28 작용제, CD40 작용제, CD137 작용제, Toll-유사 수용체 8(TLR8) 작용제, T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-3(TIM-3) 저해제, 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3) 저해제, CEACAM1 저해제, Ig 및 ITIM 도메인이 있는 T 세포 면역수용체(TIGIT) 저해제, T-세포 활성화의 V-도메인 면역글로불린(Ig)-함유 억제자(VISTA) 저해제, 항-살해 IgG-유사 수용체(KIR) 저해제, STING 작용제, C-X-C 케모카인 수용체 4형(CXCR-4) 저해제, B7-H3 저해제, CD73 저해제, 저해 RNA, IL2/15/17 융합 단백질, MKNK1/2 저해제, JAK 저해제 및 PI3K 저해제, 또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 임의의 조합.

[0457] 일부 실시형태에서, 암세포의 성장 또는 증식 저해를 필요로 하는 대상체의 암 세포의 성장 또는 증식을 저해하는 방법에서의 용도는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가 치료제를 투여하는 것을 포함한다: 리툭산, 독소루비신, 겜시타빈, 비볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, PDR001, TSR-001, 아테졸리주맙, 두발루맙, 아벨루맙, 피딜리주맙, TSR-042, BMS-986016, 룩솔리티닙, N-(사이아노메틸)-4-[2-(4-몰폴리노아닐리노)피리미딘-4-일]벤즈아마이드, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80- 6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 및 GDC-0980, 보르트만닌, LY294002, TGR1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, 부파리십, BYL719, RG7604, MLN1117, WX037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)에틸)-6-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온,
(S)-2-(1-((9H퓨린-6-일)아미노)에틸)-3-(2,6-다이플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온, (S)-4-아미노-6-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴 및 이필리무맙 또는 임의의 앞서 언급한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 임의의 조합물.

[0458] **실시예**

[0459] 본 개시내용은 개시내용의 범주 또는 사상을 본 명세서에 기재된 특정 절차로 제한하려는 것으로 해석되어서는 안 되는 다음의 실시예 및 합성 반응식에 의해 추가로 예시된다. 실시예는 특정 실시형태를 예시하기 위해 제공되는 것이며, 이에 의해 본 개시내용의 범위를 제한하려는 의도가 아니라는 것이 이해될 것이다. 본 개시내용의 사상 및/또는 첨부된 청구범위의 범주로부터 벗어나는 일 없이 당업자에게 제시될 수 있는 다양한 다른 실시형태, 변형 및 이들의 등가물에 의지할 수 있다는 것이 추가로 이해될 것이다.

[0460] 약어

AcOH	아세트산
AcOK	아세트산칼륨
Anh.	무수
ATP	아데노신 삼인산염
br.	광범위
aq.	수성
BSA	소 혈청 알부민
CC	칼럼 크로마토그래피(예를 들어, 실리카 CC)
CDI	1,1'-카보닐다이이미다졸
DCM	다이클로로메탄
DMAA	1,3-다이메틸아밀아민
DMF	N,N-다이메틸 폼아마이드
DMF-DMA	N,N-다이메틸폼아마이드 다이메틸 아세탈
DMSO	다이메틸 설폭사이드
DTT	다이티오트레이톨
Et_2O	다이에틸 에터
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FC	플래시 크로마토그래피
h	시간(들)
HPLC	고압(또는 고성능) 액체 크로마토그래피
i-PrOAc	아이소프로필 아세테이트
LCMS	액체 크로마토그래피-질량분석법
m	다중선

[0461]

M	몰농도
MBP	천연 돼지 미엘린 기본 단백질
MeOH	메탄올
MHz	메가헤르츠
min	분
MS	분자체 또는 질량분석법
MTBE	메틸-*t*-뷰틸 에터
NBS	N-브로모석신이미드
NMR	핵 자기 공명
NOESY	핵 오버하우저 효과(Nuclear Overhauser Effect) 분광학
PEG	폴리에틸렌 글리콜
Ph_2O	다이페닐 에터(다이페닐 옥사이드)
rt	실온
t-BuONa	*tert*-뷰톡사이드나트륨
TFA	트라이플루오로아세트산
TRIS-HCl	트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 하이드로클로라이드
XPhos	2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐

[0462]

[0463] PE SCIEX API 165 mass-, Sedex 75 ELSD- 및 Shimadzu UV-(254 및 215) 검출기를 구비한 Shimadzu Analytical 10Avp 상에서 수행한 LC-MS 분석에 의해 모든 합성 화합물의 순도 및 동일성을 확인하였다. C18 칼럼 100×4.6 mm, 5.0㎛, 기공 크기 100Å, 물-아세토나이트릴+0.1 TFA, 구배 5 내지 87을 이용해서 10분 동안 분리를 달성하였다.

[0464] SPD-10Avp 검출기 및 FRC-10A 분획 수집기를 구비한 Shimadzu 기기 상에서 분취 HPLC 정제를 수행하였다. 칼럼 YMC-Pack ODS-AQ 250×20mml, S-10㎛, 12nm, 구배 용액 A-용액 B(A: 1000mℓ H_2O-226㎕ TFA; B: 1000mℓ CH_3CN-226㎕ TFA)를 이용하여 분리를 달성하였다.

[0465] **표 1**에서는 본 발명의 틀 내에서 합성한 화합물의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 1

화합물 및 분석 데이터의 예

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
1.1	1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민	506.29	506
1.2	4-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린	465.22	465
1.3	1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진	478.26	478
1.4	1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민	508.27	508
1.5	1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-4-메틸피페라진	480.24	480
1.7	1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민	522.29	522
1.8	1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-4-메틸피페라진	494.26	494
1.10	1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민	520.31	520
1.11	1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-4-메틸피페라진	492.28	492

[0466]

1.13	1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민	506.29	506
1.14	1-{3-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민	506.29	506
1.15	4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린	465.22	465
1.16	1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진	478.26	478
1.17	1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-N,N-다이메틸피페리딘-4-아민	506.29	506
1.18	N-[3-(다이메틸아미노)프로필]-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-N-메틸아닐린	494.29	494
1.19	4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피리딘	457.20	457
1.20	4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린	435.22	435
1.21	1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진	448.25	448
1.22	1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진	434.23	434
1.23	4-(4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린	407.18	407

[0467]

1.24	(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민	497.26	497
1.25	4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	539.27	539
1.26	4-(3-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}프로필)몰폴린	553.28	553
1.27	3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	394.16	394
1.28	3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	366.12	366
1.29	3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	424.17	424
1.30	3-(2H-1,3-벤조다이옥솔-5-일)-8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	396.13	396
1.31	7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린	437.20	437
1.32	6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린	437.20	437
1.33	5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌	423.18	423

[0468]

1.34	7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린	467.21	467
1.35	6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린	467.21	467
1.36	5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌	453.19	453
1.37	7-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린	467.21	467
1.38	6-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린	467.21	467
1.39	5-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]-2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌	453.19	453
1.40	4-{2-[3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]에틸}몰폴린	449.22	449
1.41	1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진	464.25	464
1.42	N-[3-(다이메틸아미노)프로필]-3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-N-메틸아닐린	494.29	494
1.43	4-(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	539.27	539

[0469]

1.44	(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민	497.26	497
1.45	(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민	467.24	467
1.46	4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	509.26	509
1.47	4-(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	509.26	509
1.48	(2-{5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)다이메틸아민	467.24	467
1.49	[2-(2-메톡시-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민	439.21	439
1.50	4-[2-(2-메톡시-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린	481.22	481
1.51	[2-(2-메톡시-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민	469.22	469
1.52	4-[2-(2-메톡시-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린	511.23	511
1.53	4-[2-(2-메톡시-5-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린	481.22	481
1.54	[2-(2-메톡시-5-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민	439.21	439
1.55	4-[2-(2-메톡시-5-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]몰폴린	511.23	511

[0470]

1.56	[2-(2-메톡시-5-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페녹시)에틸]다이메틸아민	469.22	469
1.57	4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	523.27	523
1.58	4-(2-{4-[1-(2,4-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	523.27	523
1.59	4-(2-{4-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	523.27	523
1.60	4-(2-{4-[1-(2,5-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	523.27	523
1.61	4-(2-{4-[1-(3-클로로-2-메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	543.22	543
1.62	4-(2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-(트라이플루오로메톡시)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}에틸)몰폴린	593.24	593
1.63	4-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린	441.15	441
1.64	1-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진	440.16	440
1.65	1-(2-클로로-4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진	454.18	454
1.66	4-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린	471.16	471

[0471]

1.67	1-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진	470.17	470
1.68	1-(2-클로로-4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진	484.19	484
1.69	4-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린	469.18	469
1.70	1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진	468.20	468
1.71	1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진	482.21	482
1.72	4-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}몰폴린	499.19	499
1.73	1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진	498.21	498
1.74	1-{2-클로로-4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]페닐}-4-메틸피페라진	512.22	512
1.75	4-(4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)몰폴린	437.20	437
1.76	1-(4-{8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)-4-메틸피페라진	450.23	450
1.77	1-(4-{1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일}페닐)피페라진	406.20	406
1.78	1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-1-일]페닐}-4-메틸피페라진	478.26	478

[0472]

[0473] 중간체

[0474] **표 2**에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 2

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH^+]	MS 실측치 [MH^+]
P12	3-(1,3-벤조다이옥솔-5-카보닐)-6-메톡시-1H-퀴놀린-4-온	324.09	324
P16	4-클로로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴놀린-3-카브알데하이드	276.00	276

[0475]

[0476] 표 3에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 3

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

[0477]

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
P18	8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	200.08	200
P19	6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	200.08	200

[0478] 표 4에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 4

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

[0479]

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
P20	3-아이오도-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	295.97	296
P21	3-아이오도-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	325.98	326
P22	3-아이오도-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	325.98	326

[0480] 표 5에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 5

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

[0481]

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
P23	3-(3,4-다이메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	306.12	306
P24	3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	336.13	336
P25	3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	336.13	336

[0482] 표 6에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 6

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
1.6 **P03**	1-(5-클로로-2-메틸페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	430.13	430
1.9 **P04**	1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	428.15	428
P38	4-[1-(3-클로로-2-메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀	430.13	430

[0483]

[0484] 표 7에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 7

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
1.12 **P05**	1-(3-브로모페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	458.09	458
1.79	1-(3-브로모페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	460.07	460
P02	1-(3-브로모페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)피라졸로[4,3-c]퀴놀린	460.07	460

[0485]

[0486] 표 8에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 8

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
P06	3-(3-브로모페닐)-1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	458.09	458
P01	3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	458.09	458
P40	3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-1-페닐-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	434.01	434
P41	3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-8-메톡시-1-페닐-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	464.02	464
P42	3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)피라졸로[4,3-c]퀴놀린	462.04	462
P43	3-(4-브로모-3-클로로-페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린	492.05	492

[0487]

[0488] **표 9**에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 9

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
P10	4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	426.18	426
P28	4-[1-(3,4-다이메틸페닐)피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	396.17	396
P30	2-메톡시-4-(1-페닐피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀	368.14	368
P31	2-메톡시-4-(8-메톡시-1-페닐-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀	398.15	398
P34	4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메틸-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	410.19	410
P35	4-[1-(2,4-다이메틸페닐)-8-메틸-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	410.19	410
P36	4-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메틸-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	410.19	410
P37	4-[1-(2,5-다이메틸페닐)-8-메틸-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	410.19	410
P39	4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-(트라이플루오로메톡시)피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	480.15	480

[0489]

[0490] **표 10**에서는 본 발명의 틀 내에서 합성되고 본 발명에 기재된 화합물의 제조에 유용한 중간체의 예, MS 분석 결과 및 추가 참조를 위한 각 화합물에 대한 ID 번호를 제시한다.

표 10

화합물의 제조에 유용한 중간체의 예.

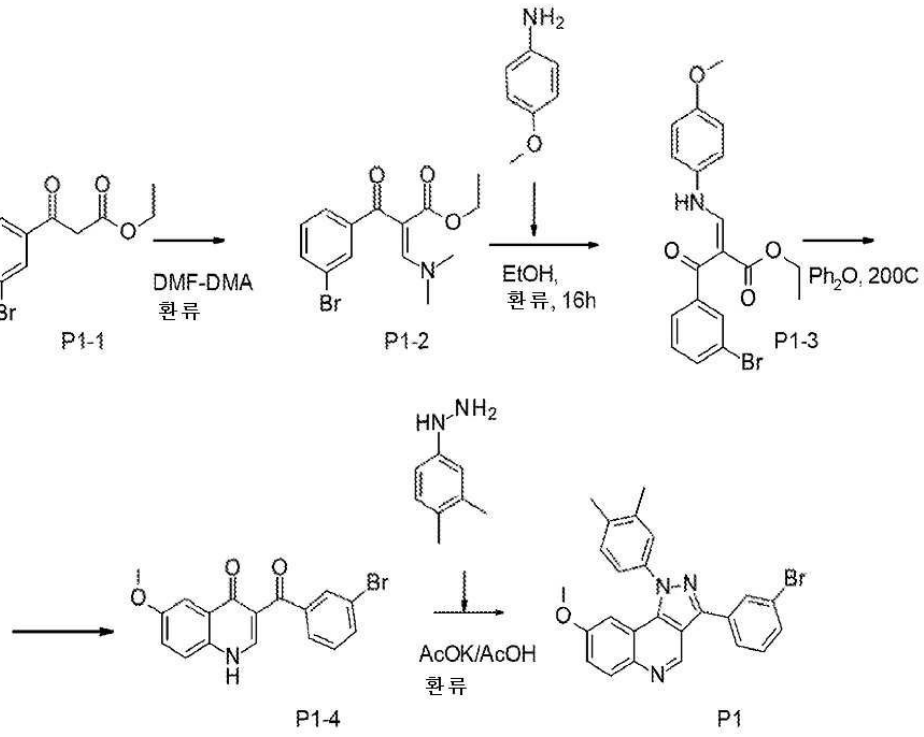
화합물#	IUPAC 명칭	MS 계산치 [MH+]	MS 실측치 [MH+]
P27	5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	426.18	426
P29	5-[1-(3,4-다이메틸페닐)피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시-페놀	396.17	396
P32	2-메톡시-5-(1-페닐피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀	368.14	368
P33	2-메톡시-5-(8-메톡시-1-페닐-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀	398.15	398

[0491]

[0492] **화합물 제조의 일반적 합성 절차 및 실시예.**

[0493] ***중간체의 제조.***

[0494] ***제조 1:*** 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-피라졸로[4,3-c]퀴놀린



[0495]

[0496] 에틸 3-(3-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트(P1-1)(6.0g, 22mmol)와 DMF-DMA (13.2g, 110mmol)의 혼합물을 교반하고, 8시간 동안 환류 하에 가열하였고, 이어서, 감압 하에 농축시켜 7.25g(100%)의 에틸 2-[(3-브로모페닐)카보닐]-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트(P1-2)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

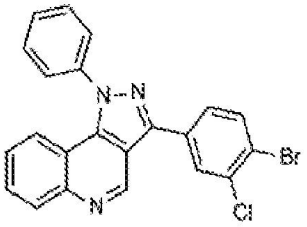
[0497] 에틸 2-[(3-브로모페닐)카보닐]-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트(P1-2)(6.4g, 119mmol), *p*-아니시딘

(2.9g, 23mmol)과 무수 EtOH(100mℓ)의 혼합물을 교반하고, 환류 하에 밤새 가열하고, 이어서, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 EtOAc(10:1)의 혼합물로 용리하는 실리카 CC로 처리하여 7.0g(88%)의 에틸 2-[(3-브로모페닐)카보닐]-3-[(4-메톡시페닐)아미노]프로프-2-에노에이트(P1-3)를 혼합물 Z-와 E-이성질체로서 제공하였다.

[0498] 에틸 2-[(3-브로모페닐)카보닐]-3-[(4-메톡시페닐)아미노]프로프-2-에노에이트(P1-3)(3.00g, 7.42mmol)를 200℃에서 Ph_2O(50mℓ)에 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 용액을 200 내지 230℃에서 30분 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 헥산(200mℓ)에 부었다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시켰고 헥산으로 세척하여 0.50g(19%)의 3-[(3-브로모페닐)카보닐]-6-메톡시퀴놀린-4(1*H*)-온(P1-4)을 갈색 고체로서 제공하였다.

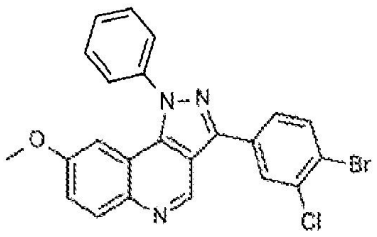
[0499] 3-[(3-브로모페닐)카보닐]-6-메톡시퀴놀린-4(1*H*)-온(P1-4)(0.50g, 1.40mmol), 3,4-다이메틸페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.29g, 1.68mmol), AcOK(0.165g, 1.68mmol)와 AcOH(10mℓ)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 7시간 동안 가열하였고, 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10mℓ)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.35g(55%)의 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P1)을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.55 (s, 1H), 8.23-8.15 (m, 3H), 7.75-7.73(m, 1H), 7.58-7.51 (m, 5H), 6.87 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

[0500] ***제조 2:*** 3-(4-브로모-3-클로로페닐)-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(**P40**)

[0501] 

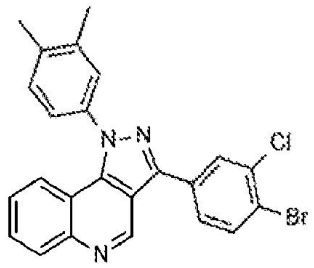
[0502] 에틸 3-(3-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 대신에 에틸 3-(4-브로모-3-클로로페닐)-3-옥소프로파노에이트, p-아니시딘 대신에 아닐린 및 3,4-다이메틸페닐하이드라진 하이드로클로라이드 대신에 페닐하이드라진 하이드로클로라이드를 사용하여 ***제조 1***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS: [MH^+] 434, 435에 의해 분석하였다.

[0503] ***제조 3:*** 3-(4-브로모-3-클로로페닐)-8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(**P41**)

[0504] 

[0505] 에틸 3-(3-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 대신에 에틸 3-(4-브로모-3-클로로페닐)-3-옥소프로파노에이트 및 3,4-다이메틸페닐하이드라진 하이드로클로라이드 대신에 페닐하이드라진 하이드로클로라이드를 사용하여 ***제조 1***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

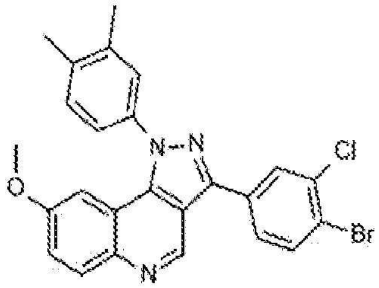
[0506] ***제조 4:*** 3-(4-브로모-3-클로로페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(**P42**)



[0507]

[0508] 에틸 3-(3-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 대신에 에틸 3-(4-브로모-3-클로로페닐)-3-옥소프로파노에이트 및 *p*-아니시딘 대신에 아닐린을 사용하여 ***제조 1***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

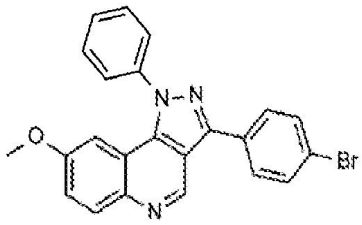
[0509] ***제조 5:*** 3-(4-브로모-3-클로로페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(**P43**)



[0510]

[0511] 에틸 3-(3-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 대신에 에틸 3-(4-브로모-3-클로로페닐)-3-옥소프로파노에이트 및 3,4-다이메틸페닐하이드라진 하이드로클로라이드 대신에 페닐하이드라진 하이드로클로라이드를 사용하여 ***제조 1***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

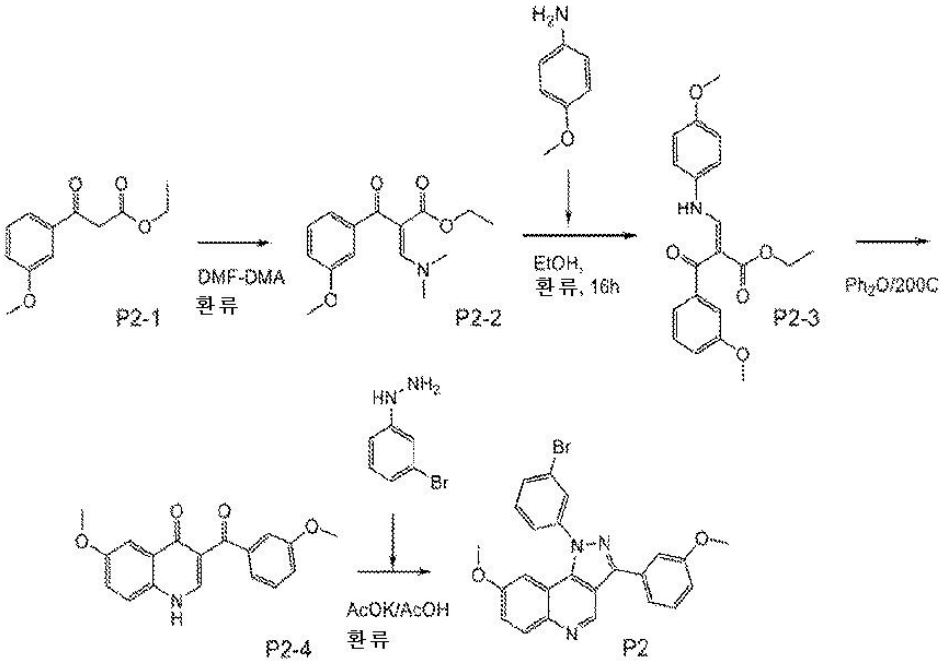
[0512] ***제조 6:*** 3-(4-브로모페닐)-8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(**P44**)



[0513]

[0514] 에틸 3-(3-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 대신에 에틸 3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트 및 3,4-다이메틸페닐하이드라진 하이드로클로라이드 대신에 페닐하이드라진 하이드로클로라이드를 사용하여 ***제조 1***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

[0515] ***제조 7:*** 1-(3-브로모페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(**P2**, **1.79**)



[0516]

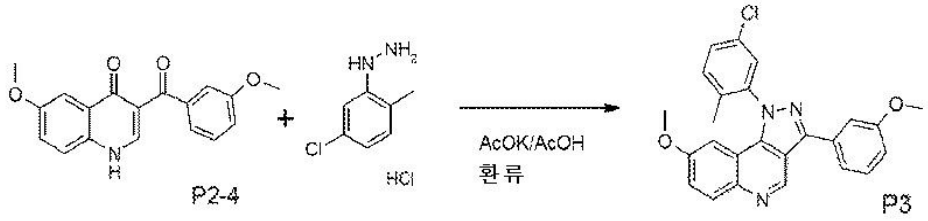
[0517] 에틸 3-(3-메톡시페닐)-3-옥소프로파노에이트(P2-1)(51g, 230mmol)와 DMF-DMA(136g, 1.14mmol)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 8시간 동안 가열하였고, 이어서, 감압 하에 농축시켜 조질의 62.0g(97%)의 에틸 3-(다이메틸아미노)-2-[(3-메톡시페닐)카보닐]프로프-2-에노에이트(P2-2)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0518] 에틸 3-(다이메틸아미노)-2-[(3-메톡시페닐)카보닐]프로프-2-에노에이트(P2-2)(15g, 55mmol), *p*-아니시딘(8.1g, 65mmol)과 무수 EtOH(100㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 밤새 가열하고, 이어서, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 EtOAc의 혼합물(10:1)로 용리하는 실리카 CC로 처리하여 14.0g(73%)의 에틸(2*E*)-3-[(4-메톡시페닐)아미노]-2-[(3-메톡시페닐)카보닐]프로프-2-에노에이트(P2-3)를 혼합물 Z-와 E-이성질체로서 제공하였다.

[0519] 에틸 (2*E*)-3-[(4-메톡시페닐)아미노]-2-[(3-메톡시페닐)카보닐]프로프-2-에노에이트(P2-3)(14.0g, 40mmol)를 200 C에서 Ph_2O(50㎖)에 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 용액을 200 내지 230℃에서 30분 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 헥산(200㎖)에 부었다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시켰고 헥산으로 세척하여 5.70g(44%)의 6-메톡시-3-[(3-메톡시페닐)카보닐]퀴놀린-4(1*H*)-온(P2-4)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0520] 6-메톡시-3-[(3-메톡시페닐)카보닐]퀴놀린-4(1*H*)-온(P2-4)(0.435g, 1.43mmol), 3-브로모페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.479g, 2.15mmol), AcOK(0.210g, 2.15mmol)와 AcOH(10㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 7시간 동안 가열하였고 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10㎖)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.20g(31%)의 표제 화합물 P2(1.79)를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.42 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.93(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.43(d, J=6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

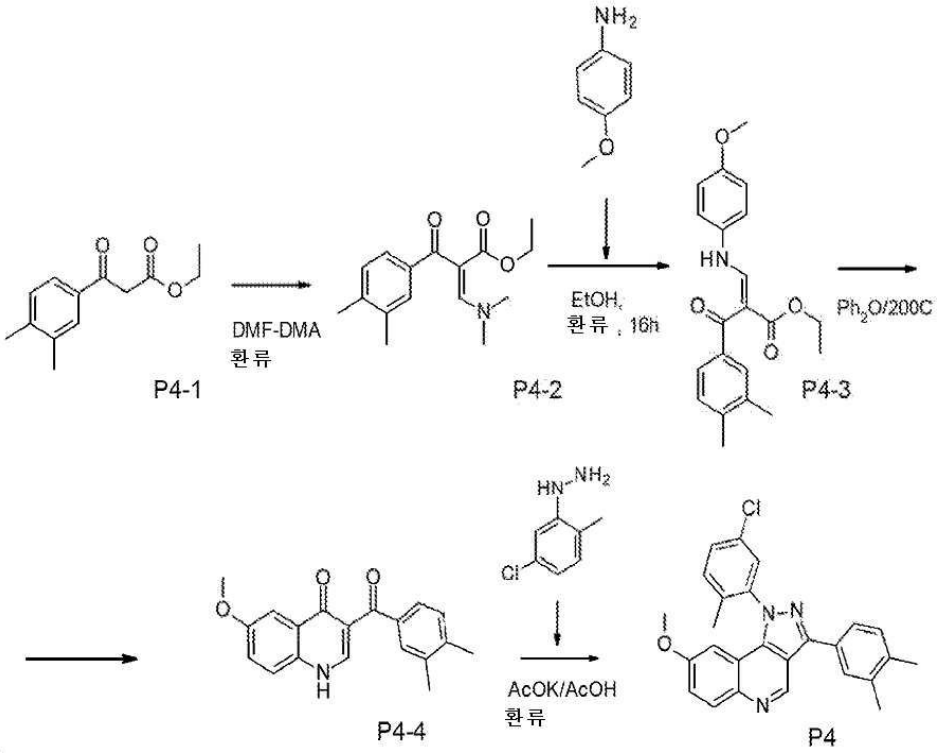
[0521] ***제조 8:*** 1-(5-클로로-2-메틸페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P3, 1.6)



[0522]

[0523] 6-메톡시-3-[(3-메톡시페닐)카보닐]퀴놀린-4(1H)-온(P2-4)(0.30g, 0.97mmol), 3-클로로-6-메틸페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.243g, 1.26mmol), AcOK(0.165g, 1.68mmol)와 AcOH(7㎖)의 혼합물을 교반하였고 환류 하에 7시간 동안 가열하였고 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10㎖)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.18g(43%)의 표제 화합물 P3(1.6)을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.45 (s, 1H), 8.13(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.52 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.43(d, J=6.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53(s, 3H), 1.96 (s, 3H).

[0524] ***제조 9:*** 1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P4, 1.9)



[0525]

[0526] 에틸 3-(3,4-다이메틸페닐)-3-옥소프로파노에이트(P4-1)(12.1g, 55mmol)와 DMF-DMA(33.0g, 275mmol)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 8시간 동안 가열하였고, 이어서, 감압 하에 농축시켜 15.0g(99%)의 에틸 3-(다이메틸아미노)-2-[(3,4-다이메틸페닐)카보닐]프로프-2-에노에이트(P4-2)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

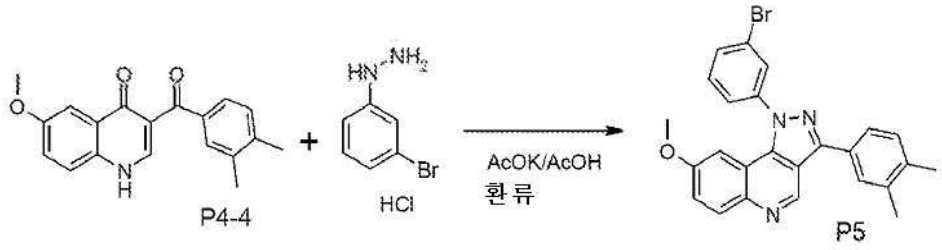
[0527] 에틸 3-(다이메틸아미노)-2-[(3,4-다이메틸페닐)카보닐]프로프-2-에노에이트(P4-2)(15g, 55mmol), *p*-아니시딘(8.1g, 65mmol)과 무수 EtOH(100㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 밤새 가열하고, 이어서, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 EtOAc의 혼합물(10:1)로 용리하는 실리카 CC로 처리하여 14.0g(73%)의 에틸 2-[(3,4-다이메틸페닐)카보닐]-3-[(4-메톡시페닐)아미노]프로프-2-에노에이트(P4-3)를 혼합물 Z-와 E-이성질체로서 제공하였다.

[0528] 2-[(3,4-다이메틸페닐)카보닐]-3-[(4-메톡시페닐)아미노]프로프-2-에노에이트(P4-3)(14.0g, 40mmol)를 200℃에서

Ph_2O(50㎖)에 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 용액을 200 내지 230℃에서 30분 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 헥산(200㎖)에 부었다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시켰고 헥산으로 세척하여 5.70g(44%)의 3-[(3,4-다이메틸페닐)카보닐]-6-메톡시퀴놀린-4(1H)-온(P4-4)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0529] 3-[(3,4-다이메틸페닐)카보닐]-6-메톡시퀴놀린-4(1H)-온(P4-4)(0.500g, 1.63㎜ol), 3-클로로-6-메틸페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.470g, 2.44㎜ol), AcOK(0.24g, 2.44㎜ol)와 AcOH(7㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 7시간 동안 가열하였고 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10㎖)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.35g(55%)의 표제 화합물 P4를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

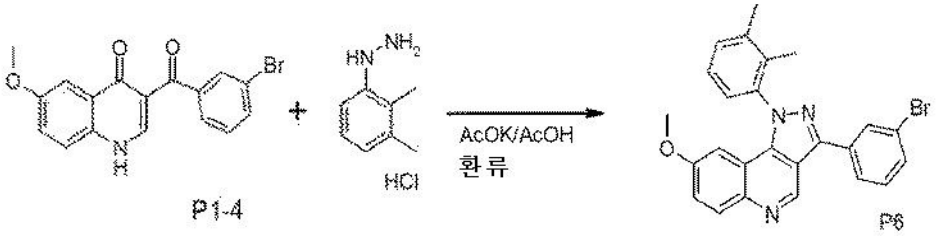
[0530] ***제조 10:*** 1-(3-브로모페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P5, 1.12)



[0531]

[0532] 3-[(3,4-다이메틸페닐)카보닐]-6-메톡시퀴놀린-4(1*H*)-온(P4-4)(0.50g, 1.63㎜ol), 3-브로모페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.546g, 2.44㎜ol), AcOK(0.24g, 2.44㎜ol)와 AcOH(7㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 7시간 동안 가열하였고 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10㎖)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.36g(48%)의 표제 화합물 P5를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.45 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.93-7.81 (m, 4H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.45-7.43(m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 6.88-6.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

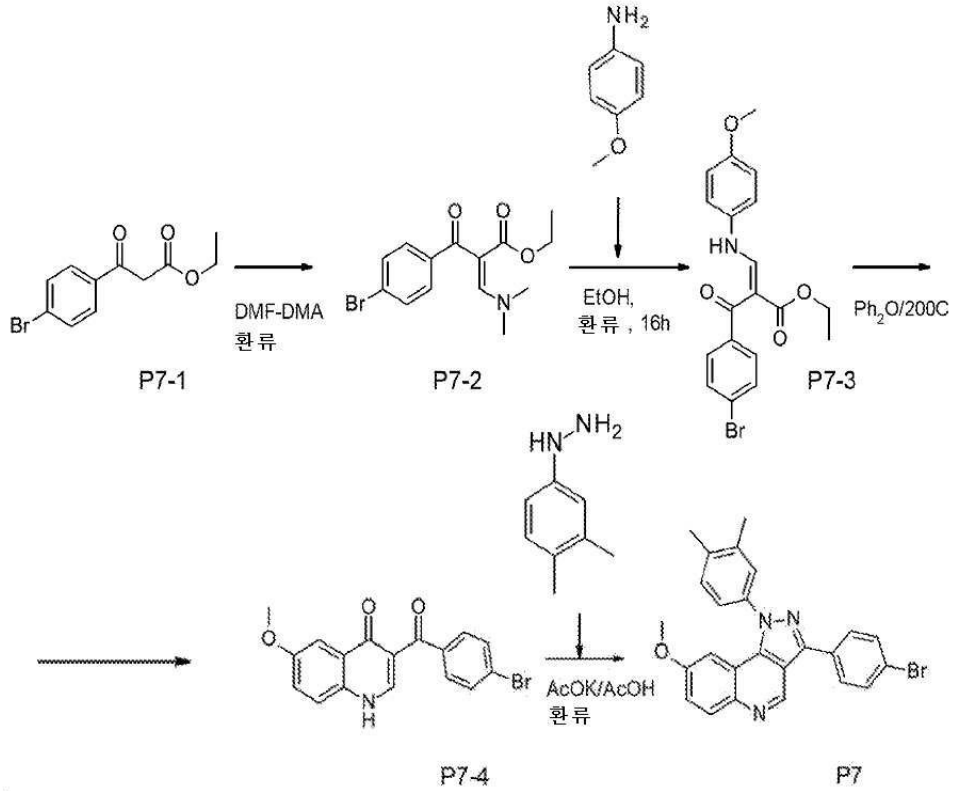
[0533] ***제조 11:*** 3-(3-브로모페닐)-1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P6)



[0534]

[0535] AcOH(10㎖) 중 화합물 3-[(3-브로모페닐)카보닐]-6-메톡시퀴놀린-4(1H)-온(P1-4)(0.420g, 1.18㎜ol)과 2,3-다이메틸페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.303g, 1.76㎜ol)의 혼합물에 AcOK(0.165g, 1.76㎜ol)를 첨가하였고, 혼합물을 110℃에서 7시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 rt로 냉각시키고, 침전물을 여과시켰다. 고체를 AcOH(10㎖)로부터 재결정화하고, 여과 후, Et_2O로 세척하여 60%의 P6 함량으로 0.200g의 조질의 생성물을 제공하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

[0536] ***제조 12:*** 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P7)



[0537]

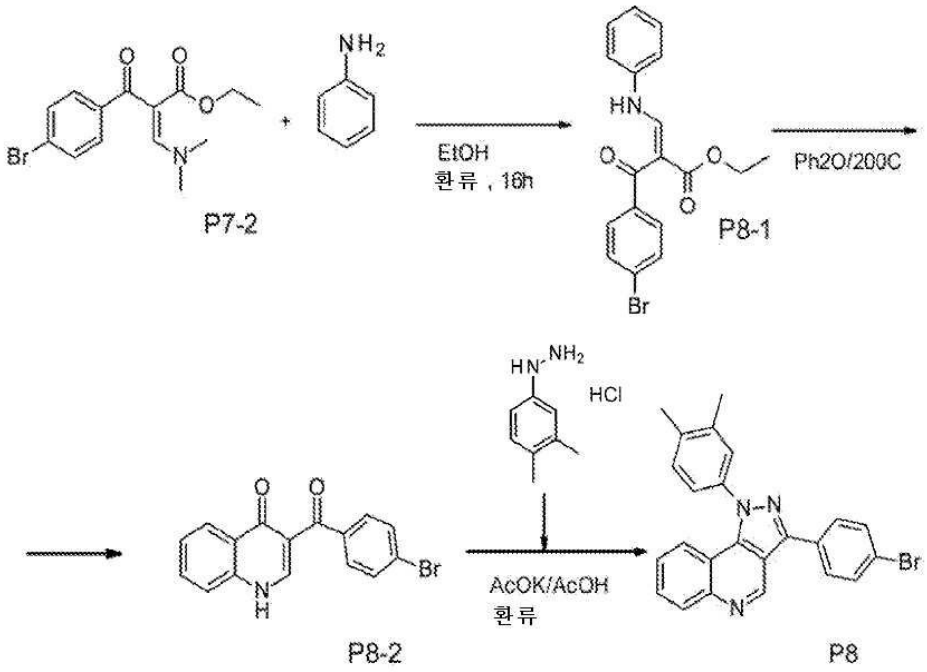
[0538] 에틸 3-(4-브로모페닐)-3-옥소프로파노에이트(P7-1)(5.2g, 19mmol)와 DMF-DMA(13.2g, 110mmol)의 혼합물을 교반하였고, 8시간 동안 환류 하에 가열하였고, 이어서, 감압 하에 농축시켜 6.20g(99%)의 에틸 2-[(4-브로모페닐)카보닐]-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트(P7-2)를 제공하였고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0539] 에틸 2-[(4-브로모페닐)카보닐]-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트(P7-2)(3g, 9mmol), *p*-아니시딘(1.35g, 11mmol)과 무수 EtOH(100㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 밤새 가열하고, 이어서, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 EtOAc의 혼합물(10:1)로 용리하는 실리카 CC로 처리하여 3.1g(83%)의 에틸 2-[(4-브로모페닐)카보닐]-3-[(4-메톡시페닐)아미노]프로프-2-에노에이트(P7-3)를 Z-와 E-이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

[0540] 에틸 2-[(4-브로모페닐)카보닐]-3-[(4-메톡시페닐)아미노]프로프-2-에노에이트(P7-3)(3.00g, 7.42mmol)를 200℃에서 Ph_2O(50㎖)에 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 용액을 200 내지 230℃에서 30분 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 헥산(200㎖)에 부었다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시켰고 헥산으로 세척하여 0.50g(19%)의 3-[(4-브로모페닐)카보닐]-6-메톡시퀴놀린-4(1*H*)-온(P7-4)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0541] 3-[(4-브로모페닐)카보닐]-6-메톡시퀴놀린-4(1*H*)-온(P7-4)(0.50g, 1.40mmol), 3,4-다이메틸페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.29g, 1.68mmol), AcOK(0.165g, 1.68mmol)와 AcOH(10㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 7시간 동안 가열하였고, 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10㎖)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.35g(55%)의 표제 화합물 P7을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.79 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0542] ***제조 13***: 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P8)



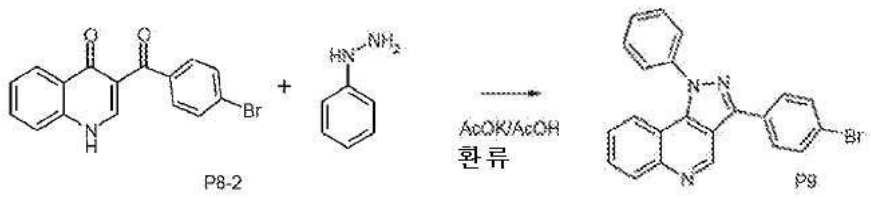
[0543]

[0544] 에틸 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P7-2, ***제조 12*** 참조)(3g, 9mmol), 아닐린(1.04g, 11mmol)과 무수 EtOH(100mℓ)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 밤새 가열하고, 이어서, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 EtOAc의 혼합물(10:1)로 용리하는 실리카 CC로 처리하여 2.0g(58%)의 에틸 2-[(4-브로모페닐)카보닐]-3-(페닐아미노)프로프-2-에노에이트(P8-1)를 Z-와 E-이성질체의 혼합물로서 제공하였다.

[0545] 에틸 2-[(4-브로모페닐)카보닐]-3-(페닐아미노)프로프-2-에노에이트(P8-1)(5.0g, 13.3mmol)를 200℃에서 Ph_2O(50mℓ)에 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 용액을 200 내지 230℃에서 30분 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 헥산(200mℓ)에 부었다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시켰고 헥산으로 세척하여 0.50g(19%)의 3-[(4-브로모페닐)카보닐]퀴놀린-4(1*H*)-온(P8-2)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0546] 3-[(4-브로모페닐)카보닐]퀴놀린-4(1*H*)-온(P8-2)(1.6g, 4.8mmol), 3,4-다이메틸페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.73g, 5.3mmol), AcOK(0.165g, 1.68mmol)와 AcOH(10mℓ)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 7시간 동안 가열하였고 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10mℓ)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.4g(19%)의 표제 화합물 P8을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.63(s, 1H), 8.20 (d, J=8Hz, 1H), 8.09-8.07 (d, J=8Hz, 2H), 7.80-7.75 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.47(s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[0547] ***제조 14***: 3-(4-브로모페닐)-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P9)

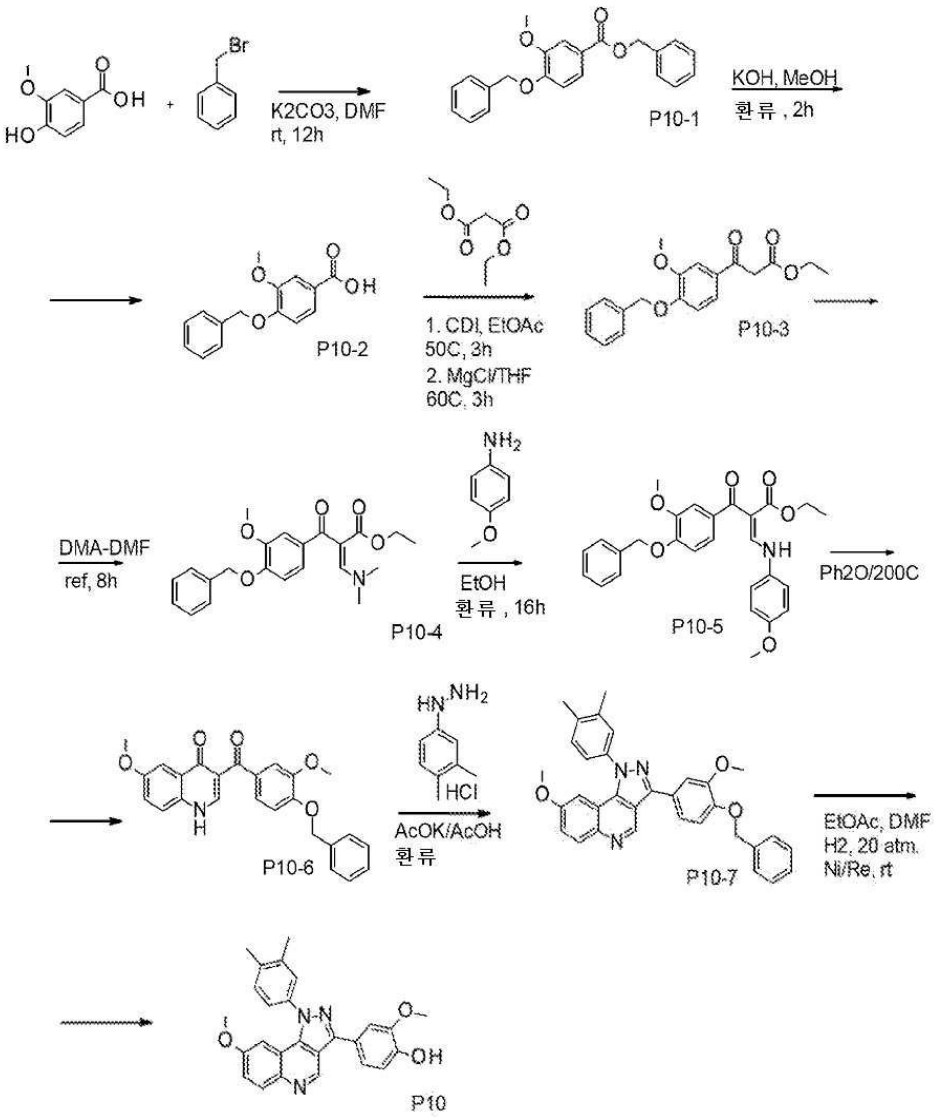


[0548]

[0549] 3-[(4-브로모페닐)카보닐]퀴놀린-4(1H)-온(P8-2, ***제조 13*** 참조)(0.55g, 1.17mmol), 페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(0.36g, 2.5mmol), AcOK(0.165g, 1.68mmol)와 AcOH(10mℓ)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 7시간 동안 가열하였고, 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10mℓ)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.30g(45%)의 표제 화합물 P9를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):

9.59 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.1 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.82-7.75 (m, 8H), 7.50-7.49 (m, 2H).

[0550] *제조 15*: 4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P10)



[0551]

[0552] 4-하이드록시-3-메톡시벤조산(13.25g, 78mmol), 벤질 브로마이드(33.7g, 197mmol), K_2CO_3(38.1g, 276mmol)과 DMF(75㎖)의 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 물(200㎖)로 처리하고, 형성된 침전물을 여과시키고, 동결건조에 의해 건조시켜 27.2g(99%)의 벤질 4-(벤질옥시)-3-메톡시벤조에이트(P10-1)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.60 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.46-7.44 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

[0553] 벤질 4-(벤질옥시)-3-메톡시벤조에이트(P10-1)(27.2g, 78mmol), KOH(6.5g, 117mmol), MeOH(200㎖)와 물(15㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 2시간 동안 가열하였고, 감압 하에 초기 용적의 2/3로 농축시키고 나서, pH = 1 내지 2로 산성화시켰다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고 나서, 동결건조에 의해 건조시켜 4-(벤질옥시)-3-메톡시벤조산(P10-2, 17.5g, 88% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12.60 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

[0554] 4-(벤질옥시)-3-메톡시벤조산(P10-2, 17.5g, 68mmol), CDI(12.1g, 75mmol)와 에틸 아세테이트(200㎖)의 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하여 이미다졸라이드 용액을 형성하였다. $MgCl_2$(25.8g, 271mmol), 에틸 말로네이트의 칼륨염(23.0g, 136mmol)과 THF(200㎖)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였고, 이어서, 이미다졸라이드의

용액을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 교반하였고 환류 하에 밤새 가열하였고, 냉각시키고, 10%의 HCl 수용액으로 처리하여 형성된 침전물을 용해시켰다. 유기층을 분리시키고, 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 EtOAc의 혼합물(10:1)로 용리하는 실리카 CC로 처리하여 14.7g(66%)의 에틸 3-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-3-옥소프로파노에이트(P10-3)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 4H), 3.83(s, 3H). 1.2-1.6 (t, 3H).

[0555] 에틸 3-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-3-옥소프로파노에이트(P10-3)(14.7g, 45mmol)와 DMF-DMA(58.0g, 675mmol)의 혼합물을 교반하였고, 8시간 동안 환류 하에 가열하였고, 이어서, 감압 하에 농축시켜 17.25g(99%)의 에틸(2*Z*)-2-{[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]카보닐}-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트(P10-4)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

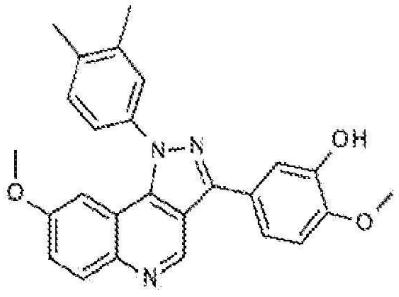
[0556] 에틸 2-{[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]카보닐}-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트(P10-4)(16.13g, 58mmol) 및 *p*-아니시딘(8.61g, 70mmol)과 무수 EtOH(100㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 밤새 가열하고, 이어서, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 EtOAc의 혼합물(10:1)로 용리하는 실리카 CC에 적용하여 14.8g(72%)의 에틸 (2*Z*)-2-{[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]카보닐}-3-[(4-메톡시페닐)아미노]프로프-2-에노에이트(P10-5)를 혼합물 *Z*-와 *E*-이성질체로서 제공하였다.

[0557] 에틸 2-{[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]카보닐}-3-[(4-메톡시페닐)아미노]프로프-2-에노에이트(P10-5, 7.00g, 15.16mmol)를 200℃에서 Ph_2O(100㎖)에 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 용액을 200 내지 230℃에서 30분 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 헥산(200㎖)에 부었다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시켰고 헥산으로 세척하여 2.50g(40%)의 3-{[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]카보닐}-6-메톡시퀴놀린-4(1H)-온(P10-6)을 제공하였다.

[0558] 3-{[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]카보닐}-6-메톡시퀴놀린-4(1H)-온(P10-6, 1.65g, 3.98mmol), 3,4-다이메틸페닐하이드라진 하이드로클로라이드(0.82g, 4.77mmol), AcOK(0.48g, 4.77mmol)와 AcOH(30㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 7시간 동안 가열하였고 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH로부터 재결정화에 의해 정제한 후에 Et_2O로 세척하여 1.10g(53%)의 3-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P10-7)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.41 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=8.3 Hz, J2=1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7.51-7.38 (m, 8H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[0559] 3-[4-(벤질옥시)-3-메톡시페닐]-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P10-7, 1.00g, 1.93mmol), EtOAc(20㎖), DMF(4㎖)와 Ni/Re(300mg)의 혼합물에 주위 온도에서 16시간 동안 20 atm에서 수소화하였고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 아세톤으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 0.51g(62%)의 4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P10)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.73(br., 1H), 9.41 (s, 1H), 8.00 (br., 1H), 7.51-7.36 (m, 6H), 6.99-6.90(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

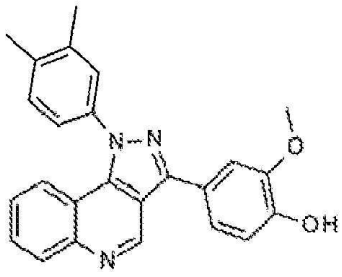
[0560] ***제조 16***: 5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P27)

[0561] 

[0562] 4-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 3-하이드록시-4-메톡시벤조산을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라

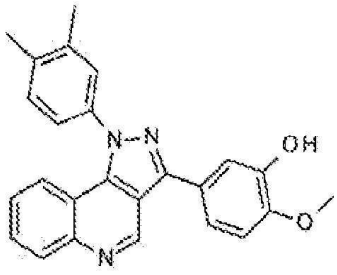
화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

[0563] ***제조 17:*** 4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P28)

[0564] 

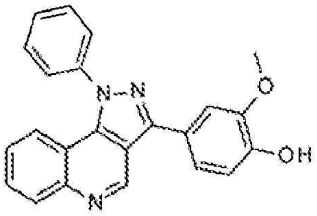
[0565] *p*-아니시딘 대신에 아닐린을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

[0566] ***제조 18:*** 5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P29)

[0567] 

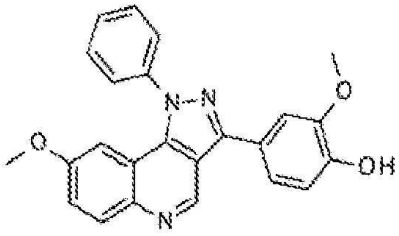
[0568] 4-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 3-하이드록시-4-메톡시벤조산 및 *p*-아니시딘 대신에 아닐린을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

[0569] ***제조 19:*** 2-메톡시-4-(1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀(P30)

[0570] 

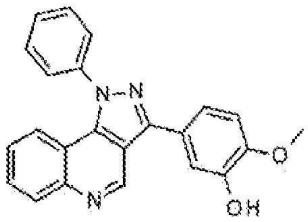
[0571] 3,4-다이메틸페닐하이드라진 대신에 페닐하이드라진 및 *p*-아니시딘 대신에 아닐린을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

[0572] ***제조 20:*** 2-메톡시-4-(8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀(P31)

[0573] 

[0574] 3,4-다이메틸페닐하이드라진 대신에 페닐하이드라진을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

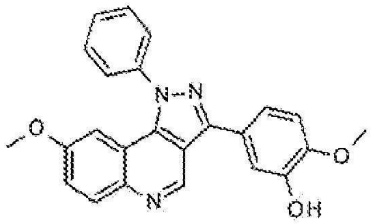
[0575] ***제조 21:*** 2-메톡시-5-(1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀(P32)



[0576]

[0577] 3,4-다이메틸페닐하이드라진 대신에 페닐하이드라진 및 *p*-아니시딘 대신에 아닐린 및 4-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 3-하이드록시-4-메톡시벤조산을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

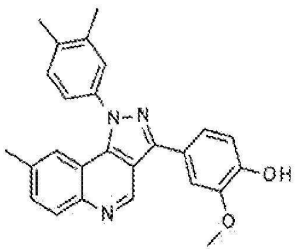
[0578] ***제조 22:*** 2-메톡시-5-(8-메톡시-1-페닐-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일)페놀(P33)



[0579]

[0580] 3,4-다이메틸페닐하이드라진 대신에 페닐하이드라진 및 4-하이드록시-3-메톡시벤조산 대신에 3-하이드록시-4-메톡시벤조산을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

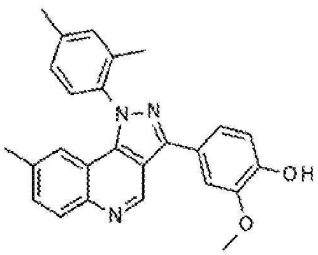
[0581] ***제조 23:*** 4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P34)



[0582]

[0583] *p*-아니시딘 대신에 *p*-톨루이딘을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

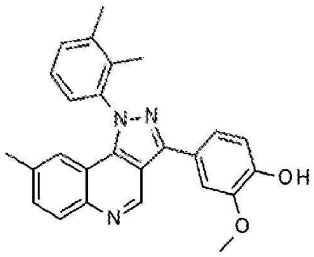
[0584] ***제조 24:*** 4-[1-(2,4-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P35)



[0585]

[0586] *p*-아니시딘 대신에 *p*-톨루이딘 및 3,4-다이메틸페닐하이드라진 대신에 2,4-다이메틸페닐하이드라진을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

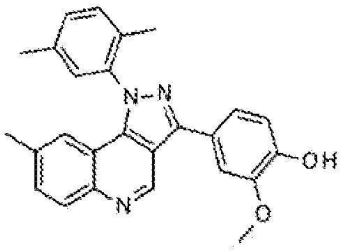
[0587] ***제조 25:*** 4-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P36)



[0588]

[0589] *p*-아니시딘 대신에 *p*-톨루이딘 및 3,4-다이메틸페닐하이드라진 대신에 2,3-다이메틸페닐하이드라진을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

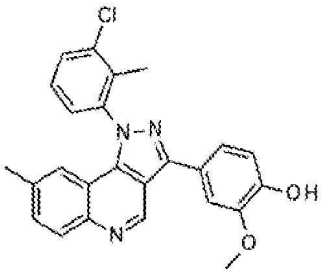
[0590] ***제조 26:*** 4-[1-(2,5-다이메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P37)



[0591]

[0592] *p*-아니시딘 대신에 *p*-톨루이딘 및 3,4-다이메틸페닐하이드라진 대신에 2,5-다이메틸페닐하이드라진을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

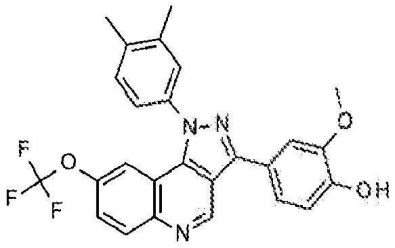
[0593] ***제조 27:*** 4-[1-(3-클로로-2-메틸페닐)-8-메틸-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P38)



[0594]

[0595] *p*-아니시딘 대신에 *p*-톨루이딘 및 3,4-다이메틸페닐하이드라진 대신에 3-클로로-2-메틸페닐하이드라진을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

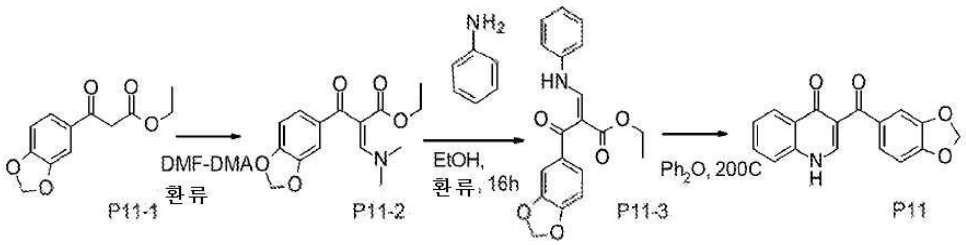
[0596] ***제조 28:*** 4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-(트라이플루오로메톡시)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P39)



[0597]

[0598] *p*-아니시딘 대신에 *p*-트라이플루오로메톡시아닐린을 사용하여 ***제조 15***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

[0599] ***제조 29:*** 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)퀴놀린-4(1H)-온(P11)



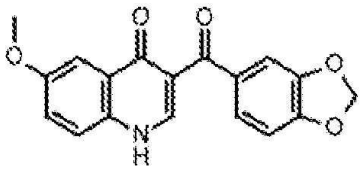
[0600]

[0601] 에틸 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-3-옥소프로파노에이트(P11-1)(10g, 42.3mmol)와 DMF-DMA(27.2g, 228mmol)의 혼합물을 환류하에 8시간 동안 가열하였고, 감압 하에 농축시켜 12.32g(97%)의 에틸 2-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트(P11-2)를 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0602] 에틸 2-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)-3-(다이메틸아미노)프로프-2-에노에이트(P11-2)(10.0g, 34.3mmol), 아닐린(3.50g, 37.8mmol)과 무수 EtOH(100㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류 하에 밤새 가열하고, 이어서, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 헥산과 EtOAc의 혼합물(10:1)로 용리하는 실리카 CC에 적용하여 8.15g(70%)의 에틸 2-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)-3-(페닐아미노)프로프-2-에노에이트(P11-3)를 혼합물 *Z*-와 *E*-이성질체로서 제공하였다.

[0603] 에틸 2-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)-3-(페닐아미노)프로프-2-에노에이트(5.0g, 14.8mmol)를 200℃에서 Ph_2O(50㎖)에 교반하면서 첨가하였다. 얻어진 용액을 200 내지 230℃에서 30분 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 헥산(100㎖)에 부었다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시켰고 헥산으로 세척하여 1.64g(38%)의 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)퀴놀린-4(1H)-온(P11)을 제공하였다.

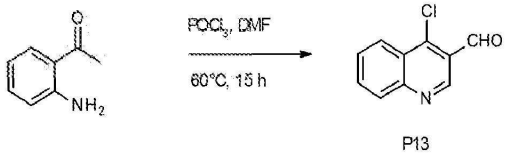
[0604] ***제조 30:*** 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)-6-메톡시퀴놀린-4(1H)-온(P12)



[0605]

[0606] 아닐린 대신에 4-메톡시아닐린을 사용하여 ***제조 29***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 생성물을 LCMS에 의해 분석하였다.

[0607] ***제조 31:*** 4-클로로퀴놀린-3-카브알데하이드(P13)

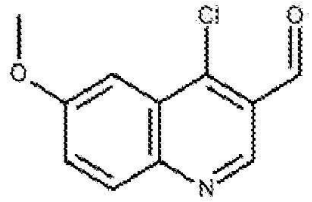


[0608]

[0609] -5 내지 0℃의 온도를 유지하면서 비활성 분위기 하에 DMF(50㎖)에 교반하면서 $POCl_3$(23㎖, 246mmol)를 적가한 후에 혼합물을 30분 동안 주위 온도에서 교반함으로써 빌스메이어(Vilsmeier) 시약을 처음 제조하였다. 이어서, 1-(2-아미노페닐)에탄온(5.0㎖, 41mmol)을 30분 이내에 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하였고 60℃에서 16시간 동안 가열하고, 주위 온도로 냉각시키고, 파쇄한 얼음(400 g)과 물(200㎖)의 격렬하게 교반한 혼합물에 부었고, $NaHCO_3$의 부분적 적가에 의해 pH 6 내지 7로 중화시켰다. 침전물을 여과시키고, $CHCl_3$ 중에 용해시키고, 물로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고 나서, 여과 후, 감압하에 농축시키고, 잔사를 EtOAc와 헵탄(1:2)의 혼합물로 재결정화에 의해 정제하여 4.45g(57%)의 4-클로로퀴놀린-3-카브알데하이드(P13)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.55 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.04

(m, 1H), 7.88 (m, 1H).

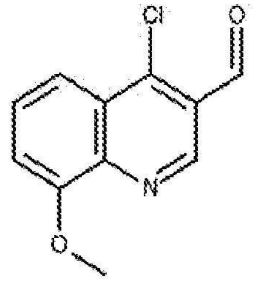
[0610] ***제조 32:*** 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(P14)



[0611]

[0612] 1-(2-아미노페닐)에탄온 대신에 1-(2-아미노-5-메톡시페닐)에탄온을 사용하여 ***제조 31***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.55 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

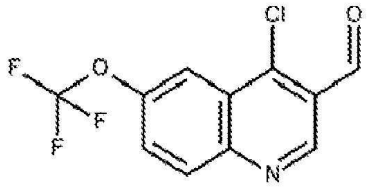
[0613] ***제조 33:*** 4-클로로-8-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드(P15)



[0614]

[0615] 1-(2-아미노페닐)에탄온 대신에 1-(2-아미노-3-메톡시페닐)에탄온을 사용하여 ***제조 31***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.55 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

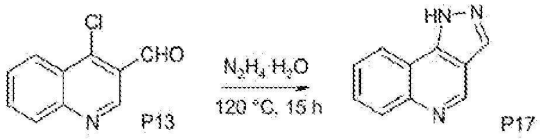
[0616] ***제조 34:*** 4-클로로-6-(트라이플루오로메톡시)퀴놀린-3-카브알데하이드(P16)



[0617]

[0618] 1-(2-아미노페닐)에탄온 대신에 1-[2-아미노-5-(트라이플루오로메톡시)페닐]에탄온을 사용하여 ***제조 31***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

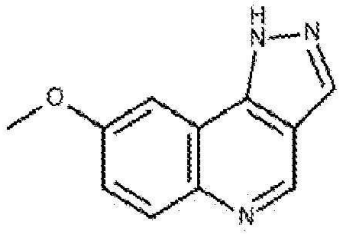
[0619] ***제조 35:*** 1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P17)



[0620]

[0621] 4-클로로퀴놀린-3-카브알데하이드(P13, 4.0g, 21mmol)와 하이드라진 수화물(40㎖)의 혼합물을 교반하였고, 120℃에서 15시간 동안 가열하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 교반한 냉수(250㎖)에 부었다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물, 에터로 세척하고 나서, 60℃에서 건조시켜 3.41g(96%)의 1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P17)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.33(s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H).

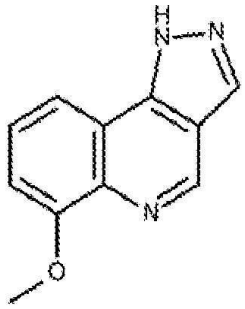
[0622] ***제조 36:*** 8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P18)



[0623]

[0624] 4-클로로퀴놀린-3-카브알데하이드 대신에 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드를 사용하여 ***제조 35***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.11 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

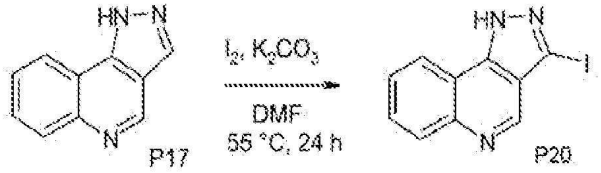
[0625] ***제조 37:*** 6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P19)



[0626]

[0627] 4-클로로퀴놀린-3-카브알데하이드 대신에 4-클로로-8-메톡시퀴놀린-3-카브알데하이드를 사용하여 ***제조 35***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.25 (brs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

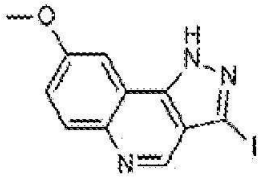
[0628] ***제조 38:*** 3-아이오도-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P20)



[0629]

[0630] DMF(200㎖) 중 1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P17, ***제조 35*** 참조)(3.40g, 20mmol)과 K_2CO_3(6.90g, 50mmol)의 교반 혼합물에 I_2(10.15g, 40mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 18시간 동안 교반하였고 빙랭수(300㎖)에 부었다. 형성된 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고 나서, 60℃에서 건조시켜 5.81g(98%)의 3-아이오도-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P20)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.75 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74 (m, 1H).

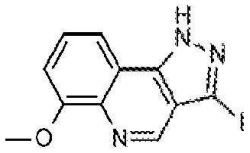
[0631] ***제조 39:*** 3-아이오도-8-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P21)



[0632]

[0633] 1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P18)을 사용하여 ***제조 38***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.57 (s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

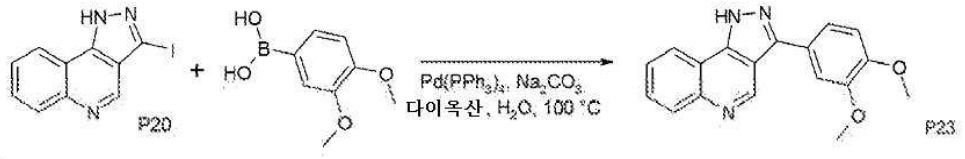
[0634] ***제조 40***: 3-아이오도-6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P22)



[0635]

[0636] 1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 6-메톡시-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(P19)을 사용하여 ***제조 38***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.69 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

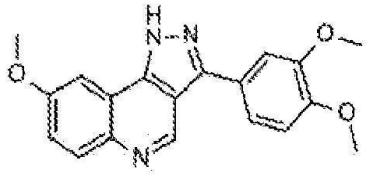
[0637] ***제조 41***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P23)



[0638]

[0639] 3-아이오도-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P20, ***제조 38*** 참조)(5.31g, 18mmol), 3,4-다이메톡시보론산(3.93g, 21.6mmol)과 Na_2CO_3(5.72g, 54mmol), $Pd(PPh_3)_4$(1.04g, 0.9mmol), 다이옥산(150mℓ)과 물(30mℓ)의 혼합물을 탈기시키고, Ar 분위기하에 100℃에서 15시간 동안 교반하고, 냉각시킨 후에, 물(450mℓ)로 희석시키고, *i*-PrOAc(3×150mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 MTBE로 처리하고, 여과 후, 60℃에서 건조시켜 3-(3,4-다이메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P23)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.33(s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.47(m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

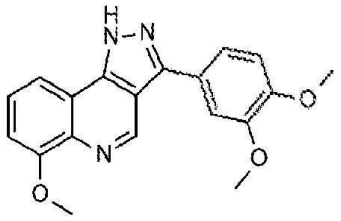
[0640] ***제조 42***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P24)



[0641]

[0642] 3-아이오도-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-아이오도-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P21)을 사용하여 ***제조 41***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.18 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

[0643] ***제조 43***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P25)

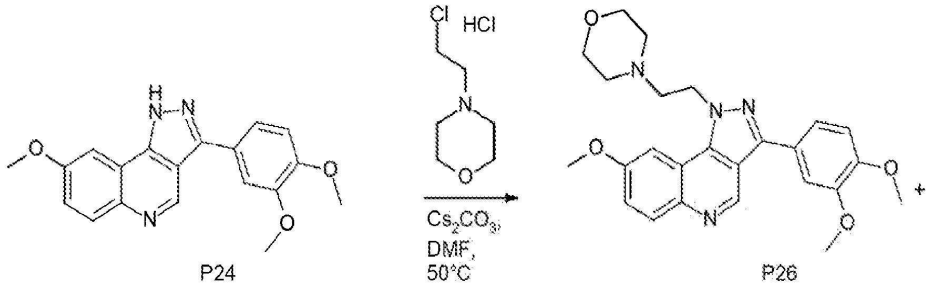


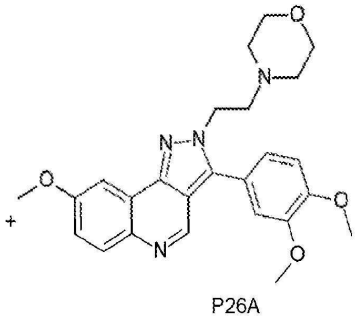
[0644]

[0645] 3-아이오도-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-아이오도-6-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P22)을 사용하여 ***제조 41***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 14.28 (s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

[0646] **화합물의 대표적인 실시예**

[0647] ***실시예 1***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-2-(2-몰폴린-4-일에틸)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.40) 및 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-2-(2-몰폴린-4-일에틸)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.40a)



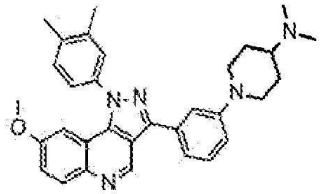


[0648]

[0649] 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P24)(198㎎, 0.59㎜ol), Cs_2CO_3(385㎎, 1.18㎜ol), 4-(2-클로로에틸)몰폴린 하이드로클로라이드(110㎎, 0.59㎜ol)와 DMF(2㎖)의 혼합물을 주위 온도에서 48시간 동안 교반하였고, EtOAc로 희석시키고, 물, 염수로 세척하고 나서, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC 정제로 처리하여 17㎎(6%)의 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-2-(2-몰폴린-4-일에틸)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P26, 1.40) 및 50㎎(19%)의 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-2-(2-몰폴린-4-일에틸)-2*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P26A)을 제공하였다. 2D-NOESY NMR 분광법을 사용하여 구조 지정을 행하였다. P26 (1.40): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.29 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.03(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.53(m, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (m, 4H); LCMS (ESI) *m/z* 449.5 $[M + H]^+$. P26A: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.84 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.23(m, 1H), 4.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.43(m, 4H), 2.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.25 (m,

4H); LCMS (ESI) *m/z* 449.5 $[M + H]^+$.

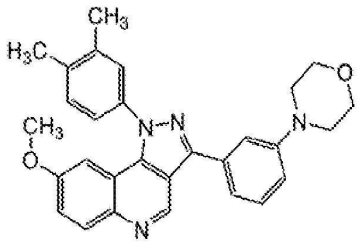
[0650] ***실시예 2***: 1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]페닐}-*N*,*N*-다이메틸피페리딘-4-아민(1.1).



[0651]

[0652] 비활성 분위기하에 밀봉관에서 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P1)(50.0mg, 0.109mmol), 4-다이메틸아미노-피페리딘(21.0mg, 0.163mmol), t-BuONa(21.0mg, 0.218mmol), XPhos(5.1mg, 0.011mmol), $Pd(OAc)_2$(1.2mg, 0.005mmol) 및 탈기시킨 다이옥산(1mℓ)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였고, 냉각시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 DCM과 EtOAc(25 내지 50%)의 혼합물로 용리하는 실리카 FC로 처리하여 17.0mg(33%)의 1-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]페닐}-*N*,*N*-다이메틸피페리딘-4-아민(1.1)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.37 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.07-7.03(m, 1H), 6.97 (d, J=2.7 Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.22-3.11 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.43(s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H).

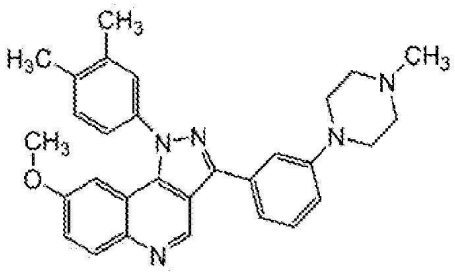
[0653] ***실시예 3***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-(3-몰폴린-4-일페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린(1.2).



[0654]

[0655] 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 몰폴린을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.39 (s, 1H), 8.19 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.59-7.39 (m, 6H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.06-7.03(m, 1H), 6.99-6.98 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.30-3.28 (m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.40 (s, 3H).

[0656] ***실시예 4***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.3).

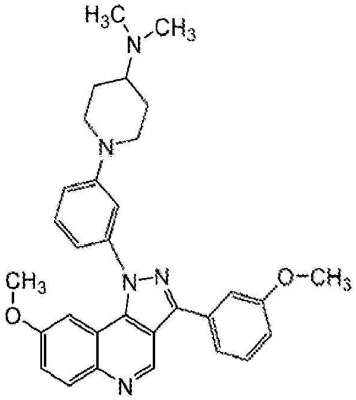


[0657]

[0658] 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 N-메틸피페라진을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 7H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.87 (d, J=2.7 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.26-3.23(m, 4H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

[0659] ***실시예 5***: 1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-1-일]페닐}-*N*,*N*-다이메틸피페리딘-4-아

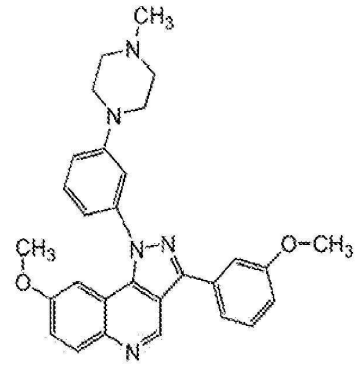
민(1.4).



[0660]

[0661] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 1-(3-브로모페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P2)을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 21%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 6H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H).

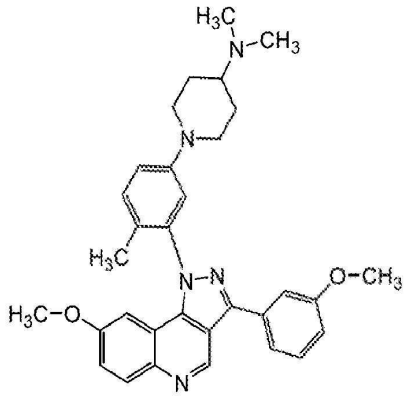
[0662] ***실시예 6***: 8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1-[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.5).



[0663]

[0664] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 1-(3-브로모페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P2) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 44%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.42 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.59 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.92-6.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 7H), 2.27-2.20 (m, 4H).

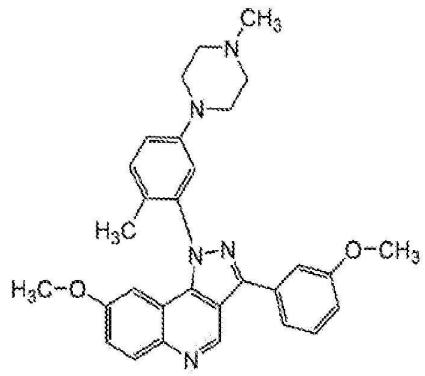
[0665] ***실시예 7***: 1-{3-[8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-*N*,*N*-다이메틸피페리딘-4-아민(1.7)



[0666]

[0667] P1 대신에 P3, 및 4-다이메틸아미노-피페리딘을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.45 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.25-7.23(m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.31 (br., 1H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.31-2.29 (br, 6H), 1.86-1.81 (m, 5H), 1.56-1.57 (m, 2H).

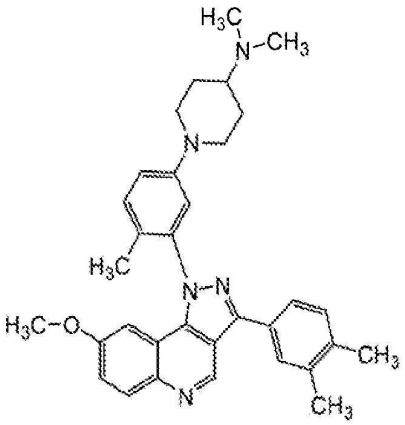
[0668] ***실시예 8***: 8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1-[2-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 (1.8)



[0669]

[0670] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 1-(5-클로로-2-메틸페닐)-8-메톡시-3-(3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P3) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 1-메틸-피페라진을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 18%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.45 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.64-6.63(m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

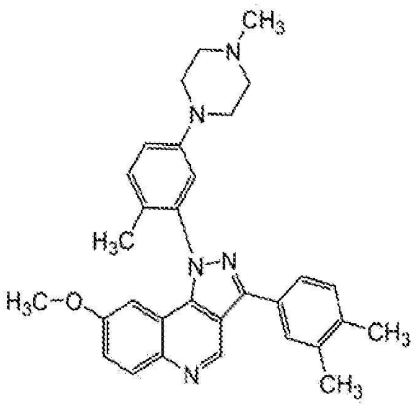
[0671] ***실시예 9***: 1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-1-일]-4-메틸페닐}-*N*,*N*-다이메틸피페리딘-4-아민(1.10).



[0672]

[0673] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P4)을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 53%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.45 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.8 1H), 742-7.34 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 9H), 1.91-1.80 (m, 5H), 1.59-1.50 (m, 2H).

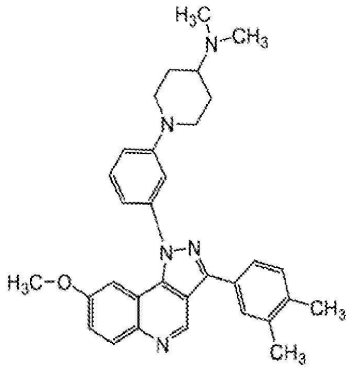
[0674] ***실시예 10***: 3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1-[2-메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 (1.11).



[0675]

[0676] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P4) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 1-메틸-피페라진을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 41%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.45 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.88-7.83(m, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H), 7.24 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.17-7.18 (m, 1H), 6.64-6.63(m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 4H), 2.44-2.41 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.18 (m, 3H), 1.82 (s, 3H).

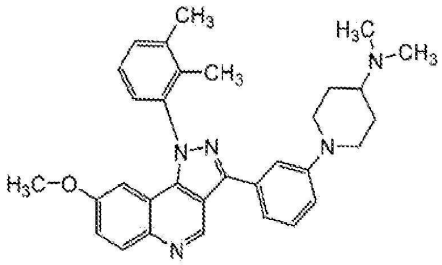
[0677] ***실시예 11***: 1-{3-[3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-1-일]페닐}-*N*,*N*-다이메틸피페리딘-4-아민(1.13)



[0678]

[0679] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 1-(3-브로모페닐)-3-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P5)을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

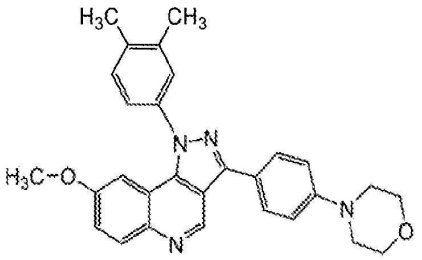
[0680] ***실시예 12***: 1-{3-[1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]페닐}-*N*,*N*-다이메틸피페리딘-4-아민(1.14).



[0681]

[0682] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(3-브로모페닐)-1-(2,3-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P6)을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 12%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.31 (m, 7H), 7.13(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.77 (t, J = 12.1, 2H), 2.53(s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.64 (m, 2H).

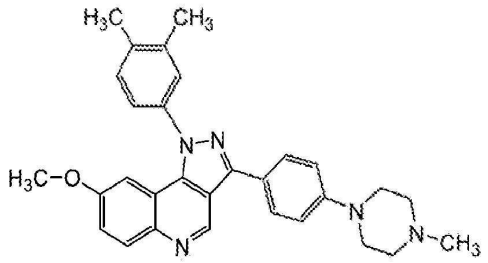
[0683] ***실시예 13***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-(4-몰폴린-4-일페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.15)



[0684]

[0685] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P7) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 몰폴린을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 22%. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.39 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.40 (s, 3H).

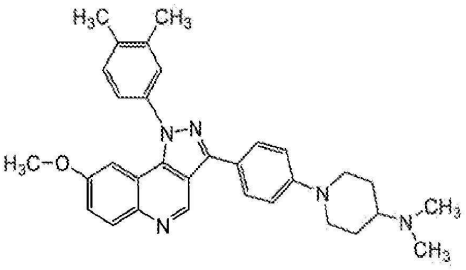
[0686] ***실시예 14***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.16)



[0687]

[0688] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P7) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 1-메틸-피페라진을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 29%. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.38 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.47(s, 2H), 7.38 (dd, J_1 = 9.0 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.53-2.44 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

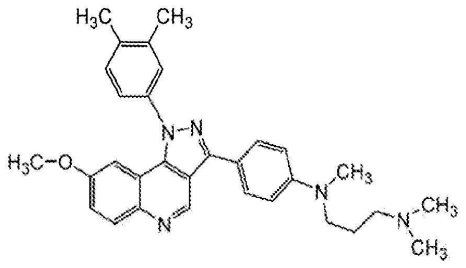
[0689] ***실시예 15***: 1-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]페닐}-*N*,*N*-다이메틸피페리딘-4-아민(1.17)



[0690]

[0691] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P7)을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 5%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.37 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.39 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.53(s, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.51-2.47(m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H).

[0692] ***실시예 16***: *N*-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]페닐}-*N*,*N*',*N*'-트라이메틸프로판-1,3-다이아민(1.18)

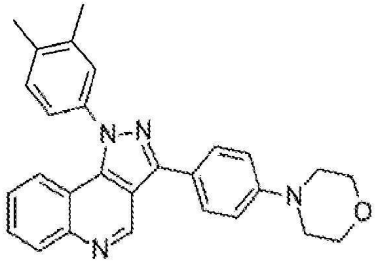


[0693]

[0694] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P7) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 *N*,*N*,*N*'-트라이메틸프로판-1,3-다이아민을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 17%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.37 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 3H), 3.53(s, 3H), 3.45-3.42 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.39 (s, 3H),

2.36 (s, 3H), 2.23-2.21 (m, 5H), 1.74-1.68 (m, 2H).

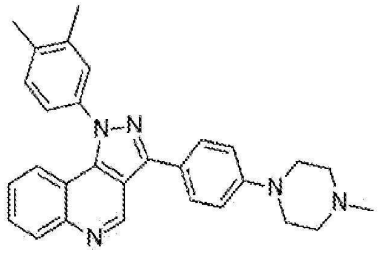
[0695] ***실시예 17***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-3-(4-몰폴린-4-일페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.20)



[0696]

[0697] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P8) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 몰폴린을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 39%. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.51 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.97-3.87 (m, 4H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

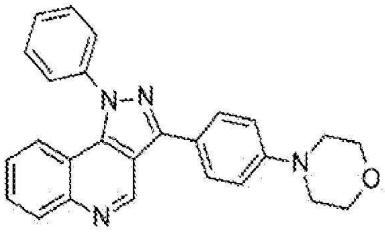
[0698] ***실시예 18***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-3-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.21)



[0699]

[0700] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P8) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 1-메틸-피페라진을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 13%. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.50 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 4H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38(s, 3H).

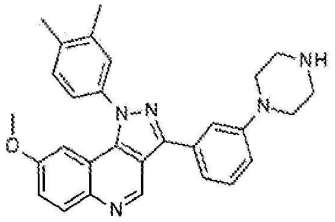
[0701] ***실시예 19***: 3-(4-몰폴린-4-일페닐)-1-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.23)



[0702]

[0703] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(***제조 14*** 참조) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 몰폴린을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.52 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.72-7.60 (m, 7H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.93-3.91 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 4H).

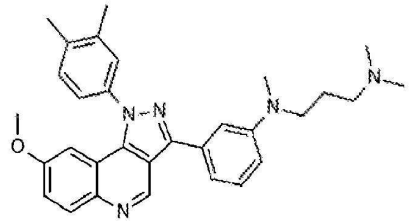
[0704] ***실시예 20***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-[3-(피페라진-1-일)페닐]-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.41)



[0705]

[0706] 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 피페라진을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

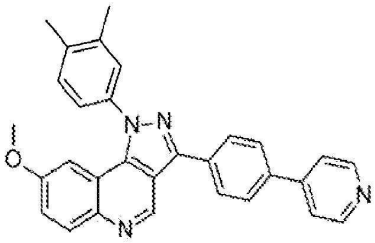
[0707] ***실시예 21***: *N*-{3-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]페닐}-*N*,*N*′,*N*′-트라이메틸프로판-1,3-다이아민(1.42)



[0708]

[0709] 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 *N*,*N*,*N*'-트라이메틸프로판-1,3-다이아민을 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

[0710] ***실시예 22***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-(4-피리딘-4-일페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.19)



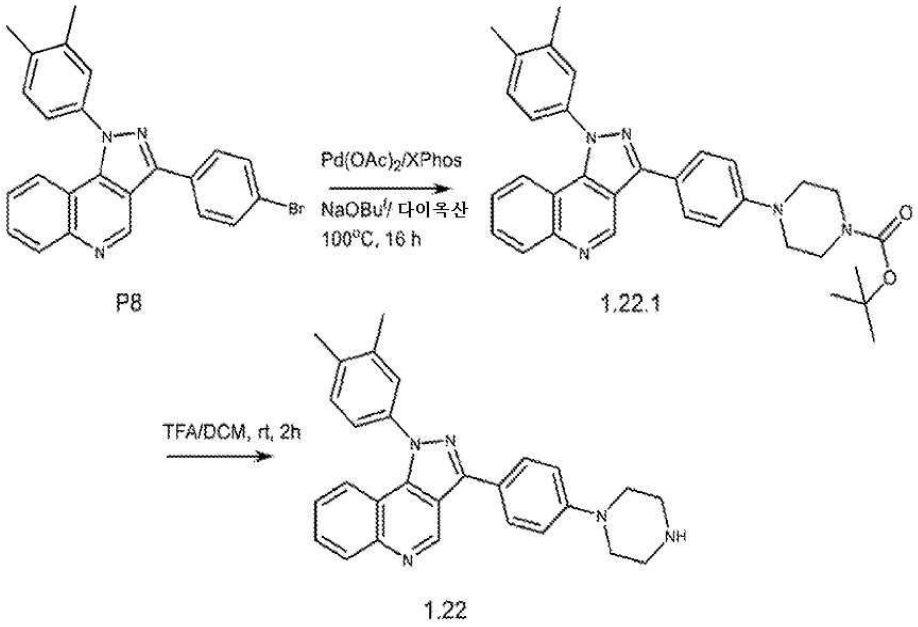
[0711]

[0712] 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P7, 140㎎, 0.305㎜ol), 피리딘-4-일보론산(45㎎. 0.366㎜ol), 탄산세슘(199㎎, 0.611㎜ol), $Pd(PPh_3)_4$(35㎎, 0.03㎜ol)와 다이옥산(5㎖)의 탈기시킨 혼합물을 교반하고, 100℃에서 12시간 동안 밀봉관에서 가열하고, 냉각시키고 나서, EtOAc로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 여과액을 $NaHCO_3$의 포화 수용액, 물, 염수로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 DCM와 EtOAc의 혼합물(9:1)로 용리하는 실리카 CC로 처리하여 100㎎(71%)의 표제 화합물 1.19를 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.72 (s, 1H), 8.97 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.24-8.18 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.55-7.53(m, 3H), 6.89 (d, J=2.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[0713] ***실시예 23***: 4-{[(1*S*)-2-하이드록시-1-페닐에틸]아미노}-*N*-메틸-2-[(2-메틸-3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노]피리미딘-5-카복스아마이드 - **화합물 44**.

[0714] 4-{[(1*S*)-2-하이드록시-1-페닐에틸]아미노}-2-{[3-메틸-4-(메틸설폰일)페닐]아미노}피리미딘-5-카복실산 대신에 4-{[(1*S*)-2-하이드록시-1-페닐에틸]아미노}-2-[(2-메틸-3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)아미노]피리미딘-5-카복실산 및 에틸아민 하이드로클로라이드 대신에 메틸아민 하이드로클로라이드를 사용하여 ***실시예 19***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

[0715] ***실시예 24***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-3-(4-피페라진-1-일페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.22)

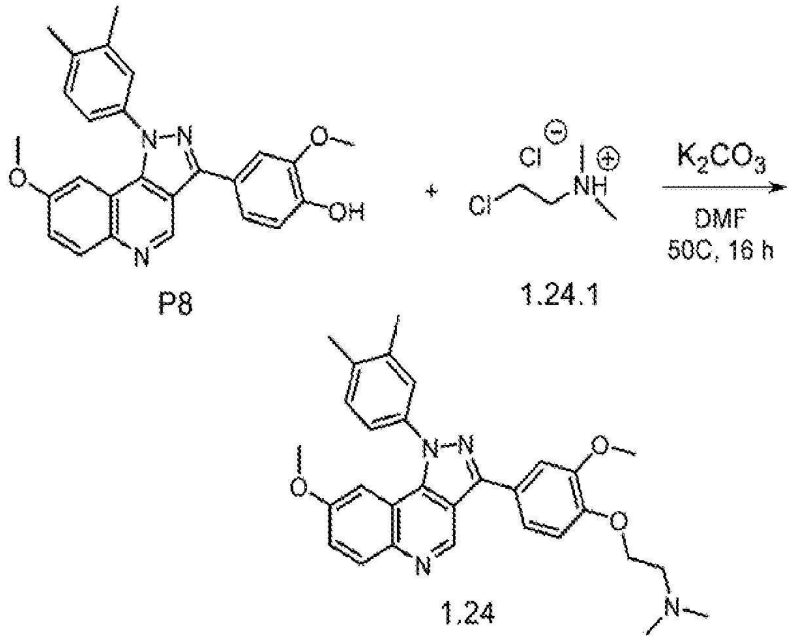


[0716]

[0717] 3-(3-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 대신에 3-(4-브로모페닐)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P8) 및 4-다이메틸아미노-피페리딘 대신에 *tert*-뷰틸 피페라진-1-카복실레이트를 사용하여 ***실시예 2***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 40%의 *tert*-뷰틸 4-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]페닐}피페라진-1-카복실레이트(1.22.1).

[0718] 1.22.1(50.0㎎, 0.094㎜ol), DCM(1㎖)과 TFA(0.3㎖)의 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였고, DCM(5㎖)으로 희석시키고, $NaHCO_3$의 10% 수용액, 물로 세척하고 나서, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사에 HPLC 정제를 실시하고 나서, 얻어진 TFA 염을, 다이옥산 중 HCl의 과량의 3M 용액으로 DCM 중에서 이의 용액의 처리 다음에 Et_2O에 의한 희석에 의해 HCl 염으로 전환시켰다. 형성된 침전물을 원심분리에 의해 분리하여, Et_2O로 2회 세척하고, 건조시켜 12.0㎎(28%)의 표제 화합물 1.22를 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.91 (s, 1H), 9.51 (br s, 2H), 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73(t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.43-7.37.526 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.29-3.17 (m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.37 (s, 3H).

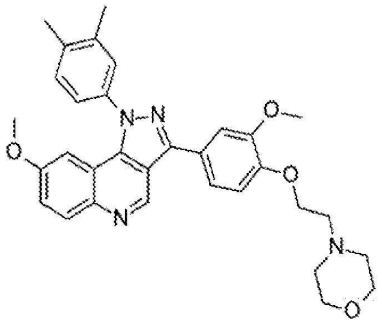
[0719] ***실시예 25***: 2-{4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페녹시}-*N*,*N*-다이메틸에탄아민(1.24)



[0720]

[0721] 4-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P10, 100㎎, 0.235㎜ol), K_2CO3(83㎎, 0.600㎜ol), (2-클로로에틸)다이메틸아민 하이드로클로라이드(1.24.1)(44㎎, 0.305㎜ol)와 DMF(1㎖)의 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, 물(10㎖)로 희석시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고, 물, Et_2O로 세척하고 나서 50℃에서 공기 중에서 건조시켜 48㎎(41%)의 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.41 (s, 1H), 8.17-8.02 (m, 1H), 7.69-7.34 (m, 6H), 7.25-7.13(m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.22-4.05 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 6H).

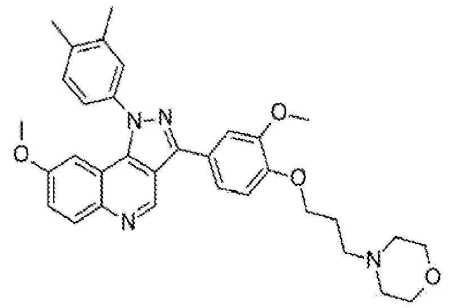
[0722] ***실시예 26***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-[3-메톡시-4-(2-몰폴린-4-일에톡시)페닐]-1H-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.25)



[0723]

[0724] (2-클로로에틸)다이메틸아민 대신에 4-(2-클로로에틸)몰폴린 하이드로클로라이드를 사용하여 ***실시예 25***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 31%. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.41 (br, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.66-7.38 (m, 6H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.53(s, 3H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.54-2.36 (m, 10H).

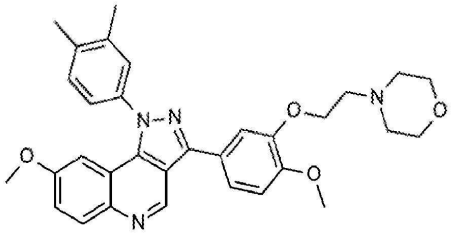
[0725] ***실시예 27***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-[3-메톡시-4-(3-몰폴린-4-일프로폭시)페닐]-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.26)



[0726]

[0727] (2-클로로에틸)다이메틸아민 대신에 4-(3-클로로프로필)몰폴린 하이드로클로라이드를 사용하여 ***실시예 25***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. 수율 21%. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.41 (br, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.67-7.39 (m, 6H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.51-3.30 (m, 6H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.55-2.35 (m, 12H), 1.97-1.90 (m, 2H).

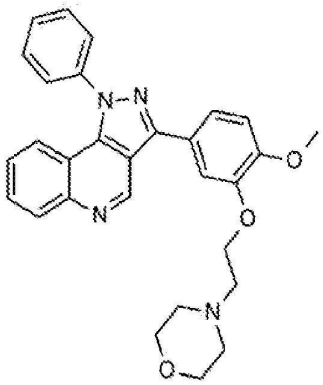
[0728] ***실시예 28***: 1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-3-{4-메톡시-3-[2-(몰폴린-4-일)에톡시]페닐}-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.43)



[0729]

[0730] P10 대신에 5-[1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일]-2-메톡시페놀(P27) 및 1.24.1 대신에 4-(2-클로로에틸)몰폴린 하이드로클로라이드를 사용하여 ***실시예 25***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

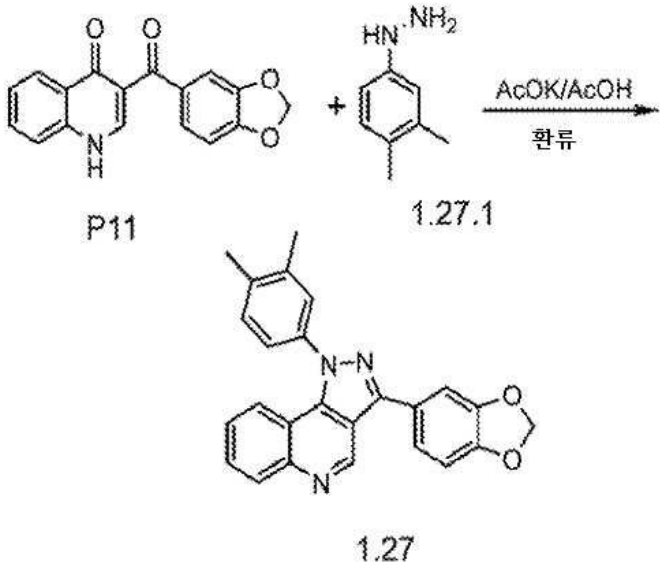
[0731] ***실시예 29***: 3-{4-메톡시-3-[2-(몰폴린-4-일)에톡시]페닐}-1-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.53)



[0732]

[0733] P10 대신에 2-메톡시-5-(1-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-3-일)페놀(P32) 및 1.24.1 대신에 4-(2-클로로에틸)몰폴린 하이드로클로라이드를 사용하여 ***실시예 25***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

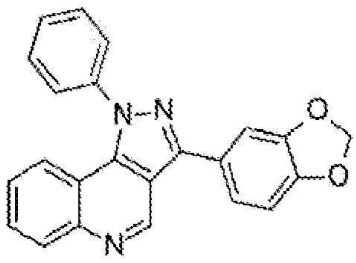
[0734] ***실시예 30***: 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-(3,4-다이메틸페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.27)



[0735]

[0736] 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)퀴놀린-4(1*H*)-온(P11, 0.50g, 1.40mmol), 3,4-다이메틸페닐 하이드라진 하이드로클로라이드(1.27.1)(0.295g, 1.70mmol), AcOK(0.170g, 1.70mmol)와 AcOH(10㎖)의 혼합물을 교반하였고, 환류하에 7시간 동안 가열하였고, 주위 온도로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과시켰고 AcOH(10㎖)로 재결정화에 의해 정제한 후 Et_2O로 세척하여 0.330g(51%)의 표제 화합물(1.27)을 제공하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ: 9.52 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63(dd, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.13(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

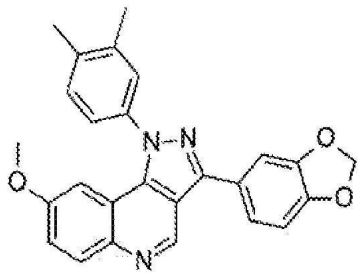
[0737] ***실시예 31***: 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.28).



[0738]

[0739] 1.27.1 대신에 페닐 하이드라진 하이드로클로라이드를 사용하여 ***실시예 30***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 6H), 7.64 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.13(d, J=8.2 Hz, 1H), 6.13(s, 2H).

[0740] ***실시예 32***: 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-1-(3,4-다이메틸페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.29)

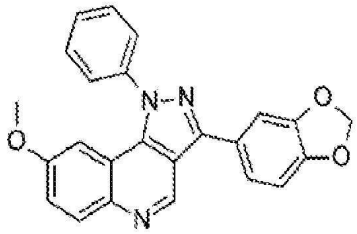


[0741]

[0742] P11 대신에 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)-6-메톡시퀴놀린-4(1H)-온(P12)을 사용하여 ***실시예 30***에서 기재한

절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.47(s, 2H), 7.39 (dd, J_1=8.8 Hz, J_2=1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.13(s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

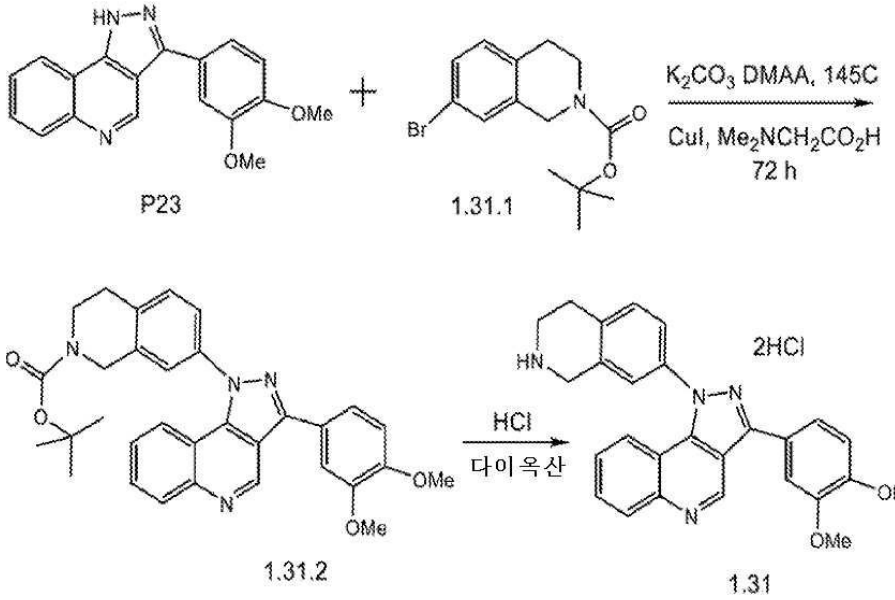
[0743] ***실시예 33***: 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-8-메톡시-1-페닐-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(1.30)



[0744]

[0745] P11 대신에 3-(1,3-벤조다이옥솔-5-일카보닐)-6-메톡시퀴놀린-4(1H)-온(P12) 및 1.27.1 대신에 페닐 하이드라진 하이드로클로라이드를 사용하여 ***실시예 30***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 5H), 7.63(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.13(d, J=7.9 Hz, 1H), 6.81-6.80 (m, 1H), 6.13(s, 2H), 3.52 (s, 3H).

[0746] ***실시예 34***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-1-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.31)



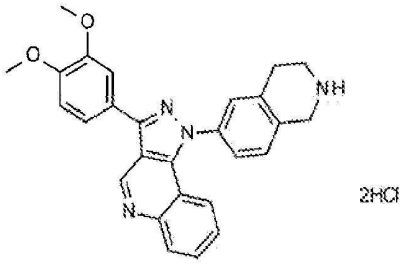
[0747]

[0748] 3-(3,4-다이메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P23)(153㎎, 0.5㎜ol), *tert*-뷰틸 7-브로모-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카복실레이트(1.31.1)(172㎎, 0.55㎜ol), K_2CO3(83㎎, 0.6㎜ol), CuI(10㎎, 0.05㎜ol), *N*,*N*-다이메틸글리신(11㎎, 0.1㎜ol)과 DMAA(2㎖)의 혼합물을 Ar하에 145℃에서 72시간 동안 교반하였고, 주위 온도로 냉각시키고, $CHCl_3$로 희석시키고 나서, Na_2EDTA의 1% 수용액으로 세척하고, 감압하에 농축시켰다. 잔사에 HPLC를 실시하여 87㎎(33%)의 *tert*-뷰틸 7-(3-(3,4-다이메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린-1-일)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카복실레이트(1.31.2)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.57 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.69 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) *m/z* 538 $[MH]^+$.

[0749] 다이옥산(2㎖) 중 1.31.2(45㎎, 0.084㎜ol)의 용액에 다이옥산(2㎖) 중 HCl의 3N 용액을 첨가하고 나서, 혼합물

을 4시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 형성된 침전물을 여과시키고, 에터로 세척하고 나서, 감압하에 50℃에서 건조시켜 40㎎(78%)의 표제 화합물 3-(3,4-다이메톡시페닐)-1-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.31)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.93(s, 1H), 9.80 (brs, 2H), 8.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.23(t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

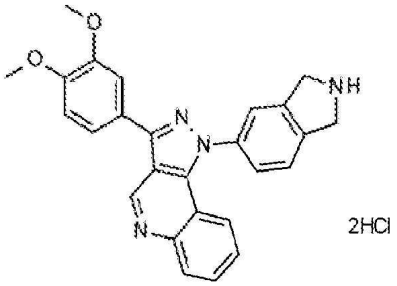
[0750] ***실시예 35***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-1-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.32)



[0751]

[0752] 1.31.1 대신에 *tert*-뷰틸 6-브로모-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카복실레이트를 사용하여 ***실시예 34***에 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.94 (s, 1H), 9.85 (brs, 2H), 8.53(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 4H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.47(m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

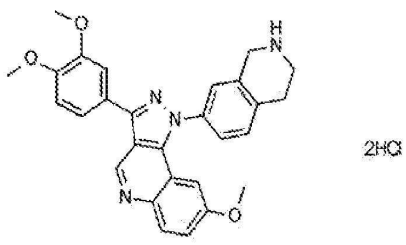
[0753] ***실시예 36***: 1-(2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)-3-(3,4-다이메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.33)



[0754]

[0755] 1.31.1 대신에 *tert*-뷰틸 5-브로모-1,3-다이하이드로-2*H*-아이소인돌-2-카복실레이트를 사용하여 ***실시예 34***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.27 (brs, 2H), 9.93(s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

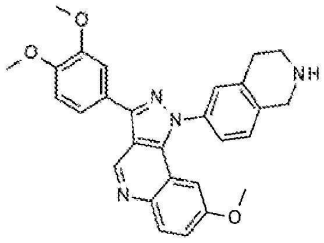
[0756] ***실시예 37***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-1H-피라졸로[4,3-c]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.34)



[0757]

[0758] P23 대신에 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P24)을 사용하여 ***실시예 34***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.82 (brs, 2H), 9.80 (s, 1H), 8.43(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.47(m, 2H), 3.22 (m, 2H).

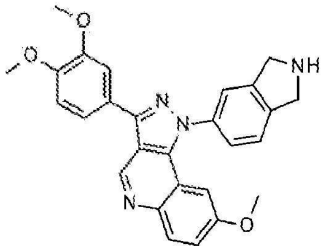
[0759] ***실시예 38***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.35)



[0760]

[0761] P23 대신에 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P24) 및 1.31.1 대신에 *tert*-뷰틸 6-브로모-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카복실레이트를 사용하여 ***실시예 34***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (brs, 2H), 9.80 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.66 (dd, J_1 = 9.2 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 7.63(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

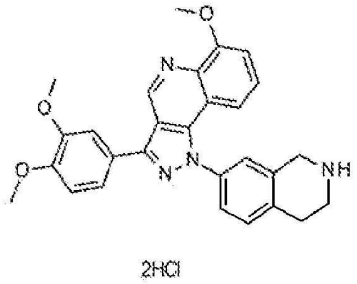
[0762] ***실시예 39***: 1-(2,3-다이하이드로-1*H*-아이소인돌-5-일)-3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.36)



[0763]

[0764] P23 대신에 3-(3,4-다이메톡시페닐)-8-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P24) 및 1.31.1 대신에 *tert*-뷰틸 5-브로모-1,3-다이하이드로-2*H*-아이소인돌-2-카복실레이트를 사용하여 ***실시예 34***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.25 (brs, 2H), 9.79 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.68 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).

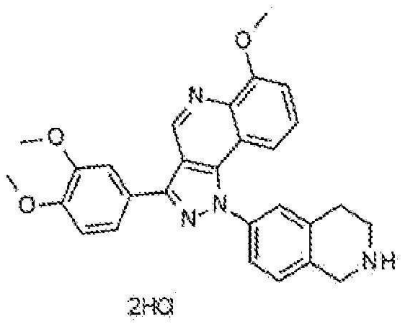
[0765] ***실시예 40***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-1H-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.37)



[0766]

[0767] P23 대신에 3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P25)을 사용하여 ***실시예 34***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 (brs, 2H), 9.60 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.57-7.66 (m, 3H), 7.53(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (m, 2H).

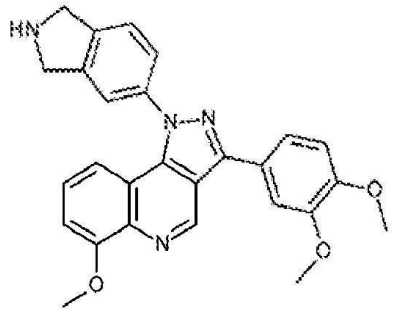
[0768] ***실시예 41***: 3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.38)



[0769]

[0770] P23 대신에 3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P25) 및 1.31.1 대신에 *tert*-뷰틸 6-브로모-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린-2(1*H*)-카복실레이트를 사용하여 ***실시예 34***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (brs, 2H), 9.61 (s, 1H), 7.55-7.73(m, 7H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.13(s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[0771] ***실시예 42***: 1-(2,3-다이하이드로-1H-아이소인돌-5-일)-3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린 다이하이드로클로라이드(1.39)



[0772]

[0773] P23 대신에 3-(3,4-다이메톡시페닐)-6-메톡시-1*H*-피라졸로[4,3-*c*]퀴놀린(P25) 및 1.31.1 대신에 *tert*-뷰틸 5-브로모-1,3-다이하이드로-2*H*-아이소인돌-2-카복실레이트를 사용하여 ***실시예 34***에서 기재한 절차에 따라 화합물을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.32 (m, 2H), 9.61 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.73(dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 0.8 Hz, 1H), 4.68 (m, 4H),

4.13(s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[0774] **생물학적 분석**

[0775] **실시예 A. HPK1 효소 활성 저해의 효력을 결정하기 위해 사용한 1차 분석** 시험관내 효소 반응에서 재조합 HPK1 단백질 및 MBP 기질(둘 다 Promega, Cat# V6398)을 사용하여 화합물 활성을 결정하였다. 활성을 결정하기 위해 사용한 효소 분석은 마이크로플레이트 리더기 ClarioStar Plus를 사용하는 Luminescence 분석이었다. 분석 완충제(40mM TRIS-HCl pH 7.4 내지 7.6, 20mM $MgCl_2$, 0.05mM DTT, 0.1mg/mℓ BSA) 중에서 효소 반응을 수행하였다. DMSO 중 화합물의 100× 용액에서 Biomek FX 액체 조절 시스템을 사용하여 384 웰 Diamond 웰 플레이트(Axigen, Cat# P-384-120SQ-C-S) 상에 화합물을 제공하였다. 2×HPK1-MBP 혼합물(최종 농도 0.64ng/㎕의 HPK1 및 45ng/㎕의 MBP)을 1× 분석 완충제에서 준비하였고, 웰당 5.5㎕의 혼합물을 NBS가 있는 384w white 반응 플레이트(Corning, Cat#4513)에 첨가하였다. 음성 대조군의 경우에 1× 완충제 중에서 HPK1 없이 5.5㎕의 MBP 기질을 사용하였다. 플레이트를 1분 동안 100g에서 원심분리시켰다. 다음 단계에서, 다음의 단계를 통해 Biomek 스테이션을 사용하여 반응 플레이트에 화합물을 첨가하였다. (DMSO 중) 1㎕의 100× 화합물을 분석 완충제에서 49㎕의 2×10μM ATP와 철저하게 혼합하고, 이어서, 5.5㎕의 이런 혼합물을 5.5㎕의 HPK1-MBP 혼합물과 함께 반응 플레이트에 첨가하였다. 플레이트를 1분 동안 100g에서 원심분리시켰고, 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 다음에 웰당 3㎕의 ADP-Glo 시약(Promega, ADP-Glo™ 키나제 분석, Cat# V9102)을 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 웰당 6㎕의 키나제 검출 시약(Promega, ADP-Glo™ Kinase Assay, Cat# V9102)을 첨가하고, 마이크로플레이트 리더기를 사용하여 발광을 측정하였다. 이어서, 저해%를 사용하여 IC_{50} 값을 계산하였다. Ki 값을 **표 A**에 나타내되, "A"는 Ki<10.0nM에 상응하고, "B"는 10.0nM≤Ki<20.0nM에 상응하며, "C"는 20.0nM≤Ki<50.0nM에 상응하고, "D"는 50.0nM≤Ki에 상응한다.

[0776] [표 A]

1차 HPK1 저해

화합물 #	HPK1 Ki
1.1	B
1.3	B
1.14	A
1.16	B
1.17	B
1.18	C
1.21	D
1.22	D
1.24	B
1.25	C
1.26	C
1.35	A
1.36	A

[0777]

[0778] **실시예 B. MV4-11 세포독성 분석.** RPMI-1640 배양 배지(PanEco cat # C363)에서 MV4-11 세포주를 사용하여 CC50을 결정하였다. 화합물을 1×의 최종 농도로 100% DMSO 중 연속 희석에 의해 200× 저장액으로 제조하였다. 로봇 스테이션 Biomek(Beckman)를 사용하여 웰당 4000개 세포의 농도로 384-웰 플레이트에 40㎕를 분산시켰다. 화합물을 첨가하기 전에, 세포를 37℃에서 인큐베이션시켰다. 로봇 스테이션 Biomek(Beckman)를 사용하여 78㎕의 적절한 배양 배지를 부어 희석 플레이트를 준비하였다. 순차적으로, 로봇 스테이션을 사용하여, 2㎕의 물질을 취하고, 78㎕의 배양 배지(화합물 40×의 희석)에 첨가하였다. 거기에서 10㎕를 취하고, 플레이트에 세포에 대해 첨가하였다(화합물 5× 희석). 플레이트를 3일 동안 37℃ 온도에서 인큐베이션시켰다. 3일 후에, 10㎕의 CellTiter-Glo (Promega)를 세포에 첨가하였고, 발광을 측정하였다. CC_{50} 값을 **표 B**에 나타내고, "A"는

CC_{50}<50.0nM에 상응하고, "B"는 50.0nM≤CC_{50}<100.0nM에 상응하며, "C"는 100.0nM≤CC_{50}<500.0nM에 상응하고, "D"는 500.0nM≤CC_{50}에 상응한다.

[0779] [표 B]

MV4-11 세포독성

화합물 #	MV4-11, CC_{50}
1.1	D
1.3	C
1.14	D
1.16	B
1.17	B
1.18	C
1.21	C
1.22	C
1.24	A
1.25	C
1.26	B

[0780]

[0781] **실시예 C. MOLM-13 세포독성 분석.** 문헌[O. A. Elgamal et al. *J. Hematol. Oncol.* **2020**, 13, 8 (https://doi.org/10.1186/s13045-019-0821-7)]에 기재된 절차에 따라 분석을 수행하였다. CC_{50} 값을 **표 C**에 나타내되, "A"는 CC_{50}<500.0nM에 상응하고, "B"는 500.0nM≤CC_{50}<1000.0nM에 상응하며, "C"는 1000.0nM≤CC_{50}<5000.0nM에 상응하고, "D"는 5000.0nM≤CC_{50}에 상응한다.

[0782] [표 C]

MOLM-13 세포독성

화합물 #	MOLM-13, CC_{50}
1.1	C
1.3	D
1.16	A
1.18	D
1.21	C
1.22	C
1.24	A
1.25	C
1.26	B

[0783]

[0784] **실시예 D. FLT3 저해 활성 및 세포독성.** FLT3 효소 활성 저해의 효력을 결정하기 위해 이 분석을 사용하였다. 화합물 선별을 위한 활성 기반 FLT3 키나제 분석 및 방사 측정 HotSpot™ 키나제 분석(Reaction Biology)을 통한 프로파일링을 통해 키나제 도메인의 재조합 단백질 작제물을 사용하여 FLT3(wt), FLT3(D835Y) 및 FLT3(ITD)의 효소 활성의 상응하는 생화학적 저해를 측정하였다. 펩타이드 기질[EAIYAAPFAKKK]. 화합물을 DMSO 중에서 10mM까지 용해시켰다. 화합물을 0.3μM에서 시작해서 3배 연속 희석으로 10용량 IC50 모드에서 시험하였다. 대조군 화합물인 스타우로스포린을 20μM에서 시작해서 4배 연속 희석으로 10용량 IC50 모드에서 시험하였다. 대

체 대조군 화합물을 20 μM에서 시작해서 3배 연속 희석으로 10용량 IC50 모드에서 시험하였다. 반응을 1 μM ATP에서 수행하였다. ATP 경쟁 저해제에 적용 가능한 아래에 제시하는 식을 사용함으로써 추정 Ki 값을 계산하였다: Ki = IC50/(1+[S]/Km). Ki 값을 **표 D**에 나타내되, "A"는 Ki<0.5nM에 상응하고, "B"는 0.5nM≤Ki<2.0nM에 상응하며, "C"는 2.0nM≤Ki<5.0nM에 상응하고, "D"는 5.0nM≤Ki에 상응한다. **표 E**에서 HEK293 세포 독성을 나타낸다.

[0785] [표 D]

화학식 I(A-G)의 치환된 1H-피라졸로 [4,3-c] 퀴놀린의 FLT3 저해 활성.

화합물 #	Ki, nM		
	FLT3 (wt)	FLT3 (D835Y)	FLT3 (ITD)
길테리티닙	6.3*	12.98*	2*
1.31	**A**	**A**	**B**
1.32	**B**	**B**	**D**
1.33	**B**	**A**	**C**
1.34	**A**	**A**	**A**
1.35	**A**	**A**	**B**
1.36	**A**	**A**	**B**

[0786] *- 특허 공개 CN111646978(A)로부터의 데이터

[0787] [표 E]

HEK293 세포독성. CC_{50} 값을 **표 E** 에 나타내되, "A"는 $CC_{50} < 10.0\ \mu M$ 에 상응하고, "B"는 $10.0\ nM \leq CC_{50} < 50.0\ \mu M$ 에 상응하며, "C"는 $50.0\ \mu M \leq CC_{50}$ 에 상응한다.

화합물 #	HEK293, CC_{50}
1.31	A
1.32	B
1.33	C
1.35	A
1.36	A

[0788]

[0789] **균등론**

[0790] 당업자라면 단지 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 구체적으로 기재된 특정 실시형태에 대한 수많은 균등물을 인식하거나, 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 다음의 청구범위의 범주에 포괄되는 것으로 의도된다.