



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년05월15일

(11) 등록번호 10-1979042

(24) 등록일자 2019년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 403/12* (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 239/78* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7005731  
(22) 출원일자(국제) 2012년08월03일  
심사청구일자 2017년08월02일  
(85) 번역문제출일자 2014년03월03일  
(65) 공개번호 10-2014-0062057  
(43) 공개일자 2014년05월22일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/049551  
(87) 국제공개번호 WO 2013/020062  
국제공개일자 2013년02월07일  
(30) 우선권주장  
61/515,165 2011년08월04일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20090246198 A1  
WO2007125405 A2

(73) 특허권자  
어레이 바이오파마 인크.  
미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
제넨테크, 인크.  
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우  
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1  
(72) 발명자  
블레이크, 제임스, 에프.  
미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내  
천, 후이펀  
미국 캘리포니아주 94080-4990 사우쓰 샌프란시스  
코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 22 항

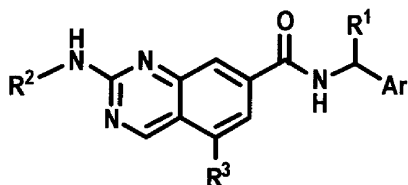
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 세린/트레오닌 키나제 억제제로서의 퀴나졸린 화합물

### (57) 요약

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및 Ar이 본원에 정의된 바와 같은 것인 하기 화학식 I을 갖는 화합물은 ERK 키나제의 억제제이다. 또  
한, 과다증식성 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 개시되어 있다.

<화학식 I>



(72) 발명자

**차카렐리, 마크, 조셉**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

**드미스, 제이슨**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

**가레이, 루스탐, 퍼디낸드**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

**가우디노, 존**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

**가자드, 루이스**

미국 캘리포니아주 94080-4990 사우쓰 샌프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**카우스, 로버트 제이.**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

**킨츠, 사무엘**

미국 캘리포니아주 94080-4990 사우쓰 샌프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**모어, 피터 제이.**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

**모레노, 데이비드, 에이.**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

**슈왈츠, 제이콥**

미국 캘리포니아주 94080-4990 사우쓰 샌프란시스코  
디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**시에렘, 크리스토퍼, 에스.**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

**윌래스, 엘리, 엠.**

미국 콜로라도주 80301 볼더 월넛 스트리트 3200  
어레이 바이오파마 인크. 내

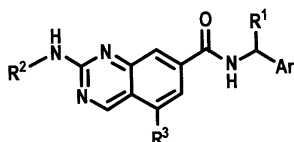
## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

$R^1$ 은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐이고;

Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 피리디닐이고;

$R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-5-일, 옥세타닐, 1,1-디옥소에탄-3-일 및 티에탄-3-일로 이루어진 군으로부터 선택되고,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠, 히드록실,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬, (d) 1 내지 3개의 히드록실,  $C_{1-3}$  알콕시 또는 할로 기에 의해 치환되거나 치환되지 않은  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬, (e) 헤테로알킬 모이어티가 적어도  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-6}$  알콕시를 포함하는  $C_{1-6}$  헤테로알킬, (f) 피라졸릴 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬 기로 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 및 (g)  $C_{1-3}$  시아노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

$R^3$ 은 수소 또는 할로젠이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴 또는 이미다졸릴인 화합물.

### 청구항 3

제2항에 있어서,  $R^1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 1H-피라졸-3-일 또는 1H-피라졸-4-일인 화합물.

### 청구항 4

제3항에 있어서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일인 화합물.

### 청구항 5

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 치환되거나 치환되지 않은 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐인 화합물.

## 청구항 6

제5항에 있어서,  $R^1$ 이 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일인 화합물.

## 청구항 7

제6항에 있어서,  $R^1$ 이 1-메틸-피롤리딘-2-일, 1-메틸-피롤리딘-3-일, 3-플루오로-피롤리딘-3-일, 4-플루오로-피롤리딘-2-일 또는 5-메틸-피롤리딘-2-일인 화합물.

## 청구항 8

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 (a)  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 테트라히드로피라닐, (b)  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 테트라히드로푸라닐, (c)  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 옥세타닐, (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 모이어티가 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬 기로 치환되거나 치환되지 않은 피라졸릴로부터 선택되는 것인 화합물.

## 청구항 9

제8항에 있어서,  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일 또는 2-히드록시메틸-테트라히드로피란-4-일인 화합물.

## 청구항 10

제8항에 있어서,  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화합물.

## 청구항 11

제1항에 있어서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1-(2-히드록시메틸)-1H-피라졸-4-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 3-플루오로-피롤리딘-3-일, 1-메틸-피롤리딘-2-일, 4-플루오로-피롤리딘-2-일 및 5-메틸-피롤리딘-2-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

## 청구항 12

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 1-히드록시프로판-2-일, 이소프로필, 1-시클로프로필메틸, 시클로프로필메틸, 4-히드록시시클로헥실, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일, 3-플루오로프로필, 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로테트라히드로피란-4-일, 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일, (4-테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트, 테트라히드로푸란-3-일, 3-메틸옥세탄-3-일, 옥세타닐-3-일메틸, 2-메톡시에틸, 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 및 1,3-디메틸피라졸-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

## 청구항 13

제1항에 있어서, Ar이 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-디플루오로메톡시페닐, 3-클로로-4-메톡시페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-시아노페닐, 3-시아노-4-메톡시페닐 및 3-플루오로페닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

## 청구항 14

제1항에 있어서,  $R^3$ 이 수소인 화합물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서,  $R^3$ 이 F인 화합물.

#### 청구항 16

제1항에 있어서,

N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;

2-이소프로필아미노-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;

N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(3-플루오로-피롤리딘-3-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(R)-1-메틸-피롤리딘-2-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-

3-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;

(S)-N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;

5-플루오로-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;

2-((R)-1-시클로프로필-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;

2-((3R,4R)-3-플루오로-테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-((3S,4S)-3-플루오로-테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-((3R,4S)-3-플루오로-테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-((3S,4R)-3-플루오로-테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-((2R,4S)-4-플루오로-피롤리딘-2-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

5-플루오로-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-((2R,5R)-5-메틸-피롤리딘-2-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-((S)-3-플루오로-피롤리딘-3-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-((R)-3-플루오로-피롤리딘-3-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-((S)-3-플루오로-피롤리딘-3-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-((R)-3-플루오로-피

롤리딘-3-일)-메틸]-아미드;

2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-((2S,4S)-2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-((2S,4R)-2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((2S,4S)-2-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

N-((S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((2S,4R)-2-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(R)-N-((3-클로로-4-시아노페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(R)-N-((3-시아노-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(S)-N-((3-클로로-4-시아노페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(S)-5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(R)-5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(S)-N-((3-클로로-4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(S)-N-((3-시아노-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

((2S,4S)-4-(7-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)카르바모일)퀴나졸린-2-일아미노)테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트;

(S)-5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(2-메톡시에틸아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(S)-5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(3-플루오로프로필아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드;

(S)-2-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)퀴나

졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((R)-테트라히드로푸란-3-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((S)-테트라히드로푸란-3-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

(S)-5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(옥세탄-3-일메틸아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

(S)-5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(3-메틸옥세탄-3-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

(S)-N-((3-클로로-4-시아노페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

(S)-N-((3-클로로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

(S)-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

(S)-5-플루오로-N-((3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-2-((1R,4S)-4-히드록시-시클로헥실아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(((3R,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(2,2,2-트리플루오로프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-[(1-1-디옥소티에탄-3-일)아미노]-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(R)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(티에탄-3-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(R)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-[(3-3-디플루오로시클로부틸)아미노]-5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((1S,3R)-3-히드록시시클로부틸아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((1R,3S)-3-히드록시시클로부틸아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

(S)-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(3-메톡시시클로부틸아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-(2-시아노에틸아미노)-5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]퀴나졸린-



7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((1R,4S)-4-히드록시시클로헥실아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(R)-(5-메톡시-2-피리딜)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(3R,4R)-3-플루오로테트라히드로피란-4-일]아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(2-메틸피라졸-3-일)아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(2-메틸-4-피리딜)아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-[(2,5-디메틸피라졸-3-일)아미노]-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-[(1,3-디메틸피라졸-4-일)아미노]-5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((1S,4R)-4-히드록시시클로헥실아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(1S)-2-히드록시-1-메틸-에틸]아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(4-메톡시페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(2-메틸피라졸-3-일)아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(2,5-디메틸피라졸-3-일)아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(2-메틸피라졸-3-일)아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-[(1S)-2-히드록시-1-메틸-에틸]아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-[(1,3-디메틸피라졸-4-일)아미노]-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(2-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(2-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

2-((1R,4S,5S)-2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-5-일아미노)-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(1-메톡시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메톡시-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((1R,3S)-3-플루오로시클로부

틸아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메톡시-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((1R,3S)-3-플루오로시클로부틸아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-5-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(4-메톡시-2-피리딜)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(2-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-[[3S,4S)-3-플루오로테트라히드로피란-4-일]아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-2-((3R,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(2-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-[(2-메틸피라졸-3-일)아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-(3-클로로-4-시아노-페닐)-(2-메틸피라졸-3-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(S)-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(3-플루오로피롤리딘-3-일)메틸]-2-[(2-메틸피라졸-3-일)아미노]퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-[[4-(디플루오로메톡시)페닐)-(1-메틸피라졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-((R)-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)((S)-피페리딘-3-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

N-((S)-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)((R)-모르폴린-2-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(3-메틸이미다졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(3-메틸트리아졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸이미다졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1H-이미다졸-2-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸이미다졸-2-일)메틸]-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드;

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(3-메틸이미다졸-4-일)메틸]-2-[(2-메틸피라졸-3-일)아미노]퀴

나졸린-7-카르복스아미드; 및

5-플루오로-N-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸이미다졸-2-일)메틸]-2-[(2-메틸피라졸-3-일)아미노]퀴  
나졸린-7-카르복스아미드

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 암을 치료하거나 그의 중증도를 개선하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 암을 치료하거나 그의 중증도를 개선하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

제18항에 있어서, 상기 암이 선종, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 표피 암종, 여포성 암종, 비뇨생식관의 암, 교모세포종, 호지킨병, 두경부암, 간세포암, 각화극세포종, 신장암, 대세포 암종, 백혈병, 폐 선암종, 폐암, 림프종, 흑색종 및 비-흑색종 피부암, 골수이형성 증후군, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 난소암, 유두상 암종, 췌장암, 전립선암, 직장암, 육종, 소세포 암종, 고환암, 기형암종, 갑상선암 및 미분화 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 22

제18항에 있어서, 상기 암이 흑색종, 췌장암, 갑상선암, 결장직장암, 폐암, 유방암 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 23

제18항에 있어서, 상기 암이 급성 골수 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 다발성 골수종 및 골수성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 24

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물이며, 암을 치료 또는 중증도를 개선하기 위해 사용되는 하나 이상의 다른 화학요법제와 공-투여되는 것인, 암의 치료 또는 중증도 개선을 필요로 하는 환자에서 암을 치료하거나 그의 중증도를 개선하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 선출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2011년 8월 4일에 출원된 미국 일련 번호 61/515,165에 대한 우선권의 이점을 주장하며, 이는 그 전 문이 참조로 본원에 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 세린/트레오닌 키나제를 억제하고 통상적으로 암성 조직에서 과다활성이거나 과다발현되는 신호 전달 경로를 억제함으로써 과다증식성 및 신생물성 질환을 치료하는데 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 ERK (세포외-신호 조절된 키나제)의 선택적 억제제이다. 본 발명은 또한 암 또는 과다증식성 질환을 본 발명의 범위 내의 화합물로 치료하는 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005] 종양 성장, 진행 및 전이에 관련된 과정은 암 세포에서 활성화되는 신호전달 경로에 의해 매개된다. ERK 경로는 리간드-결합된 세포 표면 수용체 티로신 키나제 (RTK), 예컨대 ErbB 패밀리를, PDGF, FGF 및 VEGF 수용체 티로신 키나제로부터의 세포의 신호를 중계함으로써 포유동물 세포 성장을 조절하는데 중추적 역할을 한다. RTK의 활성화는 Ras의 활성화로 시작하는 인산화 사건의 캐스케이드를 유도한다. Ras의 활성화는 세린-트레오닌 키나제인 Raf의 동원 및 활성화로 이어진다. 이어서, 활성화된 Raf는 MEK1/2를 인산화 및 활성화시킨 다음, ERK1/2를 인산화 및 활성화시킨다. 활성화되었을 때, ERK1/2는 세포골격 변화 및 전사 활성화를 포함하는 다수의 세포 사건에 관련된 여러 하류 표적을 인산화시킨다. ERK/MAPK 경로는 세포 증식에 가장 중요한 것 중 하나이고, ERK/MAPK 경로는 많은 종양에서 빈번하게 활성화되는 것으로 여겨진다. ERK1/2의 상류에 있는 Ras 유전자는 결장직장, 흑색종, 유방 및 췌장 종양을 포함하는 여러 암에서 돌연변이된다. 높은 Ras 활성은 다수의 인간 종양에서 상승된 ERK 활성을 동반한다. 또한, Raf 패밀리의 세린-트레오닌 키나제인 BRAF의 돌연변이는 증가된 키나제 활성과 연관된다. BRAF에서의 돌연변이는 흑색종 (60%), 갑상선암 (40% 초과) 및 결장직장암에서 확인되었다. 이러한 관찰은 ERK1/2 신호전달 경로가 광범위한 인간 종양에서 항암 요법에 매력적인 경로임을 나타낸다 (문헌 [M. Hohno and J. Pouyssegur, Prog. in Cell Cycle Res. 2003 5:219]).

[0006] ERK 경로는 또한 통증 및 염증의 치료에 유망한 치료 표적으로 언급되었다 (문헌 [Ma, Weiya and Remi Quirion, "The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain." Expert Opin. Ther. Targets. 9(4) (2005): pp. 699-713, 및 Sommer, Claudia and Frank Birklein, "Resolvins and inflammatory pain." F1000 Medicine Reports. 3:19 (2011)]).

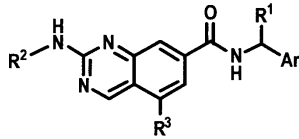
[0007] 따라서, ERK 활성 (즉, ERK1 및/또는 ERK2 활성)의 소-분자 억제제는 광범위한 암, 예컨대, 예를 들어 흑색종, 췌장암, 갑상선암, 결장직장암, 폐암, 유방암 및 난소암을 치료하는데 유용할 것이다. 이러한 기여가 본 발명에 의해 제공된다.

## 발명의 내용

[0008] 발명의 개요

[0009] 암 및 과다증식성 상태에 사용될 수 있는 새로운 신규한 치료제에 대한 계속되는 요구가 있다. Raf/MEK/ERK 경로는 다수의 암성 조직에서 빈번하게 과다발현되고/거나 과다활성인 중요한 신호전달 경로이다. 새로운 제약 화합물의 설계 및 개발이 필수적이다. 본 발명의 한 측면에서, 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 입체 이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0010] <화학식 I>



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013]  $R^1$ 은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0014] Ar은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오,  $C_{1-6}$  아실아미노, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐이고;

[0015]  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-5-일, 옥세타닐, 피페리디닐, N- $C_{1-6}$  알킬-피페리디닐, 1,1-디옥소티에탄-3-일, 티에탄-3-일, 및 N- $C_{1-6}$  알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬은 1 내지 3개의 히드록실,  $C_{1-3}$  알콕시 또는 할로에 의해 임의로 치환됨), (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬 (여기서 헤테로알킬 모이어티는 적어도  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-6}$  알콕시를 포함함), (f) 헤테로아릴 (여기서 상기 헤테로아릴은 피라졸릴 및 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬 기,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 독립적으로 임의로 치환됨) 및 (g)  $C_{1-3}$  시아노알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬 기 및 (g)  $C_{1-3}$  시아노알킬로 임의로 치환되고;

[0016]  $R^3$ 은 수소 또는 할로젠이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 측면에서,  $R^1$ 이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고; Ar이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오,  $C_{1-6}$  아실아미노, 시아노 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기로 임의로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 가 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, N- $C_{1-6}$  알킬-피페리디닐 및 N- $C_{1-6}$  알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬은 히드록실 또는 할로에 의해 임의로 치환됨), 및 (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 이 수소 또는 할로젠인 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0018] 본 발명은 또한 과다증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물을 투여함으로써 과다증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 또는 하나 이

상의 다른 항과다증식성 또는 화학요법 화합물과 공-투여될 수 있다.

[0019] 본 발명은 또한 세포를 ERK 키나제 활성을 약화시키거나 제거하는데 효과적인 양의 화학식 I에 따른 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 세포에서 ERK 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본원에 사용된 단수형 어구 대상은 그 대상이 하나 이상임을 지칭하며, 예를 들어 화합물은 하나 이상의 화합물, 또는 적어도 하나의 화합물을 지칭한다. 이에 따라, 단수형, "하나 이상" 및 "적어도 하나"라는 용어는 본원에서 교환가능하게 사용될 수 있다.

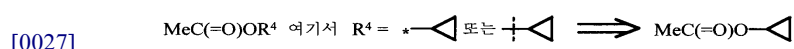
[0022] 어구 "상기 정의된 바와 같은" 및 "본원에 상기 정의된 바와 같은"은 발명의 개요 또는 가장 광범위한 청구항에 제공된 바와 같은 각각의 기에 대한 가장 광범위한 정의를 지칭한다. 하기 제공된 모든 다른 실시양태에서, 각각의 실시양태에 존재할 수 있고 명백하게 정의되지 않은 치환기는 발명의 개요에 제공된 가장 광범위한 정의를 포함한다.

[0023] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 청구항의 연결구에서든 본체부에서든, 용어 "포함하다" 및 "포함하는"은 개방적 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다. 즉, 상기 용어는 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석되어야 한다. 방법의 맥락에서 사용되는 경우에, 용어 "포함하는"은 방법이 적어도 언급된 단계를 포함하고, 추가의 단계를 포함할 수도 있다는 것을 의미한다. 화합물 또는 조성물의 맥락에서 사용되는 경우에, 용어 "포함하는"은 화합물 또는 조성물이 적어도 언급된 특징 또는 성분을 포함하고, 또한 추가의 특징 또는 성분을 포함할 수도 있다는 것을 의미한다.

[0024] 용어 "독립적으로"는 가변기가 동일한 화합물 내의 동일한 또는 상이한 정의를 갖는 가변기의 존재 또는 부재와 관계없이 어느 한 경우에 적용된다는 것을 나타내기 위해 본원에 사용된다. 따라서, R"가 2회 나타나고 "독립적으로 탄소 또는 질소"로 정의된 화합물에서, R"는 둘 다 탄소일 수도 있고, R"는 둘 다 질소일 수도 있으며, 하나의 R"는 탄소이고 다른 것은 질소일 수도 있다.

[0025] 임의의 가변기 (예를 들어, R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, Ar, X<sub>1</sub> 또는 Het)가 본 발명에서 사용되거나 청구된 화합물을 도시하고 설명하는 임의의 모이어티 또는 화학식에서 1회 초과하여 발생하는 경우에, 각각의 발생시의 그의 정의는 모든 다른 발생에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 화합물이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0026] 결합의 말단에서의 기호 "\*" 또는 결합을 통해 그려진 "-----"은 각각 관능기 또는 다른 화학적 모이어티가 그의 일부인 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점을 지칭한다. 따라서, 예를 들어:



[0028] (분명한 정점에 연결된 것이 아니라) 고리계 내로 그려진 결합은 결합이 적합한 고리 원자 중 임의의 것에 부착될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "임의적" 또는 "임의로"는 이후에 기재되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있으나 반드시 그럴 필요는 없으며, 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 그렇지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된"은 임의로 치환된 모이어티에 수소 또는 치환기가 혼입될 수 있다는 것을 의미한다.

[0030] 용어 "약"은 대략, ~정도, 거의 또는 ~쯤을 의미하도록 본원에 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우에, 이는 경계를 기재된 수치 값 초과 및 미만까지 확장함으로써 범위를 변경한다. 일반적으로, 용어 "약"은 수치 값을 20% 분산으로 언급된 값 초과 및 미만까지 변경하도록 본원에 사용된다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같이, 변수에 대한 수치 범위의 언급은 본 발명이 그 범위 내의 값 중 임의의 것과 동일한 변수로 실시될 수 있음을 전달하는 것으로 의도된다. 따라서, 본질적으로 불연속적인 변수의 경우에, 변수는 범위의 종점을 포함하는 수치 범위 내의 임의의 정수값과 동일할 수 있다. 유사하게, 본질적으로 연속적인 변수의 경우에, 변수는 범위의 종점을 포함하는 수치 범위 내의 임의의 실수값과 동일할 수 있다. 예를 들어, 0

내지 2 사이의 값을 갖는 것으로 기재된 변수는 본질적으로 불연속적인 변수일 경우에는 0, 1 또는 2일 수 있고, 본질적으로 연속적인 변수일 경우에는 0.0, 0.1, 0.01, 0.001 또는 임의의 다른 실수값일 수 있다.

[0032] 화학식 I의 화합물은 호변이성질현상을 나타낸다. 호변이성질체 화합물은 2개 이상의 호환성 종으로 존재할 수 있다. 양성자성 호변이성질체는 2개의 원자 사이에 공유 결합된 수소 원자의 이동으로부터 생성된다. 호변이성질체는 일반적으로 평형 상태로 존재하고, 개별 호변이성질체를 분리시키려는 시도는 통상적으로 화학적 및 물리적 특성이 화합물의 혼합물과 일치하는 혼합물을 생산한다. 평형의 위치는 분자 내의 화학적인 특징에 따라 달라진다. 예를 들어, 다수의 지방족 알데히드 및 케톤, 예컨대 아세트알데히드에서는 케토 형태가 우세한 반면; 페놀에서는 엔올 형태가 우세하다. 통상적인 양성자성 호변이성질체는 케토/엔올 ( $\text{C(=O)-CH}_2\rightleftharpoons\text{C(OH)=CH-}$ ), 아마이드/이미드 산 ( $\text{C(=O)-NH}\rightleftharpoons\text{C(OH)=N-}$ ) 및 아마이드 ( $\text{C(=NR)-NH}\rightleftharpoons\text{C(NHR)=N-}$ ) 호변이성질체를 포함한다. 후자 2개는 특히 헤테로아릴 및 헤테로시클릭 고리에서 일반적이고, 본 발명은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0033] 화학식 I의 화합물의 일부가 1개 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라 2개 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있음을 당업자는 인지할 것이다. 이러한 이성질체의 라세미체, 개별 이성질체, 및 하나의 거울상 이성질체가 풍부한 혼합물, 뿐만 아니라 2개의 키랄 중심이 있는 경우의 부분입체이성질체, 및 부분적으로 특정 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 개별 입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체), 라세미 혼합물 또는 부분 분할 혼합물, 및 적절한 경우에 그의 개별 적 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0034] 화학식 I의 화합물은 염기성 중심을 함유할 수 있고, 적합한 산 부가염은 비-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 무기 산의 염의 예는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 술페이트, 비술페이트, 니트레이트, 포스페이트 및 히드로젠 포스페이트를 포함한다. 유기 산의 염의 예는 아세테이트, 푸마레이트, 파모에이트, 아스파르테이트, 베실레이트, 카르보네이트, 비카르보네이트, 캄실레이트, D 및 L-락테이트, D 및 L-타르트레이트, 에실레이트, 메실레이트, 말로네이트, 오로테이트, 글루탐에이트, 메틸술페이트, 스테아레이트, 글루쿠로네이트, 2-나프실레이트, 토실레이트, 히벤제이트, 니코티네이트, 이세티오네이트, 말레이트, 말레에이트, 시트레이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 에실레이트 및 파모에이트 염을 포함한다. 적합한 염에 대한 검토를 위해, 문헌 [Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977 66:1-19 및 G. S. Paulekuhn et al. J. Med. Chem. 2007 50:6665]을 참조한다.

[0035] 본원에 사용된 전문 과학 용어는 달리 정의되지 않는 한 본 발명이 속한 분야의 당업자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 갖는다. 본원에서는 당업자에게 공지된 다양한 방법론 및 물질을 참조하고 있다. 약리학의 일반적 원리를 기재한 표준 참고 문헌은 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)]을 포함한다. 이들 화합물을 제조할 때 사용되는 출발 물질 및 시약은 일반적으로 상업적 공급업체, 예컨대 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)로부터 입수가능하거나, 참조문헌에 기재된 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 하기 설명 및 실시예에서 참조한 물질, 시약 등은 달리 나타내지 않는 한 상업적 공급원으로부터 얻을 수 있다. 일반적 합성 절차는 전문서적, 예컨대 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; 및 Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40]에 기재되어 있고, 당업자에게 익숙할 것이다.

[0036] 본원에 기재된 정의는 화학-관련 조합, 예컨대 "헤테로알킬아릴", "할로알킬헤테로아릴", "아릴알킬헤테로시클릭", "알킬카르보닐", "알콕시알킬" 등을 형성하기 위해 추가될 수 있다. "페닐알킬" 또는 "히드록시알킬"에서와 같이 용어 "알킬"이 또 다른 용어 뒤에 접미사로서 사용되는 경우에, 이는 다른 구체적으로 명명된 기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어 "페닐알킬"은 1개 이상의 페닐 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭하고, 이에 따라 벤질 및 페닐에틸을 포함한다. "알킬아미노알킬"은 1개 이상의 알킬아미노 치환기를 갖는 알킬 기이다. "히드록시알킬"은 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-히드록시부틸, 2,3-디히드록시부틸, 2-(히드록시메틸), 3-히드록시프로필 등을 포함한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 하기 정의된 헤테로알킬



기의 하위세트를 정의하는데 사용된다. 용어 -(아르)알킬은 비치환된 알킬 또는 아르알킬 기를 지칭한다. 용어 (헤테로)아릴 또는 (헤프트)아릴은 아릴 또는 헤테로아릴 기인 모이어티를 지칭한다.

- [0037] 단독으로 또는 다른 기와 함께 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 비분지쇄 또는 분지쇄의 포화 1가 탄화수소 잔기를 나타낸다. 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 나타낸다. 본원에 사용된 " $C_{1-6}$  알킬"은 1 내지 6개의 탄소로 구성된 알킬을 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 네오펜틸, 헥실 및 옥틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0038] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3개 또는 그 이상의 수소 원자가 할로겐에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 비분지쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타낸다. 예는 1-플루오로메틸, 1-클로로메틸, 1-브로모메틸, 1-아이오도메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 1-플루오로에틸, 1-클로로에틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 2,2-디클로로에틸, 3-브로모프로필 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다.
- [0039] 본원에 사용된 용어 " $C_{1-6}$  플루오로알킬"은 1, 2, 3개 또는 그 이상의 수소 원자가 플루오린에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 비분지쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.
- [0040] 용어 "시아노- $C_{1-3}$  알킬"은 수소 원자가 시아노에 의해 대체된  $C_{1-3}$  알킬 모이어티를 지칭한다.
- [0041] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 기 -OR을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬이다. 본원에 사용된 용어 "할로알킬티오"는 기 -SR을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬이다.
- [0042] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 화학식  $-C(=O)OR$ 의 기를 나타내며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬이다.
- [0043] 본원에 사용된 용어 " $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬"은 화학식  $-(CH_2)_{1-2}OC(O)(CH_2)_{0-3}H$ 의 기를 나타낸다. 본원에 사용된 용어 " $C_{1-4}$  아실옥시"는 라디칼  $-OC(O)R$ 을 나타내고, 여기서 라디칼은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하고  $C_1$ 은 포르밀이다.
- [0044] 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.
- [0045] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로사이클"은 1개 이상의 고리 헤테로원자 (N, O 또는  $S(=O)_{0-2}$ 로부터 선택됨)가 혼입되고 나머지 고리 원자는 탄소이며 고리당 3 내지 8개 원자의 1개 이상의 고리, 바람직하게는 1 내지 2개의 고리로 이루어진 1가 포화 시클릭 라디칼을 나타낸다. 헤테로시클릭 모이어티는 달리 나타내지 않는 한 임의로 히드록시, 옥소, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 니트로,  $C_{1-6}$  알콕시카르보닐,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-6}$  아실, 아미노,  $C_{1-6}$  알킬아미노,  $C_{1-6}$  알킬술포닐, 아릴술포닐,  $C_{1-6}$  알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐,  $C_{1-6}$  알킬술포닐아미도, 아릴술포닐아미도,  $C_{1-6}$  알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐,  $C_{1-6}$  알킬카르보닐아미노 또는 아릴카르보닐아미노로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 라디칼의 예는 구체적으로 제한되지 않는 한 아제티디닐, 피롤리디닐, 헥사히드로아제피닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 퀴누리디닐 및 이미다졸리디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 헤테로사이클은 N, O 또는 S에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7원 고리를 포함한다.
- [0046] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 1개 이상의 N, O 또는 S 헤테로원자가 혼입되고 나머지 고리 원자는 탄소이며 고리당 5 내지 8개의 원자를 함유하는 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 5 내지 12개 고리 원자의 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 의미하고, 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점은 방향족 고리 상에 있을 것으로 이해된다. 당업자에게 널리 공지된 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 그의 모든 탄소 대응물보다 방향족 특징을 덜 갖는다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 기는 단지 어느 정도의 방향족 특징을 가지기만 하면 된다. 헤테로아릴 모이어티의 예는 5 내지 6개의 고리 원자 및 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 방향족 헤테로사이클을 포함하고, 구체적으로 제한되지 않는 한 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 테트라졸, 트리아졸리닐, 티아디아졸릴 및 옥사디아졸리닐을 포함하며, 이는 히드록시, 시아노,  $C_{1-6}$  알킬, 아릴,  $C_{1-3}$



아르알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 티오, 저급 할로알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오, 할로,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알킬술폰,  $C_{1-6}$  알킬술폰, 할로젠, 아미노,  $C_{1-6}$  알킬아미노,  $C_{1-6}$  디알킬아미노, 아미노- $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  알킬아미노알킬,  $C_{1-3}$  디알킬아미노- $C_{1-3}$  알킬, 니트로,  $C_{1-6}$  알콕시카르보닐,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 카르바모일,  $C_{1-3}$  알킬카르바모일,  $C_{1-3}$  디알킬카르바모일, 아릴카르바모일,  $C_{1-6}$  알킬카르보닐아미노 및 아릴카르보닐아미노로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 비시클릭 모이어티의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸릴, 벤조티오펜, 벤조사졸, 벤조이소사졸, 벤조티아졸 및 벤조이소티아졸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비시클릭 모이어티는 어느 하나의 고리 상에서 임의로 치환될 수 있다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬" 및 "알콕시알킬"은 상이한 탄소 원자 상의 1 내지 3개의 수소 원자가 각각 히드록실 또는 알콕시 기에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타낸다.  $C_{1-3}$  알콕시- $C_{1-6}$  알킬 모이어티는 1 내지 3개의 수소 원자가  $C_{1-3}$  알콕시에 의해 치환되고 알콕시의 부착 지점이 산소 원자인  $C_{1-6}$  알킬 치환기를 지칭한다.

[0048] 용어 "알킬티오" 또는 "알킬술폰"은 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 것인 -S-알킬 기, 예컨대 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, i-프로필티오, n-부틸티오, 헥실티오 (이들의 이성질체 포함)를 의미한다. 본원에 사용된 "저급 알킬티오"는 이전에 정의된 바와 같은 "저급 알킬" 기를 갖는 알킬티오 기를 나타낸다. 본원에 사용된 " $C_{1-10}$  알킬티오"는 알킬이  $C_{1-10}$ 인 -S-알킬을 지칭한다. "아릴티오"는 아릴이 본원에 정의된 바와 같은 것인 -S-아릴 기를 의미한다. "페닐티오"는 아릴이 페닐인 "아릴티오" 모이어티이다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 포화 카르보시클릭 고리, 즉 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸을 나타낸다. 본원에 사용된 " $C_{3-7}$  시클로알킬"은 카르보시클릭 고리에서 3 내지 7개의 탄소로 구성된 시클로알킬을 지칭한다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "아실아미노"는 화학식  $-NHC(=O)R$ 의 기를 나타내며, 여기서 R은 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬이다.  $C_{1-6}$  아실아미노는  $C(=O)R$  모이어티가 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 아실아미노 기를 지칭한다.  $C_1$  아실 또는 "알카노일" 기는  $R = H$ 인 포르밀 기이고,  $C_6$  아실 기는 알킬 쇠가 비분지형일 때 헥사노일을 지칭한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 1 또는 2개의 수소 원자가  $-OR^a$  및  $-NR^bR^c$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기로 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하고, 헤테로알킬 라디칼의 부착 지점은 탄소 원자를 통하는 것으로 이해된다.  $R^a$ 는 수소 또는 알킬이고,  $R^b$  및  $R^c$ 는 서로 독립적으로 수소, 아실, 알킬이거나 또는  $R^b$  및  $R^c$ 는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 시클릭 아민을 형성한다. 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬 및 디알킬아미노알킬 모이어티는 용어 "헤테로알킬"에 포함되는 하위용어이다. 대표적인 예는 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-히드록시-1-히드록시메틸에틸, 2,3-디히드록시프로필, 1-히드록시메틸에틸, 3-히드록시부틸, 2,3-디히드록시부틸, 2-히드록시-1-메틸프로필, 2-아미노에틸, 3-메틸아미노프로필 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 " $=O$ " (즉, 탄소 원자에 부착되는 경우에 카르보닐 기를 제공하는 이중 결합된 산소)를 지칭하며, 여기서 이는 동일한 탄소에 부착된 2개의 히드록실 기가 동등한 것과 동등한 것으로 추가로 이해된다.

[0053] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 치유적 치료를 지칭하고, 여기서 그 목적은 바람직하지 않은 생리적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 확산을 둔화 (감소)시키는 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 목적하는 임상 결과는 검출가능하든 검출불가능하든 증상의 완화, 질환 정도의 제한, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 경감, 및 차도 (부분적이든 전체적이든)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료받지 못한 경우에 예상되는 생존에 비해 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다.

[0054] 어구 "치료 유효량"은 (i) 특정한 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나, (ii) 특정한 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 완화, 개선 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정한 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발생을 예방 또는 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우에, 치료 유효량의 약물은 암 세포의 수를 감소시키고/거나; 종양 크기를 감소시키고/거나; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제

(즉, 어느 정도 둔화시키고 바람직하게는 정지)시키고/거나; 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 둔화시키고 바람직하게는 정지)시키고/거나; 종양 성장을 어느 정도의 억제시키고/거나; 암과 연관된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 약물은, 기존 암 세포의 성장을 방지하고/거나 이를 사멸시킬 수 있는 정도까지 세포 증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법의 경우에, 효능은 예를 들어 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하고/거나 반응률 (RR)을 결정함으로써 측정될 수 있다.

[0055] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리적 상태를 지칭하거나 또는 설명한다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평세포암 (예를 들어, 상피 편평세포암), 소세포 폐암, 비소세포 폐암 ("NSCLC"), 폐의 선암종 및 폐의 편평세포암종을 포함하는 폐암, 복막암, 간세포성 암, 위장암을 포함하는 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종 뿐만 아니라 두경부암을 포함한다.

[0056] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예는 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)®, 제넨테크(Genentech)/OSI 파. (OSI Pharm.)), 보르테조미드 (벨케이드(VELCADE)®, 밀레니엄 파. (Millennium Pharm.)), 풀베스트란트 (파슬로텍스(FASLODEX)®, 아스트라제네카(AstraZeneca)), 수니티브 (수텐트(SUTENT)®, 화이자(Pfizer)/수젠(Sugen)), 레트로졸 (페마라(FEMARA)®, 노파르티스(Novartis)), 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)®, 노파르티스), 피나수네이트 (바탈라닙(VATALANIB)®, 노파르티스), 옥살리플라틴 (엘록사틴(ELOXATIN)®, 사노피(Sanofi)), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스, 라파문(RAPAMUNE)®, 와이어쓰(Wyeth)), 라파티닙 (타이커브(TYKERB)®, GSK572016, 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나파미드 (SCH 66336), 소라페닙 (넥사바르(NEXAVAR)®, 바이엘 랩스(Bayer Labs)), 게피티닙 (이레사(IRESSA)®, 아스트라제네카), AG1478, 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN)® 시클로스포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부솔판, 임프로솔판 및 피포솔판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민 포함; 아세토게닌 (특히, 불라탁신 및 불라탁시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코티딘; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로마파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네딘 항생제 (예를 들어, 칼시케아미신, 특히 칼시케아미신  $\gamma$  II 및 칼시케아미신  $\omega$  II (문헌 [Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186])); 디네미신 (디네미신 A 포함); 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 에네딘 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 카스티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 탁티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메토크세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록스우리딘; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신 물질, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리코스탄; 폴산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파빈; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다인; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 폴

리사카라이드 착물 (JHS 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오리건주 유진); 라족산; 리족신; 사이조퓨란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔 (TAXOL) (파클릭탁셀; 브리스톨-마이어스 스킵 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXANE)® (크레모포르-무함유), 파클릭탁셀의 알부민-가공된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샤움버그), 및 탁소테레(TAXOTERE)® (도세탁셀, 독세탁셀; 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)); 클로람부실; 겐자르(GEMZAR)® (겐시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)® (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (젤로다(XELODA)®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 및 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0057] 또한, "화학요법제"의 정의에는 다음이 포함된다: (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 예를 들어 타목시펜 (놀바텍스(NOLVADEX)®; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드룰록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 파레스톤(FARESTON)® (토레미펜 시트레이트); (ii) 부신에서의 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예컨대, 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)® (메게스트롤 아세테이트), 아로마신(AROMASIN)® (엑세메스탄; 화이자), 포르메스타니, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)® (보로졸), 페마라® (레트로졸; 노파르티스) 및 아리미덱스(ARIMIDEX)® (아나스트로졸; 아스트라제네카); (iii) 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 억제제; (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 이상 세포 증식과 관련된 신호전달 경로에서의 유전자의 발현을 억제하는 것, 예컨대, 예를 들어 PKC-알파, Raf 및 H-Ras; (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를 들어, 안지오자임(ANGIOZYME)®) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어 알로벡틴(ALLOVECTIN)®, 류벡틴(LEUVECTIN)® 및 박시드(VAXID)®; 프로류킨(PROLEUKIN)®, rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 루르토테칸(LURTOTECAN)®; 아바렐릭스(ABARELIX)® rmRH; (ix) 항혈관신생제, 예컨대 베바시주맵 (아바스틴(AVASTIN)®, 제넨테크); 및 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체.

[0058] 한 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및 Ar이 본원에 상기 기재된 바와 같은 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0059] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸리닐 또는 이속사졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0060] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 옥사디아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0061] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 옥사디아졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0062] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 트리아졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0063] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 이미다졸리닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사졸리닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0064] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 이속사졸리닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0065] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 2-알킬-2H-1,2,3-트리아졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 2-(C<sub>1-6</sub> 알킬)-2H-1,2,3-트리아졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실

시양태에서,  $R^1$ 이 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0066] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 치환된 피라졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 1H-피라졸-3-일 또는 1H-피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일 또는 1-알킬-1H-피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-( $C_{1-6}$  알킬)-1H-피라졸-3-일, 1-( $C_{1-6}$  알킬)-1H-피라졸-4-일 또는 1-( $C_{1-6}$  히드록시알킬)-1H-피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일 또는 1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0067] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된다.

[0068] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7원 고리이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 헤테로시클릴이고, 여기서 헤테로시클릴은  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로시클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7원 고리이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 피롤리디닐이고, 여기서 피롤리디닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 피롤리디닐이고, 여기서 피롤리디닐은  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 3-플루오로-피롤리딘-3-일, 1-메틸-피롤리딘-2-일, 4-플루오로-피롤리딘-2-일 또는 5-메틸-피롤리딘-2-일이다.

[0069] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 고리이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  히드록시알킬로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 고리이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로아릴은 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸리닐 및 이속사졸릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고, 여기서 헤테로아릴은 피라졸릴, 옥사디아졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일 또는 1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일이다.

[0070] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일, 1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 3-플루오로-피롤리딘-3-일, 1-메틸-피롤리딘-2-일, 4-플루오로-피롤리딘-2-일 및 5-메틸-피롤리딘-2-일로



이루어진 군으로부터 선택된다.

[0071] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 1 또는 2개의 플루오린 원자에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 히드록시메틸에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0072] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0073] 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다

른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬 기로 치환된 피라졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0074] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일 또는 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일 또는 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0075] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 2-히드록시메틸-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴, 트리아졸릴, 또는 옥사디아졸릴 모이어티이고,  $R^2$ 가 2-히드록시메틸-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0076] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  히드록시알킬 또는 할로겐으로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 1 또는 2개의 플루오린 원자에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일 또는 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 히드록시메틸에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0077] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0078] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 2-히드록시메틸-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0079] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 1 내지 3개의  $C_{1-3}$  알킬 기로 임의로

치환된 피라졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 트리아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0080] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 1 또는 2개의 플루오린 원자에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일 또는 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 히드록시메틸에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 2-히드록시메틸-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0081] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐이  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0082] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는 독립적으로 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬 기로 임의로 치환됨)인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 옥사디아졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0083] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로

로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일 또는 1-알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  히드록시알킬 또는 할로겐으로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 1 또는 2개의 플루오린 원자에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 히드록시메틸에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0084] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일 또는 1-알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0085] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 1 내지 3개의  $C_{1-3}$  알킬 기로 임의로 치환된 피라졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0086] 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 테트라히드로피라닐-4-일 또는 3-플루오로-테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.



- [0087] 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.
- [0088] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬 기로 치환된 피라졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.
- [0089] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고,  $R^2$ 가 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고,  $R^2$ 가  $C_{1-3}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고,  $R^2$ 가 1 또는 2개의 플루오린 원자에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고,  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일 또는 3-플루오로테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고,  $R^2$ 가 히드록시메틸에 의해 치환된 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로푸라닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고,  $R^2$ 가 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.
- [0090] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.
- [0091] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일 또는 1-메틸-1H-피라졸-4-일 모이어티이고,  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.
- [0092] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피라졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일 또는 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일

모이어티이고  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일 또는 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일 또는 1-(2-히드록시메틸)-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일 또는 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0093] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이  $C_{1-6}$  알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 피라졸릴 모이어티이고  $R^2$ 가 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬 기로 치환된 피라졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-1H-피라졸-3-일, 1-알킬-1H-피라졸-4-일 또는 1-히드록시알킬-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 1 내지 3개의  $C_{1-6}$  알킬 기로 치환된 피라졸릴인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일 또는 1-(2-히드록시메틸)-1H-피라졸-4-일 모이어티이고  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0094] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-피롤리딘-2-일 또는 1-메틸-피롤리딘-3-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0095] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐이고,  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐이고  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일 또는 테트라히드로푸란-3-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐이고  $R^2$ 가 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐이고  $R^2$ 가 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐이고  $R^2$ 가 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0096] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐이고,  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0097] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일이고,  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,

$C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0098]

또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일이고,  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0099]

또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-피롤리딘-2-일 또는 1-알킬-피롤리딘-3-일이고,  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0100]

또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-알킬-피롤리딘-2-일 또는 1-알킬-피롤리딘-3-일이고,  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0101]

또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-피롤리딘-2-일 또는 1-메틸-피롤리딘-3-일이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0102]

또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 1-메틸-피롤리딘-2-일 또는 1-메틸-피롤리딘-3-일이고  $R^2$ 가 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸 및 (k) 4-히드록시시클로헥실로부터 선택되는 것인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0103]

또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 임의로 치환된 피롤리디닐이고  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로-테트라히드

로피란-4-일 또는 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0104] 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일이고,  $R^2$ 가 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로-테트라히드로피란-4-일 또는 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 이 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일이고,  $R^2$ 가 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)인 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0105] 특정 실시양태에서, Ar은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오,  $C_{1-6}$  아실아미노, 시아노 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오,  $C_{1-6}$  아실아미노, 시아노 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오,  $C_{1-6}$  아실아미노, 시아노 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-디플루오로메톡시페닐, 3-클로로-4-메톡시페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-시아노페닐, 3-시아노-4-메톡시페닐 또는 3-플루오로페닐이다.

[0106] 특정 실시양태에서, Ar은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{1-6}$  알킬티오,  $C_{1-6}$  아실아미노, 시아노 및 니트로로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 임의로 치환된 피리디닐이다. 특정 실시양태에서, Ar은  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{1-6}$  알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환된 피리디닐이다.

[0107] 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 (a) 테트라히드로피라닐, (b) 테트라히드로푸라닐, (c) 옥세타닐 (여기서 상기 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨), (d) 2-히드록시-1-메틸-에탄-1-일, (e) 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에탄-1-일, (f) 1-시클로프로필-에탄-1-일, (g) 2-메톡시에틸, (h) 3-플루오로프로필, (i) 시클로프로필메틸, (j) 옥세타닐메틸, (k) 4-히드록시시클로헥실 및 (l) 피라졸릴 (여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, N- $C_{1-6}$  알킬-피페리디닐 및 N- $C_{1-6}$  알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐,  $C_{1-3}$  히드록시알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실 또는 할로에 의해 임의로 치환됨), 및 (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, N- $C_{1-6}$  알킬-피페리디닐 및 N- $C_{1-6}$  알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠, 및  $C_{1-3}$  히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시

클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실 또는 할로에 의해 임의로 치환됨), 및 (e) C<sub>1-6</sub> 헤테로 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 (a) C<sub>1-10</sub> 알킬, (b) C<sub>1-6</sub> 할로알킬, (c) 헤테로 시클릴 또는 헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub> 알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, N-C<sub>1-6</sub> 알킬-피페리디닐 및 N-C<sub>1-6</sub> 알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬 및 C<sub>1-4</sub> 아실옥시-C<sub>1-2</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d) C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e) C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 (a) C<sub>1-10</sub> 알킬, (b) C<sub>1-6</sub> 할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub> 알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 아실옥시-C<sub>1-2</sub> 알킬에 의해 임의로 치환됨), (d) C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e) C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 1-히드록시프로판-2-일, 이소프로필, 1-시클로프로필에틸, 시클로프로필메틸, 4-히드록시시클로헥실, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일, 3-플루오로프로필, 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로테트라히드로피란-4-일, 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일, (4-테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트, 테트라히드로푸란-3-일, 3-메틸옥세탄-3-일, 옥세타니-3-일메틸 또는 2-메톡시에틸이다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 1-히드록시프로판-2-일, 이소프로필, 1-시클로프로필에틸, 시클로프로필메틸, 4-히드록시시클로헥실, 1,1,1-트리플루오로프로판-2-일 또는 3-플루오로프로필이다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로테트라히드로피란-4-일, 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일, (4-테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트, 테트라히드로푸란-3-일, 3-메틸옥세탄-3-일 또는 옥세타니-3-일메틸이다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로테트라히드로피란-4-일, 2-(히드록시메틸)테트라히드로피란-4-일, (4-테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트, 테트라히드로푸란-3-일 또는 3-메틸옥세탄-3-일이다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 2-메톡시에틸이다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 피라졸릴이고, 여기서 상기 피라졸릴 모이어티는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 피라졸릴이고, 여기서 상기 피라졸릴 모이어티는 독립적으로 1 내지 3개의 C<sub>1-6</sub> 알킬 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일이다.

[0108] 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소 또는 할로젠이다. 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다. 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 할로젠이다. 특정 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 F이다.

[0109] 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 3-7 원 헤테로시클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; Ar은 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 피리디닐이고; R<sup>2</sup>는 (a) C<sub>1-10</sub> 알킬, (b) C<sub>1-6</sub> 할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub> 알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, N-C<sub>1-6</sub> 알킬-피페리디닐 및 N-C<sub>1-6</sub> 알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴-C<sub>1-6</sub> 알킬은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 아실옥시-C<sub>1-2</sub> 알킬, 할로젠 및 C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d) C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e) C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>3</sup>은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 3-7 원 헤테로시클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서



헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, N- $C_{1-6}$  알킬-피페리디닐 및 N- $C_{1-6}$  알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠 및  $C_{1-3}$  히드록시알킬로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 3-7 원 헤테로시클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠 또는  $C_{1-3}$  히드록시알킬에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 3-7 원 헤테로시클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 할로젠 또는  $C_{1-3}$  히드록시알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐, (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (f)  $C_{1-6}$  히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 3-7 원 헤테로시클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 피라졸릴이고, 여기서 상기 피라졸릴 모이어티는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서,  $R^2$ 는 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일이고;  $R^3$ 은 수소 또는 F이다.

[0110] 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 3-7 원 헤테로시클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, N- $C_{1-6}$  알킬-피페리디닐 및 N- $C_{1-6}$  알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠 및  $C_{1-3}$  히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 은 수소 또는

F이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 3-7 원 헤테로시클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠 또는  $C_{1-3}$  히드록시알킬로 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은 3-7 원 헤테로시클릴 또는 5-6 원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 할로젠 또는  $C_{1-3}$  히드록시알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐, (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (f)  $C_{1-6}$  히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 은 수소 또는 F이다.

[0111]

특정 실시양태에서,  $R^1$ 은  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 3-7 원 헤테로시클릴, 또는  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  히드록시알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴이고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 및 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠 및  $C_{1-3}$  히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서,  $R^1$ 은  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 3-7 원 헤테로시클릴, 또는  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  히드록시알킬로 임의로 치환된 헤테로아릴이고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c)  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠 또는  $C_{1-3}$  히드록시알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐, (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e)  $C_{1-6}$  헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $R^3$ 은 수소 또는 F이다.

[0112]

특정 실시양태에서,  $R^1$ 은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이고; Ar은  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 임의로 치환된 페닐이고;  $R^2$ 는 (a)  $C_{1-10}$  알킬, (b)  $C_{1-6}$  할로알킬, (c) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬 (여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리딘, N- $C_{1-6}$  알킬-피페리딘 및 N- $C_{1-6}$  알킬-2-옥소-피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- $C_{1-6}$  알킬은  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  아실옥시- $C_{1-2}$  알킬, 할로젠 및  $C_{1-3}$  히드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), (d)  $C_{3-7}$  시클로알킬 또는  $C_{3-7}$

시클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e) C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>3</sup>은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이고; Ar은 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐이고; R<sup>2</sup>는 (a) C<sub>1-10</sub> 알킬, (b) C<sub>1-6</sub> 할로알킬, (c) 할로젠 또는 C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬로 임의로 치환된 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐 또는 옥세타닐, (d) C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬-C<sub>1-6</sub> 알킬 (여기서 상기 시클로알킬은 히드록실에 의해 임의로 치환됨), 및 (e) C<sub>1-6</sub> 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>3</sup>은 수소 또는 F이다. 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이고; Ar은 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐이고; R<sup>2</sup>는 피라졸릴이고, 여기서 상기 피라졸릴 모이어티는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된 5-6 원 헤테로아릴이고; Ar은 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐이고; R<sup>2</sup>는 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일이고; R<sup>3</sup>은 수소 또는 F이다.

[0113] 특정 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬 및 할로젠으로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 독립적으로 임의로 치환된 피라졸릴이고; Ar은 C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐이고; R<sup>2</sup>는 피라졸릴이고, 여기서 상기 피라졸릴 모이어티는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된다. 하위 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 1 내지 3개의 C<sub>1-6</sub> 알킬 기로 임의로 치환된 피라졸릴이다. 또 다른 하위 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 2-메틸피라졸-3-일, 2,5-디메틸피라졸-3-일 또는 1,3-디메틸피라졸-4-일이고; R<sup>3</sup>은 수소 또는 F이다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 표 I에서의 화합물 I-1 내지 I-70 및 표 II에서의 화합물 II-1 내지 II-54의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 표 I에서의 화합물 I-1 내지 I-70으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 표 II에서의 화합물 II-1 내지 II-54로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0115] 또 다른 실시양태에서,

[0116] ((2S,4S)-2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

[0117] 2-((2S,4R)-2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

[0118] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-시아노-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;

[0119] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-시아노-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드; 및

[0120] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-시아노-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드

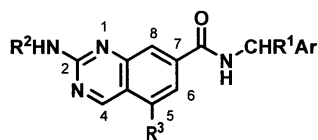
[0121] 로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허



용되는 염이 제공된다.

- [0122] 또 다른 실시양태에서, 세포를 화학식 I에 따른 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 세포에서 ERK 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법이 제공된다.
- [0123] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, ERK 단백질 키나제 활성의 억제를 필요로 하는 환자에게 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 ERK 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법이 제공된다.
- [0124] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애의 치료 또는 중증도 개선을 필요로 하는 환자에게 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 과다증식성 장애를 치료하거나 그의 중증도를 개선하는 방법이 제공된다.
- [0125] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애의 치료 또는 중증도 개선을 필요로 하는 환자에게 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 과다증식성 장애를 치료하거나 그의 중증도를 개선하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 과다증식성 장애는 선종, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 표피 암종, 여포성 암종, 비뇨생식관의 암, 교모세포종, 호지킨병, 두경부암, 간세포암, 각화극세포종, 신장암, 대세포 암종, 백혈병, 폐 선암종, 폐암, 림프성 장애, 흑색종 및 비-흑색종 피부암, 골수이형성 증후군, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 난소암, 유두상 암종, 췌장암, 전립선암, 직장암, 육종, 소세포 암종, 고환암, 기형암종, 갑상선암 및 미분화 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0126] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애의 치료 또는 중증도 개선을 필요로 하는 환자에게 화학식 I에 따른 화합물을 과다증식성 장애를 치료 또는 개선하기 위해 사용되는 하나 이상의 다른 화학요법제와 공-투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 과다증식성 장애를 치료하거나 그의 중증도를 개선하는 방법이 제공된다.
- [0127] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.
- [0128] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 질환의 치료를 위한 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0129] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 암이다.
- [0130] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 흑색종이다.
- [0131] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 췌장암이다.
- [0132] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 갑상선암이다.
- [0133] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 결장직장암이다.
- [0134] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 폐암이다.
- [0135] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 유방암이다.
- [0136] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 난소암이다.
- [0137] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 급성 골수 백혈병이다.
- [0138] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 만성 골수단핵구성 백혈병이다.
- [0139] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 만성 골수 백혈병이다.
- [0140] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 다발성 골수종이다.
- [0141] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 골수성 백혈병이다.
- [0142] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에 따른 화합물과 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 조성물이 제공된다.
- [0143] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 의약으로서 사용하기 위한 표 1로부터 선택된 화합물이 제공된다.
- [0144] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 의약의 제조를 위한 표 1로부터 선택된 화합물의 용도가 제공된다.

- [0145] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0146] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0147] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0148] 통상적으로 사용된 약어는 하기를 포함한다: 아세틸 (Ac), 수성 (aq.), 분위기 (Atm), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 (BINAP), tert-부톡시카르보닐 (Boc), 디-tert-부틸 피로카르보네이트 또는 boc 무수물 (BOC<sub>2</sub>O), 벤질 (Bn), 부틸 (Bu), 화학 초록 등록 번호 (CASRN), 벤질옥시카르보닐 (CBZ 또는 Z), 카르보닐 디이미다졸 (CDI), 일 (d), 1,5-디아자비스클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1,2-디클로로에탄 (DCE), 디클로로메탄 (DCM), 디에틸 아조디카르복실레이트 (DEAD), 디-이소-프로필아조디카르복실레이트 (DIAD), 디-이소-부틸알루미늄하이드라이드 (DIBAL 또는 DIBAL-H), 디-이소-프로필에틸아민 (DIPEA), 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA), N,N-디메틸 아세트아미드 (DMA), 4-N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP), N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDCI), 에틸 (Et), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 에탄올 (EtOH), 2-에톡시-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 (EEDQ), 디에틸 에테르 (Et<sub>2</sub>O), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N, 시간 (h), N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 아세트산 (HATU), 아세트산 (HOAc), 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (HOAt), 1-N-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 이소-프로판올 (IPA), 리튬 디이소프로필아미드 (LDA), 메탄올 (MeOH), 융점 (mp), MeSO<sub>2</sub>- (메실 또는 Ms), 메틸 (Me), 아세토니트릴 (MeCN), m-클로로퍼벤조산 (MCPBA), 분 (min), 질량 스펙트럼 (ms), 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE), N-메틸모르폴린 (NMM), N-메틸피롤리돈 (NMP), 페닐 (Ph), 프로필 (Pr), 이소-프로필 (i-Pr), 제곱 인치당 파운드 (psi), 피리딘 (pyr), 실온 (rt 또는 RT), 포화 (satd.), tert-부틸디메틸실릴 또는 t-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (TBAF), 트리에틸아민 (TEA 또는 Et<sub>3</sub>N), 트리플레이트 또는 CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), 트리플루오로아세트산 (TFA), O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 박층 크로마토그래피 (TLC), 테트라히드로퓨란 (THF), 테트라메틸에틸렌디아민 (TMEDA), 트리메틸실릴 또는 Me<sub>3</sub>Si (TMS), p-톨루엔술포산 1수화물 (TsOH 또는 pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- 또는 토실 (Ts), N-우레탄-N-카르복시산 무수물 (UNCA). 접두어 노르말 (n-), 이소 (i-), 2급 (sec-), 3급 (tert-) 및 neo-를 포함하는 종래의 명명법은 알킬 모이어티와 사용되는 경우에 그의 관습적인 의미를 갖는다 (문헌 [J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.]).
- [0149] 화합물 및 제조법
- [0150] 본 발명의 범위 내의 대표적인 화합물의 예는 하기 표에 제공된다. 하기의 이들 실시예 및 제조법은 당업자가 본 발명을 보다 명확하게 이해하고 실시할 수 있도록 제공된 것이다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라, 단지 그를 예시하고 대표하는 것으로 간주되어야 한다.
- [0151] 도시된 구조 및 그 구조에 주어진 명칭 사이의 불일치가 있는 경우에, 도시된 구조에 우선적으로 따라야 한다. 또한, 구조 또는 구조 일부의 입체화학이, 예를 들어 굽은선 또는 파선으로 표시되지 있지 않은 경우에, 그 구조 또는 구조 일부는 그의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 하기 넘버링 시스템이 본원에서 사용된다.



[0152]

표 I				
Cpd No.	구조	IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> (μM)	MS <sup>2</sup>	<sup>1</sup> H-NMR
I-1		0.0025	469.2	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.25 (m, 1H).
I-2		0.0008	495.0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.62 (m, 2H).
I-3		0.0021	518.2	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 5.15 (dd, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.55 (br m., 1H), 3.05 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.74 (m, 6H).

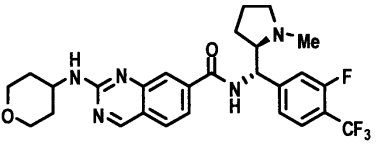
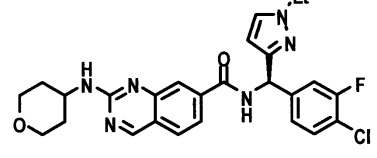
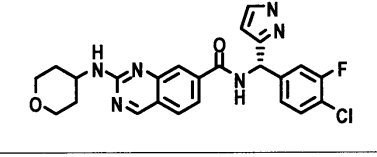
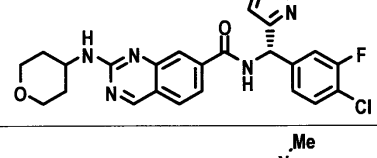
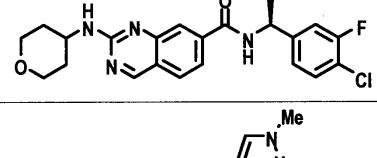
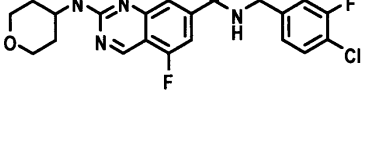
[0153]

I-4		0.0050	495.0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.62 (m, 2H).
I-5		0.0023	476.0	
I-6		0.0050	469.0	
I-7		0.0018	518.1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.62 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.14 (d, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.62 (m, 6H).
I-8		0.0067	485.2	
I-9		0.0067	485.2	
I-10		0.0054	485.1	

[0154]

I-11		0.0064	485.1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.17 (br s, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (br s, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.60 (m, 3H).
I-12		0.0014	495.1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (dd, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.61 (m, 2H).
I-13		0.0388	495.1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (dd, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.61 (m, 2H).
I-14		0.0568	469.2	
I-15		0.0012	469.2	
I-16			503.1	

[0155]

I-17		0.0028	532.1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.14 (d, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.40 (m, 1H).
I-18		0.0128	509.0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.49 (t, 3H).
I-19		0.0024	509.1	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.49 (t, 3H).
I-20		0.0020	495.0	
I-21		0.069	495.0	
I-22		0.0014	513.0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.26 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H).

[0156]

I-23		0.0023	484.0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H), 7.12 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.13 (d, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (m, 4H).
I-24		0.0082	480	
I-25		0.0090	498.0	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.39-3.49 (m, 4H), 2.71-2.83 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.52-1.71 (m, 4H).
I-26		0.002	464	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.45 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.20 (m, 1H).
I-27		0.0158	513	
I-28		0.0025	513	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.44 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.88 (br d, 1H), 4.26 (br d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (d, 1H).

[0157]

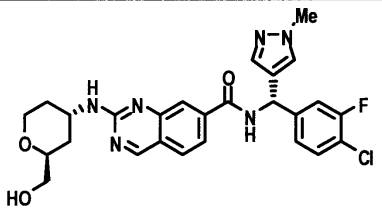
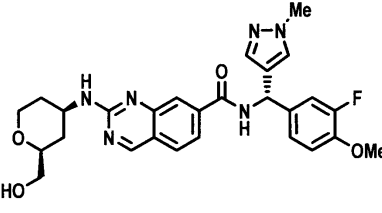
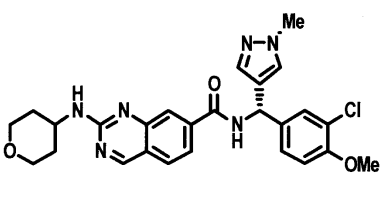
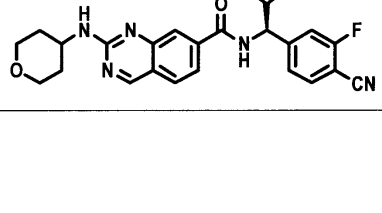
I-29		0.0038	513	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.46 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.61 (br d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.65 (d, 1H).
I-30		0.0021	513	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.46 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.61 (br d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.06 (br d, 1H), 1.65 (m, 1H).
I-31		0.0017	498.5	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.13 (d, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.62 (m, 2H).
I-32		0.0011	491	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.37 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.26 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.58 (m, 2H).
I-33		0.0015	509	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.41 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 2H), 6.25 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H).
I-34		0.0036	482.7	(d <sub>6</sub> -DMSO) δ 9.99 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.42 (m, 2H), 1.89 (d, 2H), 1.57 (m, 2H).

[0158]

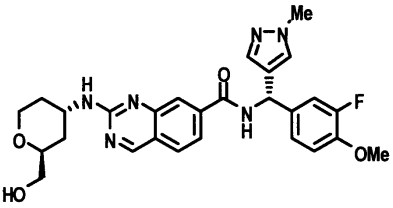
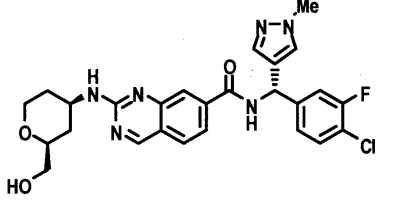
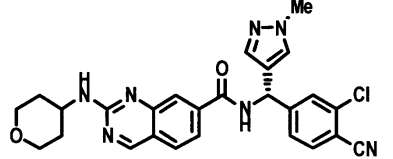
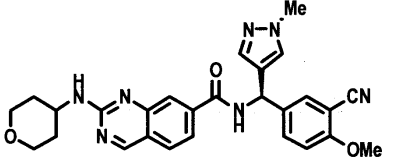
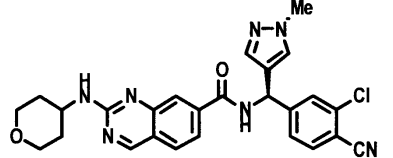
I-35		0.0020	498.0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.13 (d, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.11 (d, 3H).
I-36		0.0016	502.2	
I-37		0.0736	502.1, 504.1 <sup>3</sup>	
I-38		0.0654	502.2	
I-39		0.0012	502.2	
I-40		0.0073	497.0	
I-41		0.00055	509.0	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.62 (m, 2H).

[0159]

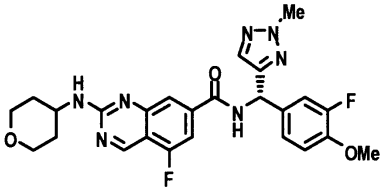
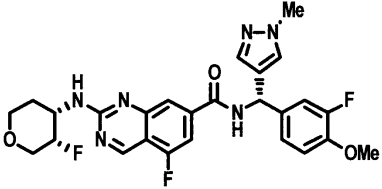
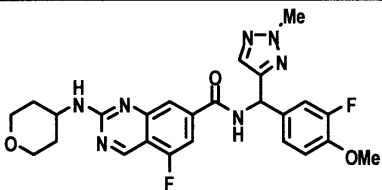
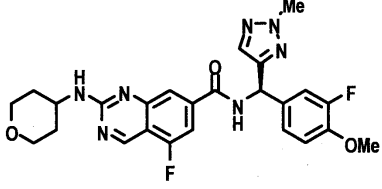
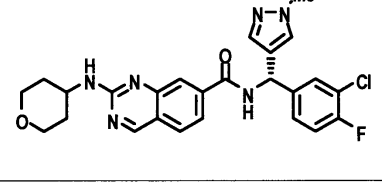


I-42		0.0072	525.2	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 1H).
I-43			521.2	(DMSO) 9.33 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.61 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 16.9, 8.4 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.44 (dd, J = 18.5, 7.7 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 29.5, 12.4 Hz, 2H), 1.51 (qd, J = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 1.24 (q, J = 11.6 Hz, 1H).
I-44		0.001	507.2	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).
I-45		0.022	502.1	(MeOH-d <sub>4</sub> ) δ 9.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H).

[0160]

I-46		0.0042	521.2	(DMSO) 9.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.16 (dt, $J = 17.2$ , 8.6 Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.17 – 3.94 (m, 2H), 3.82 (t, $J = 11.8$ Hz, 8H), 3.70 (dd, $J = 16.9$ , 10.0 Hz, 2H), 1.83 (t, $J = 14.8$ Hz, 2H), 1.72 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 1H).
I-47		0.0014	525.5	
I-48		0.0011	502.2	
I-49		0.141	498.2	
I-50		0.025	502.2	

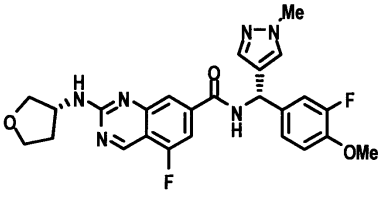
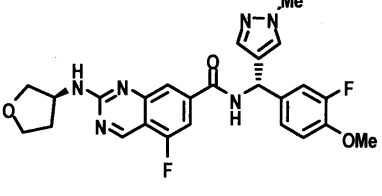
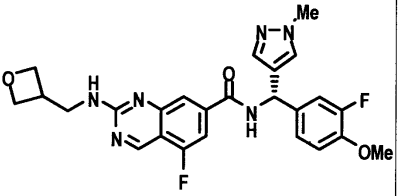
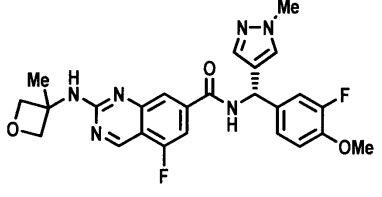
[0161]

I-51		0.0028	510.2	
I-52		0.0026	527.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 22.1, 10.8 Hz, 2H), 7.18 (dt, <i>J</i> = 17.2, 8.6 Hz, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.90 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.59 (qd, <i>J</i> = 12.0, 4.2 Hz, 2H).
I-53		0.0068	510.2	
I-54		0.031	510.2	
I-55		0.0027	495.2	

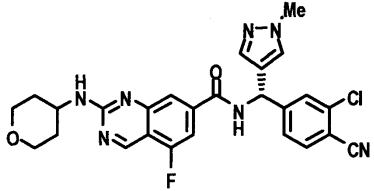
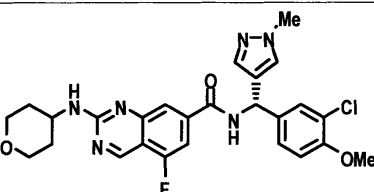
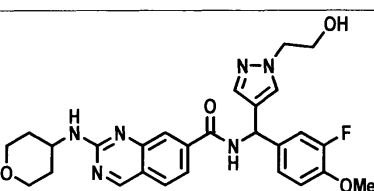
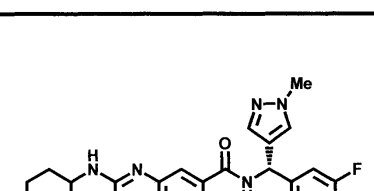
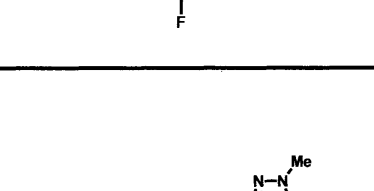
[0162]

I-56		0.0035	498.2	
I-57		0.024	563.2	(DMSO) 9.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.16 (dt, $J = 17.2, 8.6$ Hz, 2H), 6.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.01 (ddd, $J = 31.9, 17.1, 7.3$ Hz, 4H), 3.80 (d, $J = 12.8$ Hz, 7H), 3.73 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.63 (dd, $J = 17.0, 7.0$ Hz, 1H).
I-58		0.020	483.2	(DMSO) 9.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 12.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.28 (s, 3H).
I-59		0.015	485.2	(DMSO) 9.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.91 (bs, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 12.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.56 (dt, $J = 47.4, 5.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.10 – 1.87 (m, 2H).
I-60		0.006	479.2	(DMSO) 9.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 12.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.49 – 0.40 (m, 2H), 0.26 (m, 2H).

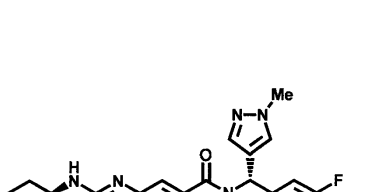
[0163]

I-61		0.002	495.2	(DMSO) 9.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 12.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.94 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 15.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.20 (m, 7.6 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H).
I-62		0.004	495.2	(DMSO) 9.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).
I-63		0.004	495.2	(DMSO) 9.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 12.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.70 – 4.62 (m, 2H), 4.37 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.26 (m, 1H).
I-64		0.006	495.2	(DMSO) 9.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 12.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

[0164]

I-65		0.0006	520.2	
I-66		0.0006	525.2	
I-67		0.005	521.2	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.22 (m, 3H), 4.03 (m, 2H), 3.89 (m, 5H), 3.61 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).
I-68		0.0013	479.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.10 (td, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.89 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 1.59 (qd, <i>J</i> = 11.4, 4 Hz, 2H).
I-69		0.0012	523.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 4H), 1.43 – 1.20 (m, 4H).

[0165]

I-70		0.004	527.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 48.8 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 – 3.47 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H).
1. ERK-2 효소적 검정 (실시예 9) 2. APCI-pos m/z (M+1) 3. m/z (M+1), (M+3)				

[0166]

[0167]

본 발명의 범위 내의 다른 대표적인 화합물은 표 II에 편집되어 있다. 이들 실시예는 예시하는 것이고 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라, 단지 그를 대표하는 것으로 간주되어야 한다. 표 II의 화합물은 하기 실시예



에 광범위하게 기재된 방법론을 이용하여 제조되고, 완전하게 이용가능하다.

표 II				
Cpd. No.	구조	MS	IC50 <sup>1</sup> (μM)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )
II-1		521.1	0.0062	δ 9.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
II-2		521.1	0.0136	δ 9.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

[0168]

II-3		511.1	0.0528	δ 9.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 7.17 (dt, <i>J</i> = 17.2, 8.6 Hz, 2H), 6.27 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 3H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).
II-4		509.2	0.0157	
II-5		479.1	0.013	δ 9.37 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (dd, <i>J</i> = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 6H), 3.51 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 2H).
II-6		509.2	0.157	
II-7		479.1	0.0056	δ 9.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.9 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.08 – 2.95 (m, 2H), 2.81 – 2.63 (m, 3H).

[0169]

II-8		477.1	0.0042	$\delta$ 9.34 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (t, $J$ = 14.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, $J$ = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 2H), 7.17 (dt, $J$ = 29.9, 8.6 Hz, 2H), 6.26 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 5.06 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J$ = 22.1, 16.0, 7.9 Hz, 2H), 3.81 (d, $J$ = 12.5 Hz, 6H), 2.71 – 2.56 (m, 2H), 1.87 (ddd, $J$ = 17.2, 8.6, 2.7 Hz, 2H).
II-9		477.2	0.0038	$\delta$ 9.35 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (dd, $J$ = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 6.26 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 5.00 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.34 (dd, $J$ = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (d, $J$ = 12.0 Hz, 6H), 2.32 – 2.12 (m, 4H).
II-10		491.2	0.0138	$\delta$ 9.35 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (dd, $J$ = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 7.17 (dt, $J$ = 30.0, 8.6 Hz, 2H), 6.26 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 4.09 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (d, $J$ = 12.6 Hz, 6H), 3.64 (p, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.67 (t, $J$ = 7.9 Hz, 2H), 1.89 (ddd, $J$ = 16.9, 8.8, 2.7 Hz, 2H).
II-11		478.2	0.0139	$\delta$ 9.42 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (dd, $J$ = 12.6, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (t, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (brs, 2H), 2.88 (m, 2H).

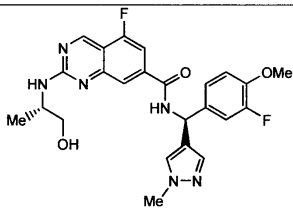
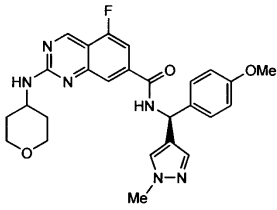
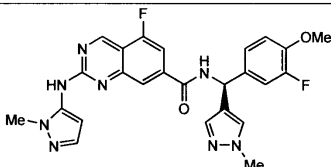
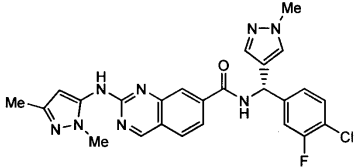
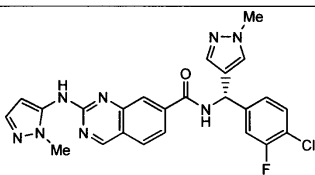
[0170]

II-12		479.2	0.0012	$\delta$ 9.46 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.10 (td, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.90 (d, $J$ = 11.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (t, $J$ = 11.1 Hz, 2H), 1.89 (d, $J$ = 11.5 Hz, 2H), 1.59 (qd, $J$ = 11.4, 4 Hz, 2H).
II-13		523.2	0.0012	$\delta$ 9.40 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (br d, $J$ = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (d, $J$ = 9.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, $J$ = 12.6, 1.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, $J$ = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (t, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (d, $J$ = 4.3 Hz, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 4H), 1.43 – 1.20 (m, 4H).
II-14		492.2	0.153	$\delta$ 9.39 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.24 (d, $J$ = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.29 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (t, $J$ = 10.9 Hz, 2H), 1.89 (d, $J$ = 11.7 Hz, 2H), 1.59 (qd, $J$ = 12.0, 4.4 Hz, 2H).
II-15		527.2	0.0043	

[0171]

II-16		487.2	0.0021	$\delta$ 9.71 (s, 1H), 9.38 (d, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 7.16 (dt, $J$ = 17.1, 8.5 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.27 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (d, $J$ = 3.7 Hz, 3H), 3.73 (d, $J$ = 11.7 Hz, 3H).
II-17		498.1	0.0048	
II-18		501.2	0.0021	$\delta$ 9.64 (s, 1H), 9.38 (d, $J$ = 8.8 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J$ = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, $J$ = 10.2 Hz, 1H), 7.14 (t, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.27 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.80 (d, $J$ = 13.1 Hz, 6H), 3.63 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
II-19		519.2	0.0068	
II-20		523	0.0097	$\delta$ 9.39 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 7.19 (d, $J$ = 9.8 Hz, 1H), 7.13 (t, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.24 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 1.86 – 1.58 (m, 6H), 1.51 (t, $J$ = 11.9 Hz, 2H).

[0172]

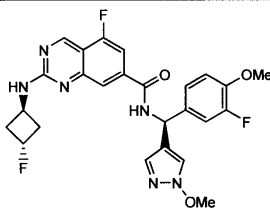
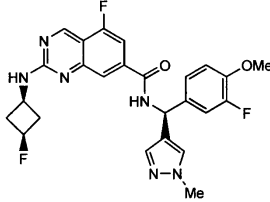
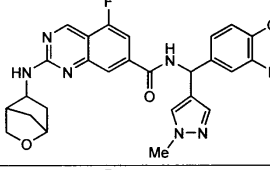
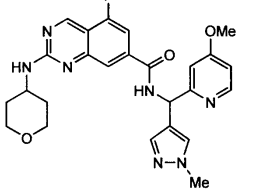
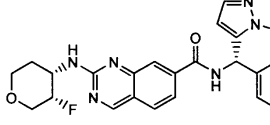
II-21		483.1	0.0023	$\delta$ 9.38 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34 (d, $J$ = 10 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, $J$ = 12.5 Hz, 1H), 7.19 (d, $J$ = 9.9 Hz, 1H), 7.13 (t, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (t, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 4.12 (septet, $J$ = 7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (dt, $J$ = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.43 – 3.35 (dt, $J$ = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 1.18 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H).
II-22		491.1	0.0070	$\delta$ 9.37 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 6.91 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H), 6.25 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.90 (d, $J$ = 11.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.42 (t, $J$ = 10.8 Hz, 2H), 1.89 (d, $J$ = 11.6 Hz, 2H), 1.59 (qd, $J$ = 11.7, 4.3 Hz, 2H).
II-23		505.1	0.0108	
II-24		505.1	0.0146	$\delta$ 9.62 (s, 1H), 9.43 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J$ = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (t, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, $J$ = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (dd, $J$ = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
II-25		491.0	0.0031	$\delta$ 9.69 (s, 1H), 9.43 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J$ = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, $J$ = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (dd, $J$ = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (dd, $J$ = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.39 (d, $J$ = 1.9 Hz, 1H), 6.32 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[0173]

II-26		453.0	0.0056	$\delta$ 9.43 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (td, $J$ = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, $J$ = 10.6, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, $J$ = 10.8 Hz, 1H), 7.09 (td, $J$ = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.69 (t, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (dt, $J$ = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 1H), 1.19 (d, $J$ = 6.6 Hz, 3H).
II-27		501.2	0.96	
II-28		491.2	0.003	
II-29		509.2	0.0022	
II-30		503.3	1	
II-31		479.1	0.015	$\delta$ 9.34 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J$ = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 7.16 (dt, $J$ = 17.2, 8.6 Hz, 2H), 6.26 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (dd, $J$ = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.18 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H).

[0174]

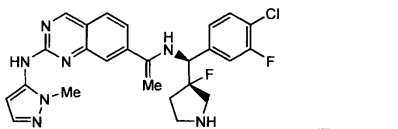
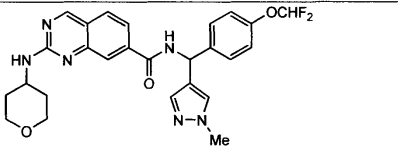
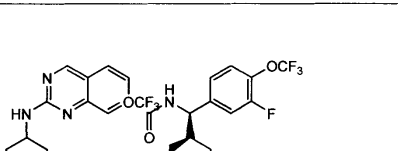
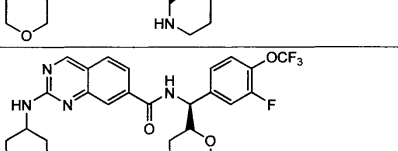
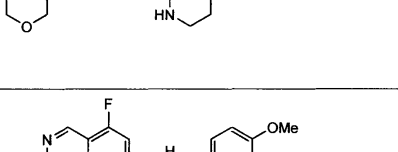
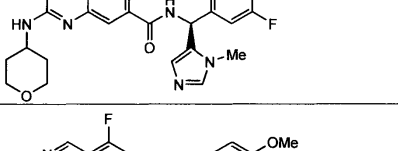
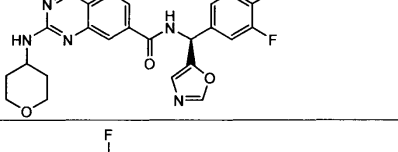


II-32		497.2	0.0045	$\delta$ 9.40 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, $J$ = 12.7 Hz, 1H), 7.20 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (t, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (d, $J$ = 56.8 Hz, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.64 – 2.50 (m, 2H), 2.50 – 2.38 (m, 2H).
II-33		497.1	0.0038	$\delta$ 9.39 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, $J$ = 12.8 Hz, 1H), 7.19 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (t, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (d, $J$ = 56.6 Hz, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.87 – 2.75 (s, 2H), 2.34 – 2.18 (m, 2H).
II-34		521.2	1	
II-35		492.1	0.061	$\delta$ 9.39 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.35 (d, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.11 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, $J$ = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.27 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.90 (d, $J$ = 11.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (t, $J$ = 11.3 Hz, 2H), 1.89 (d, $J$ = 12.1 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H).
II-36		509.2	0.0038	(500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78-3.60 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H)

[0175]

II-37		509.2	0.0036	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.65 (s, 0.5H), 4.55 (s, 0.5H), 4.38 (s, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H)
II-38		487.3	0.0029	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.70 (s, 1H), 9.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 1.5, 1H) 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 2H), 6.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.93 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H);
II-39		495.3	0.151	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.89 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H)
II-40		502.1	0.026	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H)
II-41		529.3	0.0052	

[0176]

II-42		498.1	0.0346	
II-43		509.3	0.0121	
II-44		548.2	0.216	
II-45		550.3	0.0069	
II-46		509.2	0.0011	
II-47		496.2	0.0013	
II-48		510.2	0.0014	

[0177]

II-49		509.3	0.0855	
II-50		495.2	0.0591	
II-51		509.2	0.164	
II-52		509.2	0.0019	
II-53		505.2	0.0015	
II-54		505.2	0.0085	
1. ERK-2 효소적 검정 (실시예 9)				

[0178]

[0179]

본 발명의 화합물은 하기 나타내고 기재한 예시적 합성 반응식에 도시된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물의 제조에 사용되는 출발 물질 및 시약은 일반적으로 상업적 공급업체, 예컨대 시그마 알드리치 케미칼 캄파니(Sigma Aldrich Chemical Co.)로부터 입수가 가능하거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 일반적으로 적용 가능한 합성 절차는 참고문헌, 예컨대 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; 및 Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40]에 설명되어 있는 연구논문에 기재되어 있다. 하기 합성 반응식은 단지 본 발명의 화합물을 합성할 수 있는 일부 방법을 예시한 것으로, 이들 합성 반응식에 대해 다양한 변형이 이루어질 수 있으며, 당업자에게 본원에 포함된 개시내용을 참고하도록 제안될 것이다.

[0180]

합성 반응식의 출발 물질 및 중간체는 원하는 경우에 통상의 기술을 이용하여 분리 및 정제될 수 있다. 전형적으로, 이러한 분리는 다상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 포함한다. 크로마토그래피는 예를 들어 키랄, 역상 및 정상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 기기; 소규모 분석; 모사 이동층 (SMB) 및 정제용 박층 또는 후층 크로마토그래피, 뿐만 아니라 소규모 박층 및 플래쉬 크로마토그래피 기술을 포함하는 임의의 수많은 방법을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 물리 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 통상적인 수단을 이용하여 특성화될 수 있다.

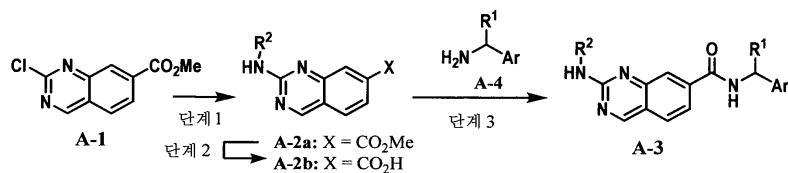
[0181]

달리 명시되지 않는다면, 본원에 기재된 반응들은 바람직하게는 불활성 대기하에 대기압에서 약 -78℃ 내지 약 150℃, 더욱 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 125℃, 가장 바람직하고 편리하게는 약 실온 (또는 주위 온도), 예를 들어 약 20℃의 반응 온도 범위에서 수행된다.

- [0182] 본 발명의 화합물의 제조 방법에서, 반응 생성물을 서로로부터 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각각의 단계 또는 일련의 단계의 목적 생성물은 당업계 통상의 기술에 의해 목적한 정도의 균질성을 갖도록 분리 및/또는 정제 (이하, 분리)된다.
- [0183] 적절한 분리 방법의 선택은 포함되는 물질의 특성에 따라 달라진다. 예를 들어, 증류 및 승화시의 비점 및 분자량, 크로마토그래피에서 극성 관능기의 존재 또는 부재, 다상 추출의 경우에 산성 및 염기성 매질에서 물질의 안정성 등이 있다. 당업자는 목적한 분리를 달성할 가능성이 가장 높은 기술을 적용할 것이다.
- [0184] 부분입체이성질체 혼합물은 당업자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 그의 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 칼럼을 이용하여 분리할 수 있다.
- [0185] 그의 입체이성질체가 실질적으로 없는 단일 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체는 광학 활성 분할제를 사용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물을 분할함으로써 얻을 수 있다 (문헌 [ElieI, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., 1975 113(3):283-302]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄 화합물을 갖는 이온성 부분입체이성질체 염의 형성 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔 산 클로라이드)과의 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시키는 것, 및 (3) 직접적으로 키랄 조건 하에 실질적으로 순수한 또는 풍부한 입체이성질체를 분리하는 것 (예를 들어, 문헌 [Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1993] 참조)을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다.
- [0186] 방법 (1) 하에, 부분입체이성질체 염은 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌,  $\alpha$ -메틸- $\beta$ -페닐에틸아민 (암페타민) 등을 산성 관능기를 보유하는 비대칭 화합물, 예컨대 카르복실산 및 술폰산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염은 분별 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체를 분리하기 위해, 키랄 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 캄포르술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산을 첨가하여 부분입체이성질체 염이 형성되도록 할 수 있다.
- [0187] 대안적으로는, 방법 (2)에 의해, 분할하고자 하는 기질을 키랄 화합물의 한 거울상이성질체와 반응시켜 부분입체이성질체 쌍을 형성한다 (문헌 [E. ElieI and S. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322]). 부분입체이성질체 화합물은, 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 후, 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수한 또는 풍부한 거울상이성질체를 수득함으로써 형성될 수 있다. 광학 순도를 결정하는 방법은 라세미 혼합물의 키랄 에스테르, 예컨대 염기 존재 하의 멘틸 에스테르, 예를 들어 (-) 멘틸 클로로포르메이트, 또는 모셔 에스테르,  $\alpha$ -메톡시- $\alpha$ -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트 (문헌 [Jacob III. J. Org. Chem., 1982 47:4165])를 제조하고, 2종의 회전장애이성질체형 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 존재에 대하여  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 회전장애이성질체 화합물의 안정한 부분입체이성질체는 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 따라 정상 및 역상 크로마토그래피에 의해 분리 및 단리될 수 있다 (WO 96/15111). 방법 (3)에 의해, 2종의 거울상이성질체의 라세미 혼합물을 키랄 고정상을 이용하는 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다 (문헌 ["Chiral Liquid Chromatography" 1989 W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., 1990 513:375-378]). 풍부한 또는 정제된 거울상이성질체는 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예컨대 광학 회전 및 원편광 이색성에 의해 구별할 수 있다.
- [0188] 라세미 혼합물은 공용매로서 0.1% TFA를 함유하는 MeOH 또는 IPA를 이용하는 5 $\mu\text{m}$  AS-H SFC 21.2 x 250mm 칼럼 또는 AD-H SFC 칼럼을 이용하는 메틀러 톨레도(Mettler Toledo) MG II 크로마토그래프를 이용하는 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 전형적 조건은 50 mL/분의 유량, 40°C의 칼럼 온도를 포함한다. 실행 시간은 전형적으로 5 내지 10분이었다.

[0189] 하기 반응식의 일부 화합물은 일반화된 치환기를 사용하여 도시하나; 당업자는 R 기의 특성이 본 발명에서 고려되는 다양한 화합물을 수득하도록 달라질 수 있다는 것을 바로 인지할 것이다. 또한, 반응 조건은 예시적이고, 대안적 조건은 널리 공지되어 있다. 하기 실시예에서의 반응 순서는 특허청구범위에 설명된 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0190] <반응식 A>

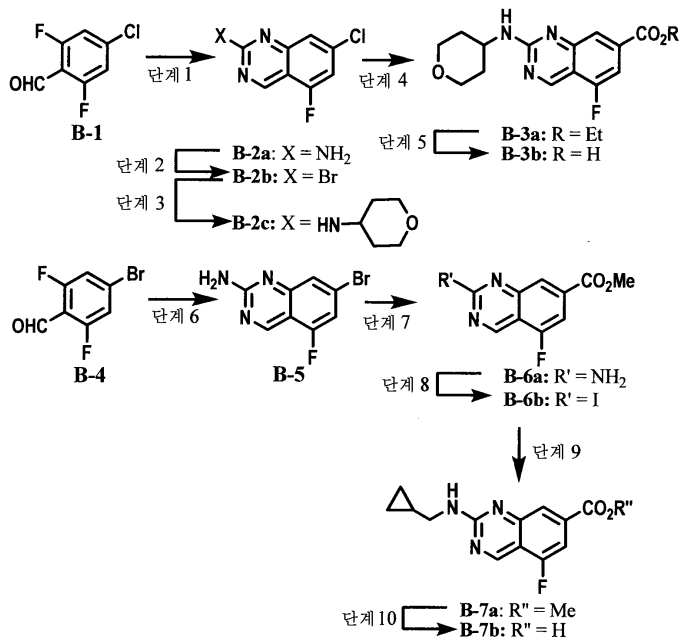


[0191]

[0192] 본원에 개시된 화합물의 하위세트는 반응식 A에 나타난 바와 같이 메틸 2-클로로-퀴나졸린-7-카르복실레이트 (A-1) (문헌 [L. Huang et al. WO2007/125405])로부터 제조될 수 있다. A-2a를 제공하기 위한 2-위치에서의 목적인 아민의 도입은 가열과 함께  $S_NAr$  반응을 이용하는 직접 치환에 의해 달성된다. 히드록시드에 의한 메틸 에스테르의 후속적 가수분해는 카르복실산 A-2b를 제공하고, 이것은 아마이드 연결을 도입하기 위한 표준 펩티드 커플링 프로토콜을 사용하여 추가로 정교화될 수 있다.

[0193] 대안적으로, (헤테로)아릴 고리 상 이탈기의 대체에 의한 1급 또는 2급 아민의 도입은 아민과 A-1의 부흐발트-하르트비히(Buchwald-Hartwig) 팔라듐-촉매화 교차-커플링에 의해 달성될 수 있다 (문헌 [J. P. Wolfe and S. L. Buchwald J. Org. Chem 2000 65:1144-1157 및 Acc. Chem. Res.1998 31:805-818; J. P. Wolfe et al. J. Org. Chem 2000 65:1158; J. F. Hartwig Angew. Chem. Int. Ed. 1998 37:2046-2067]). 전형적인 조건은 염기, 예를 들어 소듐 *tert*-부톡사이드 또는  $CS_2CO_3$  및 비양성자성 용매의 존재 하에  $Pd(dppf)Cl_2$ 를 포함한다. 전형적인 이탈기는 할로젠 및 트리플레이트를 포함하고, 최적의 이탈기는 정확한 반응물에 따라 달라질 것이다.

[0194] <반응식 B>



[0195]

[0196] 본원에 개시된 다른 화합물은 반응식 B에 기재된 바와 같이 5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (B-3b)으로부터 제조된다. 2,6-디플루오로-4-클로로-벤즈알데히드를 구아니딘 비스-카르보네이트와의 축합에 의해 2-아미노퀴나졸린 B-2a로 전환시킨다. 이 아미노퀴나졸린을 이어서  $CBR_4$  중 안티모니 트리브로마이드 및 *tert*-부틸 니트라이드로 2-브로모-퀴나졸린 B-2b로 전환시킨다. 테트라히드로-2H-피란-4-아민으로 B-2b의 브로마이드를 치환하여 B-2c를 제공한다. 당업자는 필요한 아민에 의해 반응을 수행하여 본 발명의 범위 내 다른 퀴나졸린을 제공할 수 있음을 인지할 것이다. 포타슘 2-에톡시-2-옥소아세테이트를 카르복실 기의 공급원으로 사용하는 팔라듐-촉매화 카르복실화를 통해 7-카르복시 치환기를 도입하여 퀴나졸린 에스



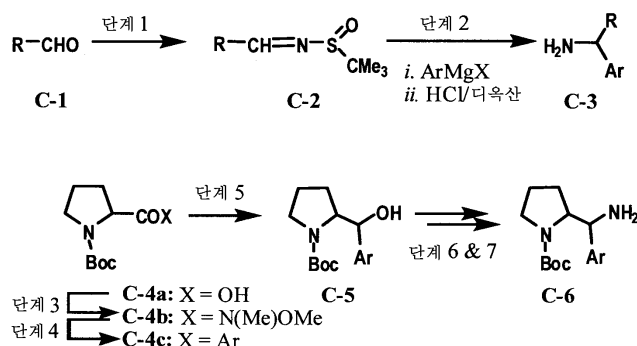
테르 B-3a를 제공한다. 히드록시드에 의한 에스테르의 후속적 가수분해는 카르복실산 B-3b를 제공하고, 이것은 표준 커플링 프로토콜을 사용하여 아미드로 추가로 전환될 수 있다. 대안적으로는, 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드를 구아니딘 비스(카르보네이트)로 고리화시켜 B-5를 제공하고, 이어서 이것을 비록 순서는 상이하지만 유사한 관능기 변환에 가할 수 있다. 메톡시 카르보닐을 도입하기 위한 카르보닐화 (단계 7)를 시클로프로필메틸아민의 도입 (단계 8 및 9)에 앞서 수행한다. 에스테르의 가수분해로 B-3b와 유사한 치환된 퀴나졸린을 제공한다.

[0197]

아민 A-4는 반응식 C에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 여기서 아릴-헤테로아릴 아민 (C-3)은 단계 1 내지 2에 의해 제조될 수 있고, 아릴-헤테로시클릴 아민 (C-6)은 단계 3 내지 7에 의해 제조될 수 있다. 임의로 키랄인 필요한 아릴-헤테로아릴 아민 A-4 (C-3, R = 피라졸릴, 트리아졸릴 옥사디아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴)는 반응식 C의 단계 1 및 2에 도시된 일반적 방법을 사용하여 제조될 수 있다. N-tert-부틸술피닐 이민 (C-2)에 대한 아릴 그리냐르 또는 아릴 리튬 시약의 첨가로, 중간체 술폰아미드의 가수분해 후 아민 (A-4 / C-3)을 제공한다. 키랄 아민은 키랄 술폰아미드에 대한 아릴 그리냐르 또는 리튬의 첨가에 의해 제조된다 (문헌 [D. A. Cogan et al., Tetrahedron 1999 55:8883-8904]). 술피닐 이민은 다음에는 용이하게 제조하거나 구입할 수 있는 알데히드의 큰 풀로부터 이용가능하다.

[0198]

<반응식 C>



[0199]

[0200]

필요한 아릴-헤테로시클릴 아민 A-4 (C-6, Ar = 임의로 치환된 페닐)는 상응하는 헤테로시클릴 카르복실산으로부터 제조될 수 있다. N-Boc-프롤린 (C-4a)의 N-메틸-N-메톡시아미드 (C-4b)로의 전환 및 아릴 리튬의 첨가로 C-4c를 제공한다. C-4c는 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 및 보란 디에틸아닐린에 의해 환원될 수 있다 (문헌 [A.M. Salunkhe and E. R. Burkhardt Tetrahedron Lett. 1997 38(9)1523-1526 and 38(9)1519-1522; 및 E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 1987 109:5551]). 알콜의 아민 A-4 (C-6)로의 전환은 미즈노부 조건 하의 가브리엘 합성을 통해 달성되어 프탈이미드 모이어티를 도입시키고, 이것은 히드라진에 의해 제거될 수 있다 (단계 6 & 7).

[0201]

미즈노부 조건 (문헌 [D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, in Organic Reactions, Volume 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; pp. 335-656])은 불활성 용매 중 포스핀, 예컨대 트리부틸포스핀 ((n-Bu)<sub>3</sub>P) 같은 트리알킬포스핀, 트리페닐포스핀 (Ph<sub>3</sub>P) 등 및 DEAD, DIAD 또는 디-tert-부틸-아조디카르복실레이트 같은 디아조화합물의 혼합물로 알콜을 활성화시키는 것을 포함한다. 일반적으로 사용되는 용매는 THF, 톨루엔 및 DCM을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 사용될 용매의 특성에 대한 특별한 제한은 없지만, 반응 또는 관련된 시약에 대한 부작용이 없어야 하고, 시약을 적어도 어느 정도는 용해시킬 수 있어야 한다. 반응은 주위 온도에서부터 사용되는 용매의 환류 온도에 이르는 광범위한 온도에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0202]

퀴나졸린 A-2b 또는 B-3b 및 아민 A-4의 축합은 공지된 프로토콜을 사용하여 활성화 에스테르에 의해 수행된다. 활성화 카르복실산은 용매, 예컨대 DMF, DCM, THF 중에서, 공용매로서의 물의 존재 또는 부재 하에, 0°C 내지 60°C의 온도에서, 일반적으로 염기, 예컨대 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIPEA, TEA 또는 피리딘의 존재 하에 아민과 반응하는 산 클로라이드 또는 대칭 또는 혼합 산 무수물을 포함한다. 카르복실산은 당업자에게 널리 공지된 표준 시약, 예컨대 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 포스포릴 클로라이드 등을 이용하여 그의 산 클로라이드로 전환된다. 이들 시약은 염기, 예컨대 DIPEA, TEA 또는 피리딘의 존재 하에 사용될 수 있다.

[0203]

대안적으로 카르복실산은 임의로는 변형체, 예컨대 HOBt의 존재 하에, 염기, 예컨대 NMM, TEA 또는 DIPEA의 존재 또는 부재 하에, 불활성 용매, 예컨대 DMF 또는 DCM 중에서, 0°C 내지 60°C의 온도에서 EDC, DCC, BOP,

PyBrOP 또는 2-플루오로-1-메틸피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (무카이야마(Mukaiyama) 시약) 등으로 카르복실산을 처리함으로써 계내에서 활성화 산으로 전환될 수 있다. 반응은 대안적으로는 DMF, DCM 또는 THF 중에서 HATU 또는 HOAt 및 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에 수행될 수 있다. 아민의 아실화는 검토된 바 있다 (문헌 [J. March, supra pp.417-425; H. G. Benz, Synthesis of Amides and Related Compounds in Comprehensive Organic Synthesis, E. Winterfeldt, ed., vol. 6, Pergamon Press, Oxford 1991 pp. 381-411; R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations, 1989, VCH Publishers Inc., New York; pp. 972-976] 참조).

[0204] 상기 기재된 반응식은 본 발명에 포함되는 화합물에 적용된 일반적 절차를 제공한다. 추가의 상세내용을 함유하는 하기 실시예는 구체적 화합물에서 발견되는 다양한 구조적 특징을 소개하는데 유용하다.

[0205] 생물학적 활성

[0206] 화학식 I의 화합물의 ERK 활성의 결정은 다수의 직접 및 간접 검출 방법에 의해 가능하다. 본원에 기재된 예시적인 특정 화합물을 그의 ERK 억제 활성에 대해 검정하였다 (실시예 7). ERK 결합 활성의 범위는 1 nM (나노몰) 미만 내지 약 10  $\mu$ M (마이크로몰)이었다. 세포-기반 기능 검정 (실시예 9)은 P90RSK의 인산화를 검정함으로써 하류 신호전달에 대한 ERK 억제제의 효과를 결정하기 위하여 사용되었다.

[0207] 화학식 I의 예시적인 화합물의 세포독성 또는 세포증식억제 활성은 세포 배양 배지 중에 증식하는 포유동물 종양 세포주를 확립시키고, 화학식 I의 화합물을 첨가하고, 세포를 약 6시간 내지 약 5일의 기간 동안 배양하고, 세포 생존율을 측정함으로써 측정하였다 (실시예 8). 세포-기반 시험관내 검정을 이용하여 생존율, 즉 증식 ( $IC_{50}$ ), 세포독성 ( $EC_{50}$ )을 측정하였다.

[0208] 투여량 & 투여

[0209] 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 치료상 불활성 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 제약 조성물 또는 의약, 뿐만 아니라 이러한 조성물 및 의약을 제조하기 위해 본 발명의 화합물을 이용하는 방법을 제공한다. 한 예에서, 목적인 정도의 순도를 갖는 화학식 I의 화합물은 생리학상 허용되는 담체, 즉 주위 온도 및 적절한 pH에서 투여 형태에 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에 비-독성인 담체와 혼합되어 제제화될 수 있다. 제제의 pH는 주로 화합물의 특정한 용도 및 농도에 의존하지만, 전형적으로는 약 3 내지 약 8 중 어딘가의 범위이다. 한 예에서, 화학식 I의 화합물은 pH 5의 아세테이트 완충제 중에서 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 멸균상태이다. 화합물은 예를 들어 고체 또는 무정형 조성물, 동결건조 제제 또는 수용액으로 저장될 수 있다.

[0210] 조성물은 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제제화되고, 투약되고, 투여된다. 이런 맥락에서 고려할 요인은 치료할 특정 장애, 장애의 중증도, 치료할 특정 환자, 개별 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄링 및 진료의에게 공지된 다른 요인을 포함한다. 투여될 화합물의 "유효량"은 이러한 고려에 의해 결정될 것이며, ERK 활성을 억제하는데 필요한 최소량이다. 전형적으로 이러한 양은 정상 세포 또는 환자 전신에 독성인 양보다 적을 수 있다.

[0211] 적용을 위한 제약 조성물 (또는 제제)은 약물 투여에 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배를 위한 물품은 적절한 형태의 제약 제제가 그 안에 배치되어 있는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 병 (플라스틱 및 유리), 사체, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 포장 내용물에 부주의하게 접근하는 것을 방지하기 위해 변조-방지 조립체를 포함할 수 있다. 또한, 용기 상에는 용기의 내용물을 설명한 라벨이 부착되어 있다. 라벨은 또한 적절한 경고문을 포함할 수 있다.

[0212] 지속-방출 제제를 제조할 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예에는 화학식 I의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스가 포함되며, 상기 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속-방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드, L-글루탐산 및 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데포 (LUPRON DEPOT)<sup>TM</sup> (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사가능한 마이크로구체), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다.

[0213] 인간 환자를 치료하기 위한 용량은 화학식 I의 화합물 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 범위일 수 있다. 전형적인

용량은 화합물 약 1 mg 내지 약 300 mg일 수 있다. 용량은 특정한 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배출을 포함하는 약동학 및 약역학적 특성에 따라 1일 1회 (QD), 1일 2회 (BID) 또는 보다 빈번하게 투여될 수 있다. 또한, 독성 요인이 투여량 및 투여 요법에 영향을 줄 수도 있다. 경구 투여되는 경우에, 환제, 캡슐 또는 정제를 명시된 기간 동안 매일 섭취하거나 덜 빈번하게 섭취할 수 있다. 이러한 요법을 여러 요법 주기 동안 반복할 수 있다.

[0214] 본 발명의 화합물은 경구, 국소 (협측 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척수강내, 경막외 및 비강내, 및 원하는 경우에 국부 치료, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.

[0215] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 분무제, 좌제, 겔, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제에 통상적인 성분, 예를 들어 희석제, 담체, pH 조절제, 감미제, 벌크제 및 추가의 활성제를 함유할 수 있다.

[0216] 전형적인 제제는 본 발명의 화합물과 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Ansel, H. C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, R. C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세하게 기재되어 있다. 제제는 또한 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 향산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 퍼폭제, 향미제, 희석제, 및 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물)의 멋진 외양을 제공하거나 제약 제품 (즉, 의약)의 제조에 도움이 되는 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0217] 경구 투여의 경우에, 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제가 다양한 붕해제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트, 및 결합제, 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 추가로, 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 소듐 라우릴 술페이트 및 활석은 종종 타정의 목적에 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐에서 사용될 수도 있다. 따라서, 바람직한 물질은 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 경구 투여용으로 수성 현탁액 또는 엘릭시르가 바람직한 경우에, 그 안의 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 원하는 경우에 유화제 또는 현탁화제와, 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합물과 함께 배합될 수 있다.

[0218] 적합한 경구 투여 형태의 예는 약 90-30 mg 무수 락토스, 약 5-40 mg 소듐 크로스카르멜로스, 약 5-30 mg 폴리비닐피롤리돈 (PVP) K30, 및 약 1-10 mg 스테아르산마그네슘과 배합된 약 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg 또는 500 mg의 본 발명 화합물을 함유하는 정제이다. 분말화된 성분들을 먼저 함께 혼합한 다음, PVP 용액과 혼합한다. 생성된 조성물을 건조시키고, 과립화하고, 스테아르산마그네슘과 혼합하고, 통상의 장비를 사용하여 정제 형태로 압축할 수 있다.

[0219] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 하나 이상의 추가의 항증식제를 포함한다.

[0220] 따라서, 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 추가 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0221] 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 활성 성분을 이를 위한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물을 추가로 제공한다. 수의학적 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 달리 불활성이거나 수의학 업계에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용성이다. 이러한 수의학적 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 목적한 경로로 투여될 수 있다.

[0222] 조합 요법

[0223] 화학식 I의 화합물은 본원에 기재된 질환 또는 장애, 예컨대 과다증식성 장애 (예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 또는 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 항과다증식 특성을 갖거나 과다증식성 장애 (예를 들어, 암)의 치료에 유용한 제2 화합물과의 제약 조합 제제로 또는 조합 요법으로서의 투여 요법으로 조합된다. 제약 조합 제제 또는 투여 요법의 제2 화합물은 바람직하게는 서로에게 불리한 영향을 미치지 않도록 화학식 I의 화합물에 대한 상보적 활성을 갖는다. 조합 요법은 "상승작용"을 제

공하고, "상승작용적"임을 입증할 수 있는데, 즉 활성 성분들을 함께 사용할 경우에 화합물을 개별적으로 사용하여 얻는 효과의 합보다 더 큰 효과를 달성하게 된다.

[0224] 조합 요법은 동시 또는 순차 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 조합 투여는 개별 제제를 또는 단일 제약 제제를 사용하는 공-투여, 및 임의의 순서로의 연속 투여를 포함하며, 여기서 바람직하게는 둘 다의 (또는 모든) 활성제가 이들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 일정 기간이 존재한다.

[0225] 상기 공-투여되는 작용제 중 임의의 것에 대한 적합한 투여량은 현재 이용되고 있는 것이며, 새로 확인된 작용제 및 다른 화학요법제 또는 치료제의 조합 작용 (상승작용)으로 인해 감량될 수 있다.

[0226] 따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 대사물 또는 제약상 허용되는 염의 투여, 및 하나 이상의 다른 암 치료 방법의 이용을 포함한다. 화학식 I의 화합물(들) 및 다른 제약 활성 화학요법제(들)의 양, 및 상대적인 투여 시점은 목적인 조합 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다.

[0227] 제조품

[0228] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 상기 기재된 질환 및 장애의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조품 또는 "키트"가 제공된다. 한 실시양태에서, 키트는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 포함된 용기를 포함한다. 키트는 상기 용기 상에 또는 그와 함께 라벨 또는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "포장 삽입물"은 치료 생성물의 상업용 패키지 내에 통상적으로 포함되어 있으며 이러한 치료 생성물의 사용에 관한 지시, 용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 지침서를 지칭하기 위해 사용된다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 상태의 치료에 효과적인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제제를 보유할 수 있으며, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 팩 또는 바이알일 수 있음). 조성물 중 하나 이상의 활성제는 화학식 I의 화합물이다. 대안적으로 또는 추가로, 제조품은 제약 희석제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWFI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액이 포함된 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

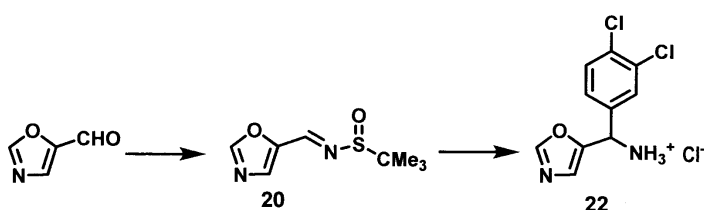
[0229] 또 다른 실시양태에서, 키트는 화학식 I의 화합물의 경구용 고체 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 이러한 키트는 수많은 단위 투여량을 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 산업에 널리 공지되어 있으며, 제약 단위 투여 형태를 포장하기 위해 널리 이용된다.

[0230] 한 실시양태에 따라, 키트는 (a) 화학식 I의 화합물이 함유된 제1 용기; 및 임의로 (b) 제2 제약 제제가 함유된 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 제2 제약 제제는 항과다증식 활성을 갖는 제2 화합물을 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 키트는 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWFI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액이 포함된 제3 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 포함하는, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0231] 하기 실시예는 본 발명의 범위 내의 화합물의 제조 및 생물학적 평가를 예시한다. 이들 하기 실시예 및 제조예는 당업자가 본 발명을 보다 확실하게 이해하고 실시할 수 있도록 제공된 것이다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라, 단지 그를 예시하고 대표하는 것으로 간주되어야 한다. 하기 참조 실시예는 본 발명에 포함되는 ERK 억제제를 조합하는데 요구되는 아민을 제조하는 절차를 예시한다.

[0232] 참조 실시예 1

[0233] (3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메탄아민 히드로클로라이드 (22)



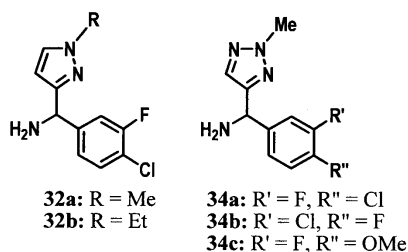
[0234]



[0235] 단계 1: 옥사졸-5-카르보알데히드 (1.0 g, 10.30 mmol), 2-메틸프로판-2-술폰아미드 (2.247 g, 18.54 mmol; CASRN 146374-27-8), 및 테트라에톡시타늄 (8.460 g, 37.09 mmol)을 THF (15 mL) 중에서 교반하고, 질소 하에 65℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물에 부었다. 고체를 여과하고, 여과물을 EtOAc로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (20에서 25% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (E)-2-메틸-N-(옥사졸-5-일메틸렌)프로판-2-술폰아미드 (20) 1.211 g (58.7%)을 수득하였다.

[0236] 단계 2: 건조된 플라스크에 20 (1.211 g, 6.047 mmol)을 채우고, 톨루엔 (5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 교반하고, -78℃로 냉각시키고, (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드 (18.14 mL, 9.071 mmol, THF 중 0.5M)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -10℃로 15분 동안 가온하였다. 포화 염화암모늄을 첨가하고, 반응물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (10 mL) 중에 용해시킨 다음, 디옥산 중 4 N HCl (15.12 mL, 60.47 mmol)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르의 교반 용액에 적가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하여 (3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메탄아민 히드로클로라이드 (22) 1.24 g (73.3%)을 수득하였다.

[0237] 5-이속사졸카르복스알데히드 (CASRN 16401-14-2)를 옥사졸-5-카르보알데히드 대신 사용하고 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드를 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (53)로 대체한 것을 제외하고 유사하게 (4-클로로-3-플루오로페닐)(이속사졸-5-일)메탄아민을 제조하였다.



[0238]

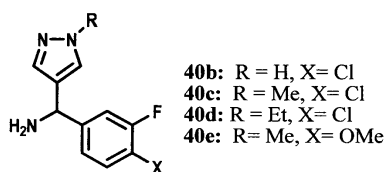
[0239] 옥사졸-5-카르보알데히드를 1-메틸-1H-피라졸-3-카르보알데히드 (CASRN 27258-32-8)로 대체하고, 단계 2에서 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드를 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드 대신 사용한 것을 제외하고 유사하게 (4-클로로-3-플루오로페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메탄아민 (32a)을 제조하였다. 옥사졸-5-카르보알데히드를 1-에틸-1H-피라졸-3-카르보알데히드 (CASRN 942319-16-6)로 대체한 것을 제외하고 유사하게 (4-클로로-3-플루오로페닐)-(1-에틸-1H-피라졸-3-일)-메탄아민 (32b)을 제조하였다.

[0240] (4-클로로-3-플루오로페닐)(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄아민 (34a), (3-클로로-4-플루오로페닐)(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄아민 (34b) 및 (3-플루오로-4-메톡시페닐)(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄아민 (34c)을 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르보알데히드 (CASRN 1104078-88-7)로부터 각각 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드, (3-클로로-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 및 (3-플루오로-4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드를 사용하여 유사하게 제조하였다.

[0241] (4-클로로-3-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)메탄아민을 1,2,4-옥사디아졸-5-카르보알데히드 (CASRN 1083274-35-4)로부터 출발하여 유사하게 제조하였다.

[0242] 참조 실시예 2

[0243] (4-클로로-3-플루오로페닐)(1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40b)



[0244]

[0245] 단계 1: N-((1H-피라졸-4-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (36)를 참조 실시예 1의 단계 1에서의 절차에 따라 1H-피라졸-4-카르보알데히드로부터 제조하였다.

[0246] 단계 2: 질소 하에 실온에서 MeCN (30 mL) 중 36 (1.47 g, 7.378 mmol), Boc<sub>2</sub>O (1.932 g, 8.852 mmol) 및 TEA

(2.056 mL, 14.75 mmol)의 용액에 DMAP (0.09012 g, 0.7377 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응물을 에테르로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 40 % EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 (E)-tert-부틸 4-((tert-부틸술피닐이미도)메틸)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (38) 2.14 g (96.9%)을 수득하였다.

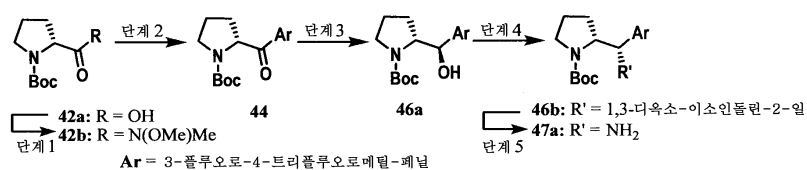
[0247] 단계 3: (4-클로로-3-플루오로페닐)(1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40b)을, (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드를 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드로 대체한 것을 제외하고 참조 실시예 1의 단계 2에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0248] 당업자는 (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (CASRN 343338-28-3) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (CASRN 196929-78-9) 둘 다 상업적으로 입수가능하며 어느 하나의 거울상이성질체, 예를 들어 (S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40f)으로의 입체선택적 경로를 제공한다는 것을 인지할 것이다.

[0249] (4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40c) 및 (4-클로로-3-플루오로페닐)(1-에틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40d)을 각각 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복스알데히드 및 1-에틸-1H-피라졸-4-카르복스알데히드로부터 참조 실시예 1에 기재된 바와 유사하게 제조하였다. (3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40e) 및 (3-클로로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40f)을 각각 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복스알데히드 및 (3-플루오로-4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 또는 (3-클로로-4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드로부터 유사하게 제조하였다. (S)-(4-(디플루오로메톡시)페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40g), (S)-4-(아미노(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-플루오로벤조니트릴 (40h) 및 (S)-4-(아미노(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-클로로벤조니트릴 (40i)을 각각 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복스알데히드 및 (4-디플루오로메톡시페닐)마그네슘 브로마이드, (4-시아노-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 및 (3-클로로-4-시아노페닐)마그네슘 브로마이드로부터 유사하게 제조하였다. (S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄아민 (40k)을 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-카르복스알데히드 및 (3-플루오로-4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드로부터 유사하게 제조하였다. (S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40l)을 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복스알데히드 및 (3-클로로-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드로부터 상기 기재된 바와 유사하게 제조하였다. 5-[아미노-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-2-메톡시-벤조니트릴 (40m)을 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복스알데히드 및 (3-시아노-4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드로부터 유사하게 제조하였다. (3-클로로-4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40n)을 1-메틸-1H-피라졸-4-카르복스알데히드 및 (3-클로로-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드로부터 유사하게 제조하였다.

[0250] 참조 실시예 3

[0251] (R)-tert-부틸 2-((S)-아미노(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (47a)



[0252]

[0253] 단계 1: (R)-tert-부틸 2-(메톡시(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트. 질소 하에 -15℃로 냉각시킨 42a (11.93 g, 55.42 mmol) 및 DCM (70 mL)의 교반 용액에 NMM (5.79 g, 57.3 mmol), 에틸 카르보노클로리데이트 (12.03 g, 110.8 mmol) 및 DCM (50 mL)의 용액을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 추가의 NMM (11.59 g, 114.5 mmol)을 첨가한 후, O,N-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (10.81 g, 110.8 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시키고, 조 잔류물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (1:1)으로 용리시키면서 정제하여 42b 9.74 g (68.03%)을 수득하였다.

[0254] 단계 2: (R)-tert-부틸 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조일)피롤리딘-1-카르복실레이트. 질소 하에 -78℃로 냉각시킨 4-브로모-2-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠 (4.854 g, 19.98 mmol) 및 에테르 (50 mL)의 교반 용액에 n-부틸 리튬 (7.99 mL, 19.98 mmol)을 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응물을 캐놀라를 통해 -78℃로 냉각시킨 THF (50 mL) 중 42b (4.30 g, 16.65 mmol)의 용액으로 이동시켰다. 모든 아릴 리튬을 첨가한 후 반응물을 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시



키고, 농축시키고, 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (1에서 5% EtOAc)로 용리시키면서 정제하였다. 밀접하게 유동하는 불순물은 이 정제에 의해 제거되지 않았다. 화합물을 추가로 SP4 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 MeCN/물 구배 (65에서 100% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 44 2.105 g (33.2%)을 수득하였다.

[0255] 단계 3: (R)-tert-부틸 2-((R)-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)(히드록시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트. 질소 하에 0℃로 냉각시킨 MeOH (50 mL) 중 44 (1.797 g, 4.973 mmol)의 교반 용액에 NaBH<sub>4</sub> (188.2 mg, 4.973 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얼음을 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 조 46a 1.8 g (정량적 수율)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0256] 단계 4: (R)-tert-부틸 2-((S)-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 46a (1.807 g, 4.973 mmol)를 THF (50 mL)에 넣고, 0℃로 냉각시켰다. 이소인돌린-1,3-디온 (0.8049 g, 5.471 mmol) 및 PPh<sub>3</sub> (1.957 g, 7.460 mmol)을 첨가한 후, DEAD (2.937 mL, 7.460 mmol)를 적가하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 20시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 이어서, 에테르 (300 mL)를 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, 버렸다. 이어서, 여과물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 정제하여 46b 1.036 g (42.30% 수율)을 수득하였다.

[0257] 단계 5: (2R)-tert-부틸 2-((S)-아미노(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트. 46b (1.036 g, 2.104 mmol)를 1:1 THF:MeOH (50 mL)에 넣었다. 이어서, 히드라진 1수화물 (1.053 g, 21.04 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 THF로 희석하고, 여과하였다. 고체 (히드라진 부산물)를 버렸다. 여과물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM 구배 (1-4% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 47a 596 mg (78%)을 수득하였다.

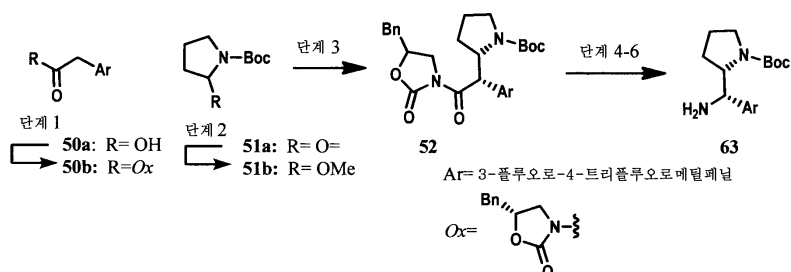
[0258] (R)-tert-부틸 2-((S)-아미노(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (47b) 및 (R)-tert-부틸 2-((S)-아미노(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (47c)는, 단계 1에서 42a를 1-브로모-4-클로로-3-플루오로-벤젠 및 4-브로모-2-플루오로-1-메톡시-벤젠으로 각각 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조할 수 있다.

[0259] (2R,5R)-5-메틸-피롤리딘-2-카르복실산을 문헌 [F. A. Davis et al. Org. Lett. 2001 3(5):759-762]에 기재된 절차에 따라 제조하여, 본원에 상기 기재된 바와 같이 (2R,5R)-tert-부틸 2-((S)-아미노(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (48)로 전환시켰다.

[0260] (2R,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산을 본원에 상기 기재된 바와 같이 (2R,4S)-tert-부틸 2-((S)-아미노(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (49)로 전환시켰다.

[0261] 참조 실시예 4

[0262] (S)-tert-부틸 2-((S)-아미노(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (55)



[0263]

[0264] 단계 1: (R)-4-벤질-3-(2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (50b). 0℃로 냉각시킨 에테르 (150 mL) 중 50a (16.8 g, 75.6 mmol)의 용액에 DIPEA (13.2 mL, 75.6 mmol)에 이어서 트리메틸아세틸 클로라이드 (9.31 mL, 75.6 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 에테르 (100 mL)로 세척하였다. 이어서, 여과물을 -78℃로 냉각시켰다. 한편, THF (150 mL) 중 (R)-(+)-4-벤질-2-옥사졸리딘 (13.4 g, 75.6 mmol)을 -78℃로 냉각시키고, 부틸 리튬의 2.5 M 헥산 용액 (30.3

mL, 75.6 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 15분 동안 교반하고 혼합 무수물 용액으로 캐놀라를 통해 이동시켰다. 생성된 용액을 15분 동안  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하고,  $0^{\circ}\text{C}$ 로 가온되도록 하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)로 켄칭하고,  $\text{EtOAc}$  (500 mL)로 희석하고, 순차적으로 물, 수성  $\text{NaHCO}_3$  및 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 증발시켰다. 응고된 잔기 ( $\sim 30$  g)를  $\text{EtOH}$  (약 150 mL)로부터 재결정화하여 50b를 결정질 고체로서 13.0 g (45.1%) 수득하였다.

[0265]

단계 2: tert-부틸 2-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트 (51b).  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 건조  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 mL) 중 51a (20.0 g, 107.98 mmol)의 용액에 톨루엔 (73.426 mL, 110.14 mmol) 중 1M DIBAL-H 용액을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온되도록 하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)을 첨가한 후, 1M 로셀 염 용액 (300 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2L 에를렌마이어 플라스크로 이동시키고, 에테르를 더 첨가하고, 이것을 1시간 동안 격렬히 교반하였다 (이 시간에 걸쳐 에멀전이 풀어지고 분리됨). 혼합물을 분리 깔때기로 이동시키고, 수용액을 배수하고, 유기부를 로셀 염 용액 및 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 생성된 오일을  $\text{MeOH}$ 로부터 1회 농축시켰다. 생성된 오일을  $\text{MeOH}$  (250 mL) 중에 용해시키고, p-TsOH 1수화물 (1.0270 g, 5.3990 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔기를 DCM (300 mL)에 녹이고, 이 용액을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (300 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 여과하고, 농축시켜 51b를 오일로서 20.09 g (92%) 수득하였다.

[0266]

단계 3: (S)-tert-부틸 5-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (52).  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 DCM (25 mL) 중 50b (2.00 g, 5.24 mmol)의 용액에  $\text{TiCl}_4$  (5.51 mL, 5.51 mmol, 톨루엔 중 1M 용액)를 천천히 첨가한 후, DIPEA (0.959 mL, 5.51 mmol)를 적가하였다. 생성된 심홍색 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 15분 동안 교반하였다. DCM (5 mL) 중 51b (1.38 g, 6.03 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 15분 동안 교반한 다음 1시간에 걸쳐 가온되도록 하였다. 반응물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL)로 켄칭하고, DCM (250 mL)으로 희석하고, 순차적으로 물, 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 증발시켜 농후한 오일을 수득하였다. 조 생성물을  $\text{SiO}_2$  크로마토그래피에 의해 15%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리시키면서 정제하여 52를 발포성 고체로서 1.69 g (55.7%) 수득하였다.

[0267]

단계 4: (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (57).  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 THF (100 mL), 물 (50 mL) 및 1M  $\text{LiOH}$  (5.70 mL, 5.70 mmol)의 용액에  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.728 mL, 7.13 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중 52 (1.65 g, 2.85 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 밤새 교반하였다. 1M  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 2M  $\text{KHSO}_4$ 를 사용하여 산성화시키고, 염수 (100 mL)를 첨가하였다. 수성 상을 분리하고,  $\text{EtOAc}$ 로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을  $\text{SiO}_2$  크로마토그래피 (플래쉬 40L)에 의해 1%  $\text{HOAc}$ 를 함유하는 20%  $\text{EtOAc}$ /헥산으로 용리시키면서 정제하여 57을 고체로서 1.0 g (83.6%) 수득하였다.

[0268]

단계 5: (S)-tert-부틸 2-((S)-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (61). DIPEA (0.598 mL, 3.43 mmol), 디페닐포스포릴 아지드 (0.591 mL, 2.74 mmol) 및 톨루엔 (15 mL)의 용액에 57 (0.895 g, 2.29 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을  $100^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을  $70^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 벤질 알콜 (2 mL, 18.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 증발 건조 후, 조 생성물을  $\text{SiO}_2$  크로마토그래피에 의해  $\text{EtOAc}$ /헥산 구배 (10에서 20%  $\text{EtOAc}$ )로 용리시키면서 정제하여 61을 고체로서 1.04 g (88%) 수득하였다.

[0269]

단계 6: (S)-tert-부틸 2-((S)-아미노(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (63). 61 (1.04 g, 2.09 mmol) 및  $\text{EtOH}$  (25 mL)의 용액에  $\text{Pd/C}$  (10% 데구사 습윤, 0.5 g)를 첨가하였다. 혼합물을 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 증발시켜 63을 농후한 오일로서 0.52 g (68.5%) 수득하였다.

[0270]

(S)-tert-부틸 2-((S)-아미노(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (65)는, 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐아세트산 (50a)를 3-플루오로-4-클로로페닐 아세트산으로 대체한 것을 제외

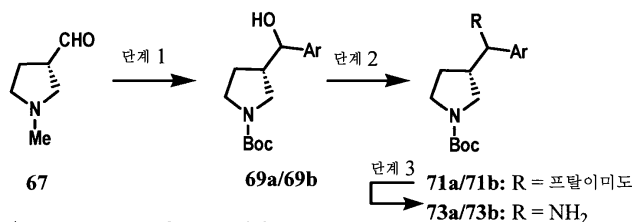
하고 유사하게 제조할 수 있다.

[0271]

참조 실시예 5

[0272]

(S)-tert-부틸 3-(아미노(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (73a/73b)



[0273]

단계 1: (3S)-tert-부틸 3-((3-클로로-4-플루오로페닐)(히드록시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (69a/69b). 질소 분위기 하에 0℃로 냉각시키고 N<sub>2</sub>로 탈기시킨 THF (9.2 mL, 0.2 M) 중 (S)-tert-부틸 3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트 (67) (367.3 mg, 1.843 mmol)의 교반 용액에 (3-클로로-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (4056 μL, 2.028 mmol)의 THF 용액을 적가하고 용액을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물 (3 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. THF를 회전증발기에 의해 제거하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를 물 (2 x 30 mL) 및 염수 (1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SP1 샘플렛(samplet) 상에 로딩하고, 크로마토그래피에 의해 DCM/아세톤 구배 (2에서 45% 아세톤)로 용리시키면서 정제하여 부분입체이성질체의 대략 1:1 혼합물로서 69a/69b를 투명한 오일로서 364 mg (60%) 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0275]

단계 2: (3S)-tert-부틸 3-((3-클로로-4-플루오로페닐)(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (71a/71b). 질소 하에 THF (5.5 mL, 0.2 M) 중 69a/69b (364.3 mg, 1.105 mmol)의 용액에 프탈이미드 (178.8 mg, 1.215 mmol) 및 PPh<sub>3</sub> (376.7 mg, 1.436 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 디에틸 아조디카르복실레이트 (654.0 μL, 1.436 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 회전증발기로 농축 건조시키고, EtOAc로 30 mL까지 희석하고, 물 (2 x 30 mL) 및 염수 (1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기부를 분리시키고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 헥산/아세톤 구배 (5에서 70% 아세톤)로 용리시키면서 정제하여 부분입체이성질체의 대략 1:1 혼합물을 함유하는 71a/71b를 투명한 오일로서 212 mg (42%) 수득하였다.

[0276]

단계 3: (S)-tert-부틸 3-(아미노(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (73a/73b). 1:1 THF:MeOH (2.3 mL, 0.2 M) 중 71a/71b (212.3 mg, 0.4626 mmol)의 용액을 히드라진 1수화물 (224.4 μL, 4.626 mmol)로 처리하고, 60℃로 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과하였다. 여과물을 농축 건조시키고 EtOAc (30 mL)에 녹였다. EtOAc 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 30 mL) 및 염수 (1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기부를 분리시키고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 DCM 중 1-25% 구배의 MeOH/3% NH<sub>4</sub>OH로 용리시키면서 정제하여 부분입체이성질체의 대략 1:1 혼합물을 함유하는 73a/73b를 투명한 오일로서 110 mg (72%) 수득하였다.

[0277]

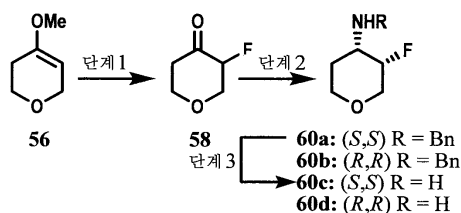
(R)-tert-부틸 3-(아미노(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (75a/75b)는, 단계 1에서 (R)-tert-부틸 3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트로 (S)-tert-부틸 3-포르밀피롤리딘-1-카르복실레이트 (67)를 대신한 것을 제외하고 유사하게 제조할 수 있다.

[0278]

참조 실시예 6

[0279]

(3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (60c) 및 (3R,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (60d)



단계 1: 3L 둥근 바닥 플라스크 내에서 질소 하에 0℃로 냉각시킨 MeCN/H<sub>2</sub>O (1:1, 800 mL) 중 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스-테트라플루오로보레이트 (147 g, 414 mmol, 셀렉트플루오르 (Selectfluor)®)의 교반 용액에 MeCN (120 mL) 중 56 (45.0 g, 394 mmol, CASRN 17327-22-9)의 용액을 적가하였다. 반응물을 빙조에서 30분 동안 교반한 후, 조를 제거하고, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 고체 NaCl (200g)을 DCM (300 mL)과 함께 반응물에 첨가하였다. 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액을 pH 10이 될 때까지 천천히 첨가하였다. 혼합물을 4L 분리 깔때기로 이동시키고 DCM으로 3회 추출하였다. 이어서, 수성 층을 DCM으로 연속식 액체-액체 추출기에 넣고, 58℃로 18시간 동안 가열하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고 회전증발기 상에서 20℃에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:3에서 500:5 DCM:MeOH)로 용리시키면서 정제하여 3-플루오로디히드로-2H-피란-4(3H)-온 (58) 30 g (64.4%)을 수득하였다.

단계 2: 질소 하에 0℃로 냉각시킨 58 (30 g, 254 mmol) 및 DCE (800 mL)의 용액에 페닐메탄아민 (29.8 mL, 267 mmol)을 첨가하고 용액을 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (75.4 g, 356 mmol)을 첨가한 후, 빙 HOAc (14.5 mL, 254 mmol)를 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 1M NaOH에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 MeCN/H<sub>2</sub>O 구배 (0에서 40% MeCN)를 사용하여 정제하여 라세미 시스 생성물 [각각 (3S,4S)- 및 (3R,4R)-N-벤질-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 60a 및 60b] 39 g (73.4%)을 수득하였다.

거울상이성질체는 300 mL/분의 유량 및 40℃의 온도에서 10% IPA (0.1% NH<sub>4</sub>OH)/90% CO<sub>2</sub>를 사용하여 용리시키면서 키랄팩(Chiralpak) IC, 5x25cm 칼럼 상 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다. 배압은 100 Bar였다.

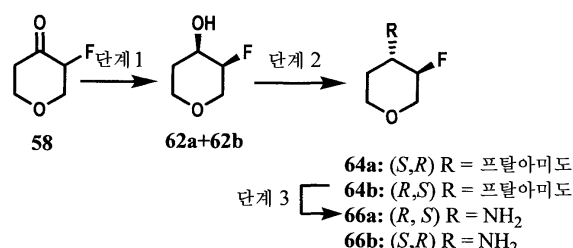
단계 3: 실온에서 60a (3.7 g, 18 mmol) 및 MeOH (40 mL)의 용액에 Pd/C (3.8 g, 1.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 H<sub>2</sub> 하에 18시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, MeOH로 세척하였다. 용매를 농축시켜 (3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (60c) 2.1 g (100%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.58-4.44 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H)

거울상이성질체 (3R,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (60d)은 60a를 60b로 대체함으로써 유사하게 제조할 수 있다.

참조 실시예 7

(3S,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (66a) 및 (3R,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (66b)



단계 1: 질소 하에 -78℃로 냉각시킨 58 (34.58 g, 292.8 mmol) 및 THF (350 mL)의 교반 용액에 L-셀렉트리드

(307.4 mL, 307.4 mmol)를 적가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다. 이어서, MeOH (35.58 mL, 878.4 mmol) 및 1M NaOH (878.4 mL, 878.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃로 가온되도록 하였다. 용액에 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (99.59 mL, 1464 mmol)를 조심스럽게 적가하고, 반응물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 이어서, 포화 염수 (50 mL)를 첨가하고, 반응물을 농축시켜 THF를 제거하였다. 용액을 DCM (500 mL)으로 희석하고 액체-액체 연속식 추출기로 이동시키고, 이것을 58℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 유기 분획을 분리하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 DCM/EtOAc 구배 (5:1에서 3:1)로 용리시키면서 정제하여 라세미 시스 생성물 (3R,4S)- 및 (3S,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-올 (각각 62a 및 62b) 21 g (60.2%)을 수득하였다.

[0291] 단계 2: 질소 하에 0℃로 냉각시킨 62a 및 62b (15.0 g, 125 mmol), 이소인돌린-1,3-디온 (20.2 g, 137 mmol), 및 2-(디페닐포스포노)피리딘 (42.7 g, 162 mmol) 및 THF (550 mL)의 교반 용액에 (E)-디-tert-부틸 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (37.4 g, 162 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 디옥산 (156 mL, 624 mmol) 중 4M HCl을 첨가하고, 생성된 용액을 2시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 잔기를 에테르 중에 용해시키고, 4M HCl로 6회 세척하였다. 에테르 중에 용해되지 않은 고체는 이후 정제를 위해 모아두었다 (배치 1). 이어서, 유기 용액을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 THF 중에 현탁시키고 여과하여, 고체 생성물 (배치 2)을 제공하였다. 이어서 여과물을 농축시키고, DCM 중에 재현탁시키고 여과하였다. 고체를 버렸다. 여과물을 처음의 2개의 고체 배치 (배치 1 및 2)와 합하고, 농축시키고, SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:2에서 500:5)로 용리시키면서 정제하여 라세미 2-((3S,4R) 및 (3R,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일)이소인돌린-1,3-디온 (각각 64a 및 64b) 14 g (45%)을 수득하였다.

[0292] 거울상이성질체를 300 mL/분의 유량 및 40℃의 온도로 10% MeOH:DCM (1:1)/90% CO<sub>2</sub>를 사용하여 용리시키면서 키랄팩 IA, 5x25cm 칼럼 상 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 배압은 100 Bar였다.

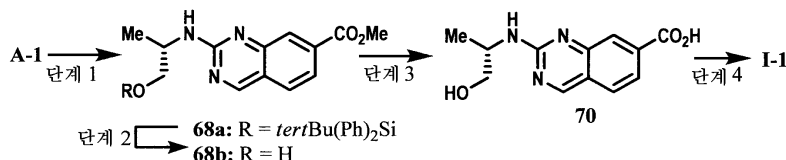
[0293] 단계 3: 64b (8.4 g, 34 mmol) 및 THF/MeOH (1:1, 160 mL)의 용액에 히드라진 1수화물 (17 g, 337 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 24시간 동안 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 고체를 THF로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 DCM:MeOH 구배 (500:20에서 500:25)로 용리시키면서 정제하여 (3R,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (66a) 4.0 g (100%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.28-4.04 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H).

[0294] 다른 거울상이성질체 (3R,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (66b)을 64b로부터 유사하게 제조하였다.

[0296] 실시예 1

[0297] N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드 (I-1)



[0298]

[0299] (S)-1-(tert-부틸디페닐실릴옥시)프로판-2-아민 (67) - 질소 하에 실온에서 (S)-2-아미노프로판-1-올 (3.0 g, 39.9 mmol) 및 DCM (20 mL)의 교반 용액에 TEA (11.1 mL, 79.9 mmol) 및 DMAP (0.488 g, 3.99 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 10분 동안 교반하였다. tert-부틸디페닐실릴 클로라이드 (12.1 g, 43.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 10% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 67 9.5 g (75.9%)을 수득하였다.

[0300] 단계 1: 질소 하에 메틸 2-클로로퀴나졸린-7-카르복실레이트 (A-1, 3.0 g, 13 mmol), 67 (5.1 g, 16 mmol),



DBU (4.1 g, 27 mmol) 및 MeCN (30 mL)의 교반 용액을 60℃로 18시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/MeOH로 용리시키면서 정제하여 68a 5.1 g (76%)을 수득하였다.

[0301] 단계 2: 실온에서 68a (5.0 g, 10 mmol) 및 THF (10 mL/g)의 교반 용액에 TBAF (12 mL, 12 mmol, THF 중 1M 용액)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, H<sub>2</sub>O에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM 구배 (1에서 3% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 68b 2.5 g (96%)을 수득하였다.

[0302] 단계 3: 68b (2.5 g, 9.6 mmol) 및 THF (50 mL)의 교반 용액에 MeOH (10 mL)에 이어서 1M NaOH (38 mL, 38 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고 1M HCl로 pH 2로 산성화시켜 수득한 황색 침전물을 여과하고, 물에 이어서 에테르로 세척하고, 건조시켜 (S)-2-(1-히드록시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (70) 1.6 g (68%)을 수득하였다.

[0303] 단계 4: 질소 하에 40c의 히드록로라이드 염 (140 mg, 0.506 mmol), 및 DIPEA (88.1 μL, 0.506 mmol) 및 DMF (5 mL)의 교반 용액에 70 (125 mg, 0.506 mmol) 및 HBTU (211 mg, 0.556 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 증발시키고, 조 물질을 역상 크로마토그래피 (SP4)에 의해 MeCN/H<sub>2</sub>O 구배 (10에서 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 N-((4-클로로-3-플루오로페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드 (I-1) 83.5 mg (35.2%)을 수득하였다.

[0304] 2-(이소프로필아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69a), (S)-2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69b), (R)-2-(1-시클로프로필에틸아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69c), 2-((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69d), 2-((3R,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69e) 및 2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69f), 2-((3R,4R)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69g) 및 2-((3R,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69h)을, 67을 각각 이소-프로필 아민, (S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민, (R)-1-시클로프로필에탄아민, 60c, 66a, 4-아미노-테트라히드로피란, 60d 및 66b로 대체한 것을 제외하고 단계 1 및 3을 이용하여 유사하게 제조하였다.

[0305] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-2), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드 (I-4), N-((4-클로로-3-플루오로페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드 (I-6), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-12), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-13), 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-14), 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-15), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드 (I-18), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드 (I-19), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드 (I-20), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드 (I-21), 2-((3R,4R)-3-플루오로-테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-27), 2-((3S,4S)-3-플루오로-테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-28), 2-((3R,4S)-3-플루오로-테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-29), 2-((3S,4R)-3-플루오로-테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-30), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산]

오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-32), 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일-메틸]-아미드 (I-34), 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-디플루오로메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-41), 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-44), 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-45), (R)-N-((3-클로로-4-시아노페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드 (I-48), (R)-N-((3-시아노-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드 (I-49) 및 (S)-N-((3-클로로-4-시아노페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드 (I-50)를 적절한 2-치환된-퀴나졸린-7-카르복실산 및 적절한 아민으로부터 유사하게 제조하였다.

[0306] 당업자는 상기 화합물이 라세미 혼합물 또는 분해된 거울상이성질체로서 투여될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 거울상이성질체는 키랄 HPLC 지지체 상에서, 예를 들어 키랄 테크(Chiral Tech) IC 칼럼 (4.6 mm x 250 mm)을 이용하여 1 mL/분의 유량으로 EtOH/헥산을 사용하여 용리시키면서 라세미체를 분해함으로써 제조할 수 있다. 대안적으로는, 키랄 N-tert-부틸술피닐 이민 (C-2)을 이용한 키랄 합성에 의해 키랄 아민을 수득함으로써 아민을 제조할 수 있다. 키랄 아민의 커플링으로 순수한 거울상이성질체를 직접 수득한다.

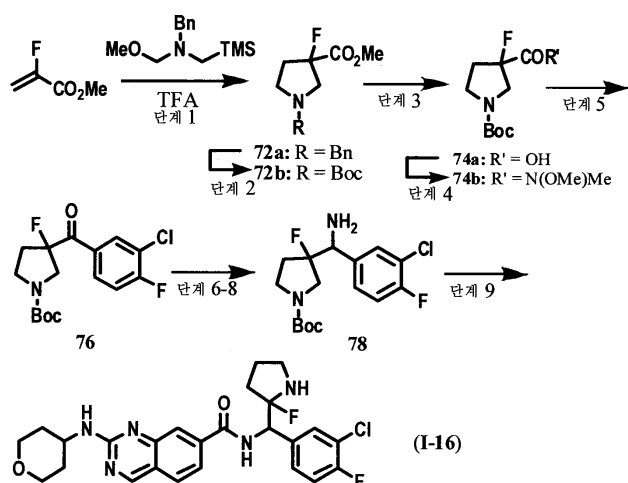
[0307] 2-아미노 치환기가 거울상이성질체적으로 순수한 형태인 2-치환된-퀴나졸린-7-카르복실산은 라세미 아민과 축합된 경우 부분입체이성질체 혼합물을 생성하고, 이는 표준 SiO<sub>2</sub> 또는 역상 크로마토그래피를 이용하여 분리될 수 있다.

[0308] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-55)를 69f 및 (S)-40n으로부터 유사하게 제조하였다.

[0309] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(3-시아노-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-56)를 69f 및 (S)-40m으로부터 유사하게 제조하였다.

[0310] 실시예 2

[0311] 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(3-플루오로-피롤리딘-3-일)-메틸]-아미드 (I-16)



[0312]

[0313] 단계 1: 메틸 2-플루오로아크릴레이트 (4.37 g, 41.99 mmol) 및 DCM (140 mL)의 0.3 M 용액을 질소 하에 교반하고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 N-벤질-1-메톡시-N-((트리메틸실릴)메틸)메탄아민 (10.47 g, 44.09 mmol)에 이어서 TFA (1.56 mL, 20.99 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 바이오타지 크로마토그래피 (헥산/아세톤)에 의해 정제하여 메틸 1-벤질-3-플루오로피롤리딘-3-카르복실레이트 (72a) 4.24 g (42.6%)을 수득하였다.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.35-7.23 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.97-2.80 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H).

[0314]

[0315] 단계 2: 72a (2.90 g, 12.2 mmol), EtOAc (61 mL) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.20 g, 14.7 mmol)의 교반 용액에 수산화팔라듐 (1.72 g, 1.22 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 N<sub>2</sub>로 탈기한 다음, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 기체로 5분 동안 폭기한 다음, H<sub>2</sub>로 채워진 풍선 하에 16시간 동안 실온에서 H<sub>2</sub> 분위기 하에 교반하였다. 현탁액을 유리 마이크로섬유 필터 ("gf/f") 종이를 통해 여과한 다음, 여과물을 물 (1x 60 mL) 및 염수 (1x 60 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 바이오타지 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 72b 2.90 g (96.0 %)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3.76 (s, 3H), 3.71-3.55 (m, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0316]

[0317] 단계 3: 72b (414.4 mg, 1.676 mmol) 및 3:1 THF:MeOH (5.6 mL)의 용액에 2.0 M 수성 KOH (2.1 mL, 4.19 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 잔기를 20% IPA/DCM으로 희석한 다음, 1.0 M HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 이 혼합물을 20% IPA/DCM으로 2회 추출하고, 합한 추출물을 물로 2회 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 74a 352.8 mg (90.3%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 13.80 (s, 1H), 3.69-3.54 (m, 3H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[0318]

[0319] 단계 4: 참조 실시예 3의 단계 1에서의 절차에 따라 74a로부터 tert-부틸 3-플루오로-3-(메톡시(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (74b)의 제조를 달성할 수 있다.

[0320]

단계 5: 오븐-건조된 플라스크 내에서 0°C로 냉각시키고 N<sub>2</sub>로 탈기시킨 74b (410.2 mg, 1.49 mmol) 및 THF (7.4 mL)의 용액에 3-클로로-4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드 (3.1 mL, 1.56 mmol, 0.5 M THF 용액)을 첨가하고 생성된 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔기를 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물 (2x) 및 염수 (1x)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 바이오타지 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 구배로 용리시키면서 정제하여 76 218.4 mg (42.6%)을 수득하였다.

[0321]

MS *m/z* APCI-pos (M+1-100) = 246.1, 248.1.

[0322]

단계 6: 0°C로 냉각시킨 76 (218.4 mg, 0.632 mmol) 및 MeOH (3.2 mL)의 용액에 NaBH<sub>4</sub> (26.29 mg, 0.695 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 소량의 물로 희석하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔기를 EtOAc로 희석하고, 물 (2x)로 2회 세척한 다음, 염수 (1x)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 바이오타지 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-((3-클로로-4-플루오로페닐)(히드록시)메틸)-3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (77) 194.9 mg (88.7%)을 수득하였다.

[0323]

LC/MS: *m/z* [M+1-100] 248.1, 249.1.

[0324]

단계 7: 0°C로 냉각시킨 77 (194.9 mg, 0.560 mmol) 및 THF (5.6 mL)의 용액에 프탈이미드 (90.70 mg, 0.616 mmol) 및 Ph<sub>3</sub>P (191.1 mg, 0.729 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 DEAD (331.8 μL, 0.729 mmol)로 처리하고 실온으로 가온시키고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 바이오타지 크로마토그래피에 의해 헥산/아세톤으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 3-((3-클로로-4-플루오로페닐)(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)-3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (79) 238.5 mg (89.2%)을 수득하였다.

[0325]

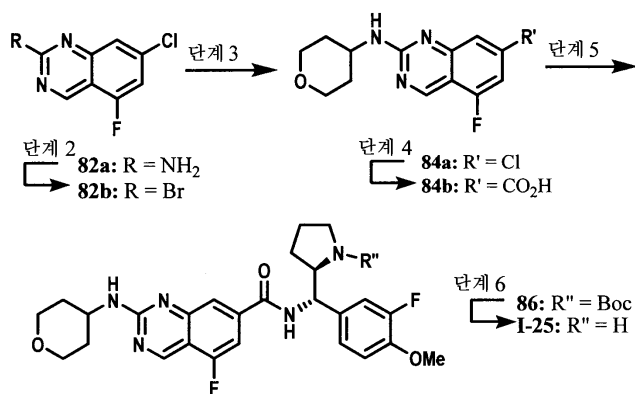
LC/MS: [M+1-100] *m/z* 377.0, 379.0.

- [0326] 단계 8: 79 (238.5 mg, 0.500 mmol) 및 THF:MeOH (5.0 mL 1:1)의 교반 용액에 히드라진 1수화물 (242.6  $\mu$ L, 5.001 mmol)을 첨가하고, 용액을 60°C로 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔기를 EtOAc로 희석하고, 물 (1x), NaHCO<sub>3</sub> (1x) 및 염수 (1x)로 순차적으로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 3-(아미노(3-클로로-4-플루오로페닐)메틸)-3-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 (78) 160.1 mg (92.3%)을 수득하였다.
- [0327] 단계 9: 78 (160.1 mg, 0.462 mmol) 및 DMF (2.3 mL)의 용액을 2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (69f, 126.2 mg, 0.462 mmol), HATU (193.1 mg, 0.508 mmol) 및 DIPEA (160.8  $\mu$ L, 0.923 mmol)로 처리하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 3회, NaHCO<sub>3</sub>로 2회, 염수로 1회 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 조 반응 혼합물을 SiO<sub>2</sub> 바이오타지 크로마토그래피에 의해 헥산/아세톤으로 용리시키면서 정제하였다. 단리된 물질을 DCM (2.0 mL) 중에 용해시키고, 1:1 DCM:TFA (1.0 mL)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, NaHCO<sub>3</sub>로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 NaHCO<sub>3</sub>로 2회 세척하고, 염수로 1회 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 I-16 125.8 mg (54.3%)을 수득하였다.
- [0328] 거울상이성질체 (I-36, I-37, I-38 및 I-39)를 5 mL/분의 유량 및 2분 실행시간으로 50% CO<sub>2</sub>/50% MeOH (0.1% Et<sub>2</sub>NH)의 이동상을 사용하여 용리시키면서 4.6 x 50mm, 3 $\mu$ m 키랄팩 IC 칼럼 상 크로마토그래피에 의해 분해하였다.
- [0329] 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드 (I-3), 2-이소프로필아미노-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드 (I-5), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드 (I-7), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드 (I-8), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드 (I-9), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드 (I-10), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-3-일-메틸]-아미드 (I-11), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드 (I-23), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드 (I-24), 2-((R)-1-시클로프로필-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드 (I-26), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-((2R,4S)-4-플루오로-피롤리딘-2-일)-메틸]-아미드 (I-31), 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-((2R,5R)-5-메틸-피롤리딘-2-일)-메틸]-아미드 (I-35) 및 2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드 (I-40)를 적절한 2-치환된 퀴나졸린-2-카르복실산 및 필요한 아민으로부터 유사하게 제조하였다.
- [0330] 2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-((R)-1-메틸-피롤리딘-2-일)-메틸]-아미드 (I-17)를 NaHB(OAc)<sub>3</sub> 및 파라포름알데히드에 의한 I-5의 환원성 아미노화에 의해 제조하였다. 환원성 아미노화는 편리하게는 pH 1-7에서 착물 금속 히드라이드, 예컨대 소듐 보로히드라이드, 리튬 보로히드라이드, 소듐 시아노보로히드라이드, 아연 보로히드라이드, 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 또는 보란/피리딘의 존재 하에 아민 및 카르보닐 화합물을 혼합함으로써 바람직하게 수행된다. 환원성 아미노화 절차는 문헌 [R. M. Hutchings and M. K. Hutchings Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides in Comprehensive Organic Synthesis col. 8, I. Fleming (Ed) Pergamon, Oxford 1991 pp. 47-54]에서 검토된 바 있다.
- [0331] 당업자는 상기 화합물이 라세미 혼합물 또는 분해된 거울상이성질체로서 투여될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 거울상이성질체는 키랄 HPLC 지지체 상에서, 예를 들어 키랄 테크 IC 칼럼 (4.6 mm x 250 mm)을 이용하여 1 mL/분의 유량으로 40% EtOH/헥산을 사용하여 용리시키면서 라세미체를 분해함으로써 제조할 수 있다. 대안적으로는, 비키랄 히드라이드 환원제 대신 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사히드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤을 이용한

키랄 합성에 의해 아민을 제조할 수 있다. 키랄 아민의 커플링으로 순수한 거울상이성질체를 직접 수득한다. 이것은 키랄 프롤린 유도체가 출발 물질인 경우에도 명백해야 한다. 키랄 히드라이드에 의한 환원으로부터 생성된 아민은 표준  $\text{SiO}_2$  또는 역상 크로마토그래피를 이용하여 분리될 수 있는 부분임체이성질체 쌍이다.

[0332] 실시예 3

[0333] 5-플루오로-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드 (I-25)



[0334]

[0335] 단계 1: 질소 하에 실온에서 DMA (360 mL) 중 4-클로로-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (45 g, 255 mmol)의 교반 현탁액에 구아니딘 비스(카르보네이트) (70.0 g, 382 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 140℃로 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 교반하면서 물 400 mL를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 여과하였다. 이어서, 고체를 수집하고, 메탄올 200 mL로 10분 동안 연화처리한 다음, 여과하였다. 이어서, 이들 고체를 진공 하에 건조시켜 7-클로로-5-플루오로퀴나졸린-2-아민 (82a)을 갈색 고체로서 31.6 g (63%) 수득하였다.

[0336] 단계 2:  $\text{N}_2$  하에 실온에서 디브로메탄 (1012 mL, 101 mmol) 중 82a (20 g, 101 mmol)의 교반 용액에 트리브로모스티빈 (73.2 g, 202 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 10분 동안 교반하였다. tert-부틸 니트라이트 (48.2 mL, 405 mmol)를 첨가하고, 반응물을 즉시 50℃ 수조에 넣고 13시간 동안 교반시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과하여 버렸다. 여과물을 DCM (2 L)와  $\text{H}_2\text{O}$  (2 L) 사이에 분배하였다. 2상 혼합물을 여과하고, 침전물을 버렸다. 유기 층을 분리하고 1 kg  $\text{SiO}_2$  플러그 상에 직접 로딩하고 DCM으로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 합한 분획을 진공 하에 농축시켜 82b를 담황색 고체로서 13.4 g (51%)수득하였다.

[0337] 단계 3: 실온에서 마개를 막은 고압 반응 용기에 들은 IPA (150 mL) 중 테트라히드로-2H-피란-4-아민 (14.8 g, 146 mmol) 및 TEA (10.2 mL, 73.0 mmol)의 교반 용액에 82b (13.4 g, 48.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 밀봉하고 85℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 침전물을 여과하고, IPA (150 mL)로 세척하였다. 이어서, 이들 침전물을 진공 하에 건조시켜 84a를 황갈색 고체로서 14.7 g (100%) 수득하였다.

[0338] 단계 4: 질소 하에 NMP (2.3 mL) 중 84a (206 mg, 0.695 mmol), 포타슘 2-메톡시-2-옥소아세테이트 (163 mg, 1.04 mmol),  $\text{Pd}(\text{TFA})_2$  (6.93 mg, 0.0208 mmol), 1,3-비스(디시클로헥실포스포노)프로판 비스-(테트라플루오로보레이트) (25.5 mg, 0.0417 mmol)의 교반 현탁액을 오일조 상에서 18시간 동안 150℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 50℃로 냉각시키고, 수산화나트륨 (1042  $\mu\text{L}$ , 2.08 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 반응 용액을 50g 바이오타지 C18 역상 칼럼에 로딩하고  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  구배 (0에서 100% MeOH)로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 1 N HCl (2 mL)을 첨가하고, 2분 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔기를 EtOH (100 mL)와 공비혼합하여 1 몰 당량 NaCl을 함유하는 84b를 갈색 고체로서 175 mg (72%) 수득하였다.

[0339] 단계 5: 실온에서 질소 하에 DCM (1 mL) 중 84b (30 mg, 0.086 mmol)의 교반 현탁액에 CDI (17 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, (R)-tert-부틸 2-((S)-아미노(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (47c) (42 mg, 0.13 mmol)를 첨가하고, 밤새 교반하였다. 이 용액을  $\text{SiO}_2$  칼럼에 직접 첨

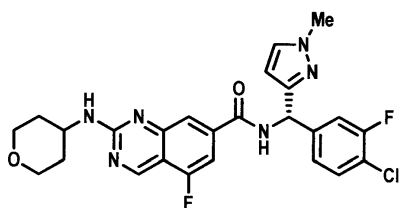
가하고, DCM/EtOAc 구배 (0에서 100% MeOH)로 용리시켜 86을 황색 고체로서 24 mg (47%) 수득하였다.

[0340] 단계 6: 86 (24 mg, 0.040 mmol) 및 DCM (0.3mL)의 용액에 4M HCl/디옥산 (301  $\mu$ L, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 DCM (2 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (1 mL)로 세척하였다. 유기 상을 단리시키고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 I-25 20 mg (100%)을 수득하였다.

[0341] 5-플루오로-2-(2-메톡시-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 (87a), 5-플루오로-2-(3-플루오로-프로필아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 (87b), 2-(시클로프로필메틸-아미노)-5-플루오로-퀴나졸린-7-카르복실산 (87c), (R)-5-플루오로-2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (87d), (S)-5-플루오로-2-(테트라히드로푸란-3-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 (87e), 5-플루오로-2-[(옥세탄-3-일메틸)-아미노]-퀴나졸린-7-카르복실산 (87f) 및 5-플루오로-2-(3-메틸-옥세탄-3-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 (87g)을, 단계 3에서 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 각각 2-메톡시-에틸아민, 3-플루오로-프로필아민, 시클로프로필메틸-아미노, (S)-(테트라히드로-푸란-3-일)아민, (R)-(테트라히드로-푸란-3-일)아민, 옥세탄-3-일메탄아민 및 3-메틸-옥세탄-3-일아민으로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0342] 실시예 4

[0343] (S)-N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-5-플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드 (I-22)



[0344]

[0345] 질소 하에 실온에서 84b (50 mg, 0.17 mmol), HBTU (72 mg, 0.19 mmol), DIPEA (90  $\mu$ L, 0.51 mmol), (S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메탄아민 (32b) (45 mg, 0.19 mmol) 및 DMF (1.5 mL)의 용액을 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H<sub>2</sub>O (2 mL)에 붓고, DCM (5 mL)으로 추출하였다. 유기 분획을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 EtOAc로 용리시키면서 정제하여 I-22 51 mg (58%)을 수득하였다.

[0346] (S)-5-플루오로-N-((3-플루오로-4-메톡시페닐)(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드 (I-51)를, 32b를 34c로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였고, 5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드 (I-52)를, 단계 3에서 2H-피란-4-아민을 60c로 대체한 것을 제외하고 실시예 3에서의 절차에 따라 제조할 수 있는 5-플루오로-2-((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드로 84b를 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0347] 5-플루오로-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(2-메틸-2H-[1,2,3]트리아졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-53)를, 32b를 34c로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0348] 5-플루오로-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(2-메틸-2H-[1,2,3]트리아졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-54)를, 32b를 (R)-34c로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0349] 5-플루오로-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-시아노-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-65)를, 32b를 (S)-40i로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0350] 5-플루오로-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-66)를, 32b를 (S)-40f로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0351] 5-플루오로-2-(2-메톡시-에틸아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-58)를, 32b를 40f로 대체하고, 84b를 87a로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0352] 5-플루오로-2-(3-플루오로-프로필아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-59)를, 32b를 40f로 대체하고, 84b를 87b로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0353] 2-(시클로프로필메틸-아미노)-5-플루오로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-60)를, 32b를 40f로 대체하고, 84b를 87c로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0354] 5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((R)-테트라히드로푸란-3-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드 (I-61)를, 32b를 40f로 대체하고, 84b를 87d로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

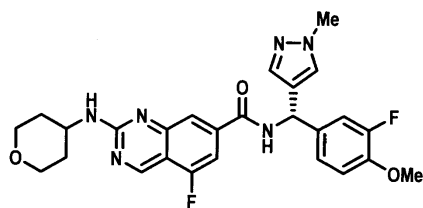
[0355] 5-플루오로-N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((R)-테트라히드로푸란-3-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드 (I-62)를, 32b를 40f로 대체하고, 84b를 87e로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0356] 5-플루오로-2-[(옥세탄-3-일메틸)-아미노]-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-63)를, 32b를 40f로 대체하고, 84b를 87f로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0357] 5-플루오로-2-(3-메틸-옥세탄-3-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-64)를, 32b를 40f로 대체하고, 84b를 87g로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0358] 실시예 5

[0359] 5-플루오로-2-(테트라히드로피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-33)



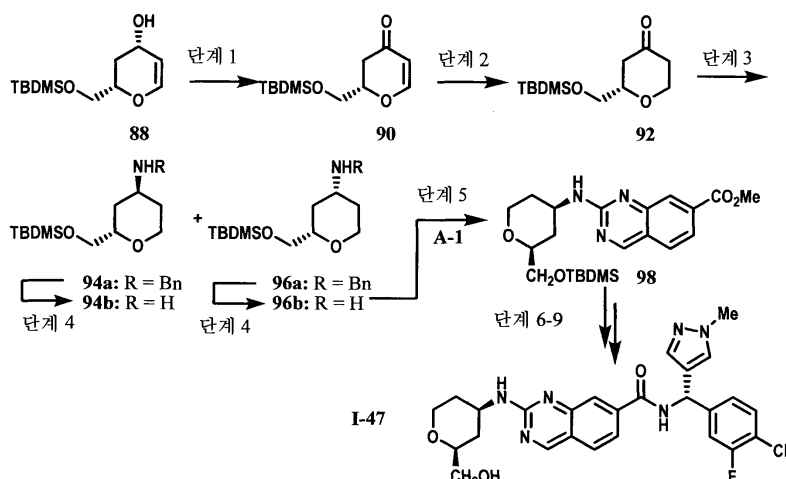
[0360]

[0361] 질소 하에 실온에서 84b (62 g, 21 mmol), HBTU (8.9 g, 23 mmol), DIPEA (11 mL, 64 mmol), (S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (401) (5.8 g, 21 mmol) 및 DMF (60 mL)의 용액을 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H<sub>2</sub>O (120 mL)에 붓고, EtOAc (5 x 120 mL)로 추출하였다. 유기 분획을 합하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 DCM으로 연화처리한 후, EtOAc로 연화처리하여 I-33을 황색 고체로서 6.5 g (60%) 수득하였다.

[0362] 실시예 6

[0363] N-((S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-((2S,4R)-2-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복스아미드 (I-47)





[0364]

[0365]

단계 1: (2S,4S)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,4-디히드로-2H-피란-4-올 (88, 3.565 g, 14.59 mmol) (문헌 [L.A. Paquette and J.A. Oplinger, J. Org. Chem. 1988 53:2953-2959]에서의 절차에 따라 (2R,3S,4R)-2-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-2H-피란-3,4-디올로부터 제조됨) 및 DCM (25 mL)의 용액에 4Å 분자체 (7 g)를 첨가한 후, N-메틸 모르폴린 N-옥사이드 (3.418 g, 29.17 mmol) 및 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 (0.2563 g, 0.7293 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 SiO<sub>2</sub>의 플러그에 통과시키고, DCM으로 용리시켰다. 여과물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 25% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 90 3.097 g (87.6%)을 수득하였다.

[0366]

단계 2: 90 (3.097 g, 12.78 mmol), Pd/C (0.5439 g, 0.2555 mmol) 및 EtOAc (30 mL)의 현탁액을 교반하고 풍선 수소압 하에 18시간 동안 유지시켰다. 반응물을 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 92 2.035 g (65.17%)을 수득하였다.

[0367]

단계 3: 92 (1.885 g, 7.713 mmol), 페닐메탄아민 (0.9470 mL, 8.484 mmol) 및 DCE (40 mL)의 용액에 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (2.288 g, 10.80 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO<sub>3</sub>로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 SiO<sub>2</sub>에 의해 DCM/MeOH 구배 (0에서 3% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 (2S,4R)-N-벤질-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (96a, 1.686 g, 65.15% 수율) 및 트랜스 (2S,4S)-N-벤질-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (94a, 1.04 g, 40.18% 수율)을 수득하였다.

[0368]

단계 4: 94a (1.04 g, 3.10 mmol) 및 EtOH (20 mL)의 용액에 Pd/C (0.660 g, 0.310 mmol)를 첨가하고, 반응물을 교반하고 풍선 수소압 하에 18시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 잼 캡(zap cap) 막 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 94b 664 mg (87.3%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0369]

96a의 (2S,4R)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (96b)으로의 전환을 유사하게 수행하였다.

[0370]

단계 5: 실시예 1의 단계 1에 기재된 절차에 따라 96b 및 A-1의 축합을 수행하여 98을 수득할 수 있다. 메틸 에스테르의 가수분해 (단계 6), 실릴-보호기의 제거 (단계 7)는 실시예 1의 단계 2 및 3에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다. 실시예 1의 단계 4에서의 절차에 따라 2-((2S,4R)-2-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복실산 및 (S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (100)의 축합을 수행하여 I-47을 수득할 수 있다.

[0371]

2-((2S,4R)-2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-43)를, 100을 (S)-(4-메톡시-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민으로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0372]

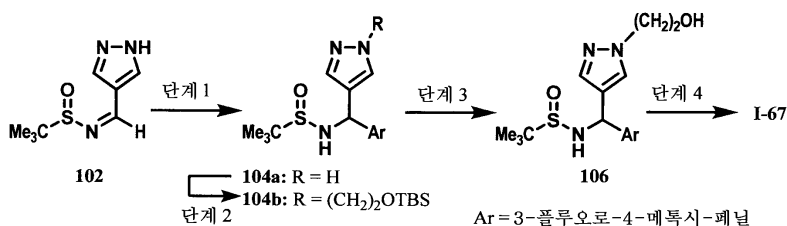
2-((2S,4S)-2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-42) 및 N-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-

4-일)메틸)-2-((2S,4S)-2-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)퀴나졸린-7-카르복사미드 (I-46)를, 96b를 94b로 대체하고, (I-46)의 경우에는 100을 (S)-40e로 대체한 것을 제외하고 유사하게 제조하였다.

[0373] 아세트산 (2S,4S)-4-(7-[(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-카르바모일)-퀴나졸린-2-일아미노)-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르 (I-57)는 I-46의 아세틸화에 의해 제조할 수 있다.

[0374] 실시예 7

[0375] N-((3-플루오로-4-메톡시페닐) (1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일) 메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노) 퀴나졸린-7-카르복사미드 (I-67)



[0376]

[0377] 단계 1: THF (20 mL) 중 102 (500 mg, 2.50 mmol)의 용액에 -78℃에서 (3-플루오로-4-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드 (10 mL, 25 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl (5 mL)로 처리하고 EtOAc (50 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔기를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 에테르 (1:2)로 용리시키면서 정제하여 104a 600 mg (74%)을 수득하였다.

[0378] LC-MS (ESI) m/z: 326 (M+H).

[0379] 단계 2: 0℃로 냉각시킨 DMF (3.0 mL) 중 104a (350 mg, 1.08 mmol)의 용액에 NaH (47.0 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, (2-브로모에톡시)(tert-부틸) 디메틸실란 (513 mg, 2.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1.0 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔기를 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 에테르 (1:10)로 용리시키면서 정제하여 104b를 백색 고체로서 400 mg (77%) 수득하였다.

[0380] LC- MS (ESI) m/z: 484 (M+H).

[0381] 단계 3: EtOAc (20 mL) 및 MeOH (1.0 mL) 중 약 0.2 N HCl 중 104b (400 mg, 0.830 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체 106 (178 mg, 71% 수율)을 여과에 의해 수집하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0382] LC-MS (ESI) m/z: 266 (M+H).

[0383] 단계 4: DMF (4.0 mL) 및 TEA (1.0 mL) 중 106 (64 mg, 0.22 mmol), 69f (40 mg, 0.15 mmol), 및 HATU (89 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔기를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 I-67을 황색 고체로서 13 mg (17%) 수득하였다.

[0384] 실시예 8

[0385] 2-(시클로프로필메틸-아미노)-5-플루오로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드 (I-60)

[0386] 단계 6 (반응식 B): 20 L 4구 둥근 바닥 플라스크를 질소 분위기로 퍼징하여 유지시킨 다음, 4-브로모-2,6-디플루오로벤즈알데히드 (730 g, 3.30 mol, 1.00 당량), DMA (8 L)를 채운 후, 구아니디늄 카르보네이트 (476 g, 2.64 mol, 0.80 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 140℃에서 4시간 동안 교반하고, 30℃로 냉각시키고, 30분 동안 교반하면서 물/얼음 5 L로 희석하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 2 x 3 L 물로 세척하고, MeOH (3 L) 중에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 오븐 중에서 건조시켜 7-브로모



-5-플루오로퀴나졸린-2-아민을 황색 고체로서 660 g (83%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.26 (d, J = 10 Hz, 1H). LCMS: MH<sup>+</sup> 242.1, 244.1

단계 7: 7-브로모-5-플루오로-퀴나졸린-2-아민 (8.02 g, 33.1 mmol, 1.00 당량), Pd(OAc)<sub>2</sub> (750 mg, 3.34 mmol, 0.10 당량), 1,3-비스(디시클로헥실포스피노)프로판 비스(테트라플루오로보레이트) (2.04 g, 3.22 mmol, 0.10 당량) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.27 g, 66.4 mmol, 2.00 당량)을 질소 하에 DMF (100 ml) 중에 함께 현탁시키고 무수 MeOH (13.5 mL, 333 mmol, 10 당량)로 처리하였다. 플라스크를 일산화탄소로 완전히 플러싱한 다음, 일산화탄소의 연속적 유동 하에 100℃로 가열하고, 이를 도달 온도 상에서 정적 양압으로 전환하였다. 6시간 후, 반응물을 냉각시켰다. 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 오렌지색 고체 (6.76 g)를 수득하였으며, 이를 SiO<sub>2</sub> 상에 흡수시키고, 자동화 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헵탄 구배 (0에서 100% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 메틸 2-아미노-5-플루오로퀴나졸린-7-카르복실레이트를 연한 오렌지색 고체로서 4.30 g (59%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.0, 1.0 Hz, 1H), 5.35 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H); LCMS: MH<sup>+</sup> 222.2

단계 8: THF (80 mL) 중 메틸 2-아미노-5-플루오로-퀴나졸린-7-카르복실레이트 (4.28 g, 19.3 mmol, 1.00 당량), CuI (1.81 g, 9.5 mmol, 0.49 당량) 및 디아이오도메탄 (7.80 mL, 96.8 mmol, 5.0 당량)의 현탁액을 주위 온도에서 이소아밀 니트라이트 (7.80 mL, 58.1 mmol, 3.00 당량)로 처리하고, 혼합물을 60℃로 가열하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 암녹색 여과물을 진공 하에 유성 잔류물 (23.0 g)로 농축시키고, 이를 SiO<sub>2</sub> 상에 흡수시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헵탄 구배 (0에서 30% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 메틸 5-플루오로-2-아이오도퀴나졸린-7-카르복실레이트를 크림-백색 고체로서 3.54 g (55%) 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); LCMS: MH<sup>+</sup> 333.0

단계 9: DMF (0.5 mL) 중 메틸 5-플루오로-2-아이오도-퀴나졸린-7-카르복실레이트 (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 당량), 시클로프로필메틸아민 히드로클로라이드 (32 mg, 0.30 mmol) 및 DIPEA (0.105 mL, 0.60 mmol)의 혼합물을 75℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석하고, 물 (30 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

단계 10: THF (1.3 mL) 및 물 (0.4 mL) 중 메틸 2-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로-퀴나졸린-7-카르복실레이트 (40 mg, 0.15 mmol)의 용액을 LiOH (10.4 mg, 0.44 mmol)로 처리하고, 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 수성 시트르산을 사용하여 산성화시키고, 생성된 침전물을 원심분리를 통해 수집하고, 물로 세척한 다음, 고진공 하에 건조시켜 2-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로퀴나졸린-7-카르복실산을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

실시예 5에서의 절차에 따라 2-(시클로프로필메틸아미노)-5-플루오로퀴나졸린-7-카르복실산 및 (S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (401)의 축합을 수행하여 I-60을 수득하였다.

실시예 9

ERK-2 효소적 검정

화합물을 이. 콜라이(E. coli)에서 N-말단 6-His 융합 단백질로서 재조합적으로 발현되고 aa 8-360에 해당하는 인간 ERK-2 (미토겐 활성화 키나제 1)를 사용하는 효소 검정에서 시험하였다. 사용된 기질은 형광 옴니아 (Omnia) 펩티드 S/T17 (캘리포니아주 칼스바드의 인비트로젠(Invitrogen); 카탈로그 KNZ1171C)이었다. 시험 화합물을 100x 최종 농도로 DMSO 중에 3배 연속 희석하였다. 검정은 화합물 뿐만 아니라 25 μL의 전체 반응 부

피에 대해 50mM 헤페스 [pH 7.3], 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM DTT, 0.005% 트리톤-X100, 5nM ERK-2 효소, 6.25 μM S/T17 펩티드 기질 및 25 μM ATP (관찰된 K<sub>m</sub>에 상응함)를 함유하였다. 검정을 백색 384-웰 폴리프로필렌 플레이트 (일리노이주 네이퍼빌의 눈크, 인크(Nunc, Inc); 카탈로그 267462) 내 주위 온도에서 실행하면서, 엔비전 플레이트 판독기 (매사추세츠주 월섬의 퍼킨엘머, 인크.(PerkinElmer, Inc.)); 여기 340 nm/방출 495 nm 상에서 대략 30분 동안 50초마다 데이터를 수집하였다. 각각의 웰로부터 수집된 데이터를 직선에 적합시키고, 생성된 비를 이용하여 대조군의 백분율을 계산하였다. 대조군의 백분율을 화합물 농도에 대해 플로팅하고, IC<sub>50</sub> 값을 4-파라미터 적합을 이용하여 결정하였다. 대표적인 데이터는 표 I 및 표 II에 있다. 보고된 IC<sub>50</sub>은 단일 검정 또는 다중 검정의 평균으로부터의 값일 수 있다.

[0398] 실시예 10

[0399] 세포 증식/생존을 검정

[0400] ERK 화합물과의 3일 (72시간) 인큐베이션 후의 생존 세포를 프로메가(Promega)로부터의 셀 타이터-블루(Cell Titer-Blue) 세포 생존을 검정을 이용하여 정량화하였다.

[0401] 물질 및 방법: HCT116 세포를 1,000개 세포/웰의 밀도로 96 웰 마이크로-플레이트에 플레이팅하였다. 세포가 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 마이크로-플레이트에 밤새 부착되도록 하였다. 밤새 부착시킨 후, 이어서 희석된 화합물을 세포에 0.5% DMSO의 최종 농도로 첨가하였다. 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 3일 (72시간) 후, 생존 세포의 수를 프로메가로부터의 셀 타이터-블루 세포 생존을 검정을 이용하여 결정하였다. 간략하게는, 셀 타이터-블루 시약을 세포에 첨가하고, 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 형광 (560nm<sub>여기</sub>/590nm<sub>방출</sub>)을 형광 마이크로-플레이트 판독기를 이용하여 판독하였다. 고농도 ERK-억제된 웰로부터 배경을 감하였다. 대표적인 데이터는 표 III (하기)에 있다. 보고된 IC<sub>50</sub>은 단일 검정 또는 다중 검정의 평균으로부터의 값일 수 있다.

[0402] 실시예 11

[0403] 세포 P90RSK(Ser380) 인산화 검정

[0404] PMA-자극된 P90RSK(Ser380) 인산화의 억제, 세포를 화합물과 1.5시간 동안 인큐베이션하고, 고정된 세포 상의 형광 pP90RSK(Ser380) 신호를 정량화하고, GAPDH 신호에 대해 정규화시키는 것을 포함하는 시험관내 세포 기계적 검정에 따라 결정하였다.

[0405] 물질 및 방법: HepG2 세포를 ATCC로부터 입수하여, 10% 태아 소 혈청을 보충한 DMEM에서 성장시켰다. 세포를 96-웰 플레이트에 35,000개 세포/웰로 플레이팅하고, 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 부착되도록 하였다. 이어서, 희석된 화합물을 0.5% DMSO의 최종 농도로 첨가하였다. 1.5시간 화합물 인큐베이션 후, PMA (포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트)를 100ng/mL의 최종 농도로 첨가하여 세포를 자극하였고; PMA 자극은 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 30분 인큐베이션으로 수행하였다. 30분 PMA 자극 후, 세포를 PBS로 세척하고, PBS 중 3.7% 포름알데히드 중에서 실온에서 15-20분 동안 고정시켰다. 이어서, 이를 PBS 중에서 다시 세척한 다음, 100% MeOH 중에서 실온에서 10-15분 동안 투과시켰다. 투과 인큐베이션 후, 세포를 PBS/0.05% 트윈-20 중에서 세척한 다음, 오디세이 (Odyssey) 차단 완충제 (LI-COR 바이오사이언시스(LI-COR Biosciences)) 중에서 적어도 1시간 동안 차단시켰다. 인산화된 P90RSK(Ser380) (셀 시그널링(Cell Signaling) #9335, 토끼 모노클로날) 및 GAPDH (피츠제럴드(Fitzgerald) 10R-G109a, 마우스 모노클로날)에 대한 항체를 세포에 첨가하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. pP90RSK(Ser380) 항체는 1:250 희석물로 사용하였고; GAPDH는 1:10,000 희석물로 사용하였다. PBS/0.05% 트윈-20으로 세척한 후에, 세포를 형광-표지된 2차 항체 (항-토끼-알렉사 플라우어680(Alexa Flour680), 인비트로젠 카탈로그#A21109; 항-마우스-IRDye800CW, 록랜드 인크.(Rockland Inc.) 카탈로그#610-131-121)와 1시간 동안 인큐베이션하였다. 2차 항체는 둘 다 1:1000 희석물로 사용하였다. 이어서, 세포를 세척하고, 오디세이 적외선 영상화 시스템 (LI-COR 바이오사이언시스)을 이용하여 양쪽 파장에서 형광에 대해 분석하였다. 인산화된 P90RSK(Ser380) 신호를 GAPDH 신호에 대해 정규화시켰다. 대표적인 데이터는 표 III (하기)에 있다. 보고된 IC<sub>50</sub>은 단일 검정 또는 다중 검정의 평균으로부터의 값일 수 있다.

표 III		
Cpd. No.	세포 증식/생존율 검정 <sup>1</sup> IC <sub>50</sub> (μM)	세포 P90RSK(Ser380) 인산화 검정 <sup>2</sup> IC <sub>50</sub> (μM)
I-1	2.4	0.0755
I-2	0.851	0.0227
I-3	0.272	0.046
I-5	0.298	0.0117
I-14	0.875	0.0598
I-22	0.274	0.0235
I-28	2.1	0.0874
I-34	5.0	0.0791
I-35	0.044	0.0053
I-39	0.010	0.0174
I-40	N/A	2.9
I-41	N/A	0.115
I-47	N/A	0.029
I-60	N/A	0.334
I-61	N/A	0.066
I-64	N/A	0.978
I-67	N/A	0.165
II-5		0.0505
II-13		0.0844
II-18		0.364
II-25		0.0199
II-38		0.038
1. 실시예 10		
2. 실시예 11		

[0406]

[0407]

실시예 12

[0408]

몇몇 경로를 통한 투여를 위한 대상 화합물의 제약 조성물을 본 실시예에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0409]

경구 투여를 위한 조성물 (A)

성분	% wt./wt.
활성 성분	20.0%
락토스	79.5%
스테아르산마그네슘	0.5%

[0410]

[0411]

성분을 혼합하고, 각각 약 100 mg을 함유하는 캡슐로 분배하였으며; 하나의 캡슐은 총 1일 투여량에 근접할 것이다.

[0412]

경구 투여를 위한 조성물 (B)

성분	% wt./wt.
활성 성분	20.0%
스테아르산마그네슘	0.5%
크로스카르멜로스 나트륨	2.0%
락토스	76.5%
PVP (폴리비닐피롤리딘)	1.0%

[0413]

[0414]

성분을 배합하고, 용매, 예컨대 메탄올을 이용하여 과립화시켰다. 이어서, 제제를 건조시키고, 적절한 타정 기계로 정제 (약 20 mg의 활성 화합물을 함유함)를 형성하였다.

[0415] 경구 투여를 위한 조성물 (C)

성분	% wt./wt.
활성 화합물	1.0 g
푸마르산	0.5 g
염화나트륨	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
과립화 당	25.5 g
소르비톨 (70% 용액)	12.85 g
비검 K (벤더빌트 컴퍼니)	1.0 g
향미제	0.035 ml
착색제	0.5 mg
증류수	100 ml까지의 충분한

[0416]

[0417] 성분을 혼합하여 경구 투여를 위한 현탁액을 형성하였다.

[0418] 비경구 제제 (D)

성분	% wt./wt.
활성 성분	0.25 g
염화나트륨	등장성으로 만들 때까지의 충분한
주사용수	100 ml까지

[0419]

[0420] 활성 성분을 주사용수의 일부에 용해시켰다. 이어서, 충분한 양의 염화나트륨을 교반하면서 첨가하여 용액을 등장성으로 만들었다. 나머지 주사용수로 중량을 채워 용액을 형성하고, 0.2 마이크로미터 막 필터를 통해 여과하고, 멸균 조건 하에 포장하였다.

[0421] 좌제 제제 (E)

좌제 제제 (E)	
성분	% wt./wt.
활성 성분	1.0%
폴리에틸렌 글리콜 1000	74.5%
폴리에틸렌 글리콜 4000	24.5%

[0422]

[0423] 성분을 함께 용융시키고, 증기조 상에서 혼합하고, 2.5 g 총 중량을 함유하는 주형에 부었다.

[0424] 국소 제제 (F)

성분	그램
활성 화합물	0.2-2
스펜 60	2
트윈 60	2
미네랄 오일	5
페트롤라툼	10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA (부틸화 히드록시 아니솔)	0.01
물	100까지의 충분한

[0425]

[0426] 물을 제외한 모든 성분을 배합하고, 교반하면서 약 60℃로 가열하였다. 이어서, 충분한 양의 약 60℃의 물을 격렬하게 교반하면서 첨가하여 성분을 유화시킨 다음, 물을 약 100 g까지의 충분한량으로 첨가하였다.

[0427] 특정한 형태로, 또는 개시된 기능을 수행하기 위한 수단 또는 개시된 결과를 이루기 위한 방법이나 과정의 측면으로 표현된 상기 기재내용 또는 하기 특허청구범위에 개시된 특징은, 적절하다면 개별적으로 또는 이러한 특징의 임의의 조합으로 본 발명을 그의 다양한 형태로 실현하기 위해 이용될 수 있다.

[0428] 상기 발명은 명확성과 이해를 목적으로 설명 및 실시예에 의해 어느 정도 상세하게 기재되어 있다. 첨부된 특허청구범위 내에서 변화 및 변형이 실행될 수 있음이 당업자에게는 명백할 것이다. 따라서, 상기 기재내용은 설명을 위한 것이지 제한하려는 것은 아님을 이해해야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 기재내용을 참조하여 결정되는 것이 아니라, 그 대신에 하기 첨부된 특허청구범위를 이러한 특허청구범위가 보유하는 등가물의 전체 범위와 함께 참조하여 결정되어야 한다.

[0429] 본원에 언급된 특허, 공개된 출원 및 과학 문헌은 당업자의 지식을 확립한 것이고, 각각이 참고로 포함되는 것으로서 구체적으로 및 개별적으로 명시된 것과 동일한 정도로 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본원에 인용된 임의의 참고문헌과 본 명세서의 특정 교시 사이의 임의의 상충은 본 명세서에 유리하게 해결될 것이다. 마찬가지로, 당업계에서 이해되고 있는 단어 또는 어구의 정의와 본 명세서에 구체적으로 교시된 단어 또는 어구의 정의 사이의 임의의 상충은 본 명세서에 유리하게 해결될 것이다.