



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0090025
(43) 공개일자 2012년08월16일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/6584 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07D 239/74 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7002859</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년07월02일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년02월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2010/001897</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/002523
국제공개일자 2011년01월06일</p> <p>(30) 우선권주장
61/222,551 2009년07월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
뉴젠 세러퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94025 멘로 파크 스위트 알 에디슨 웨이 3475</p> <p>(72) 발명자
센 왕
미국 캘리포니아 94402 샌 마테오 모니셀로 로드 1719
장 아이민
미국 캘리포니아 94545 해이워드 트러스트 웨이 3916
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
송봉식, 정삼영</p> |
|--|--|

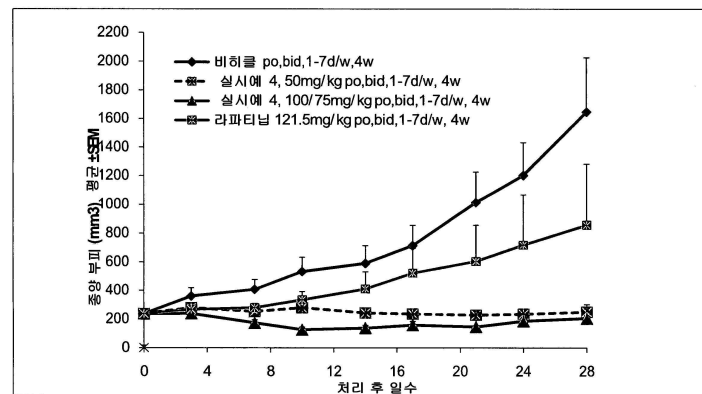
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 인 함유 퀴나졸린 화합물 및 그것의 사용 방법

(57) 요약

인 치환체를 함유하는 신규 퀴나졸린 유도체 및 본 화합물을 사용하는 과증식성 질병(예를 들어, 암)의 치료방법이 개시된다. 이 화합물들은 포유동물에서 암 및 염증과 같은 비정상적 단백질 키나아제 활성화와 관련된 장애를 치료하는데 유용한 I형 수용체 단백질 키나아제 억제제이다. 본 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 본 화합물의 제조방법 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이 또한 개시된다.

대표도



(72) 발명자

관 준파

미국 캘리포니아 94545 하이워드 트러스트 웨이
3916

정 샤오링

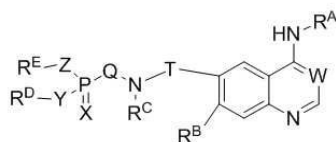
미국 캘리포니아 94545 하이워드 트러스트 웨이
3916

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 A의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

(화학식 A)



상기식에서:

W는 N 또는 C≡N 기이고;

R^A는 치환된 1고리, 2고리 또는 3고리 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 또는 아릴알킬기이고;

R^B는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, -NR¹SO₂R², -SO₂NR¹R³, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁵, -OC(O)R⁴, -NR¹C(O)OR⁵, -NR¹C(O)R⁴, -C(O)NR¹R³, -NR¹R³, -NR¹C(O)NR¹R³, -OR⁵, -S(O)R², -SO₂R² 또는 -SR²이며, 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, -NR¹¹SO₂R¹², -SO₂NR¹¹R¹³, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁴, -NR¹¹C(O)OR¹⁶, -NR¹¹C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹¹R¹³, -NR¹¹R¹³, -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹³, -OR¹⁵, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -SR¹², 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

T는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬로부터 추가 수소 원자를 제거함으로써 형성되는 2가의 라디칼이고; 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 비치환이거나 옥소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₂-C₃ 알케닐, C₂-C₃ 알키닐, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, -NR¹¹SO₂R¹², -SO₂NR¹¹R¹³, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁴, -NR¹¹C(O)OR¹⁵, -NR¹¹C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹¹R¹³, -NR¹¹R¹³, -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹³, -OR¹⁵, -S(O)R¹², -SO₂R¹² 및 -SR¹²로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 상기 알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, -NR¹¹R¹³ 및 -OR¹⁵로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

X는 O 또는 S이고;

Y 및 Z는 독립적으로 O, S, NR¹ 또는 결합이고;

R^C는 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆-시클로알킬, -SO₂NR³R¹, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁵, -C(O)NR¹R³, 또는 -SO₂R²이고, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 -OR¹⁵로 구성되는 군으로부터 독립적

으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

R^D 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, $-OR^{15}$, $-NR^{11,13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; 및

R^E 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 옥소, 할로젠, 시아노, $-OR^{15}$, $-NR^{11,13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^C 및 R^D 는 Y, Q 및 그것들이 부착된 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^{15}$, $-NR^{11,13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 시클로알킬, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

또는 R^D 및 R^E 는 Y, Z 및 그것들이 부착된 인 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^{15}$, $-NR^{11,13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 시클로알킬, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^3 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고,

각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이며, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^5 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노 및 아지도로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이

하의 기로 선택적으로 치환되고;

또는 R^1 및 R^2 는 동일한 원자에 부착되거나 또는 인접한 원자에 부착되고, R^1 및 R^2 는 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

또는 R^1 및 R^3 이 동일한 원자에 부착될 때 또는 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^3 은 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

또는 R^1 및 R^4 가 동일한 원자에 부착되거나 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^4 는 그것들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

또는 R^1 및 R^5 가 동일 원자에 부착되거나 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^5 는 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;

각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;

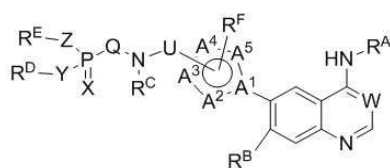
각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;

각각의 R^{15} 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;

각각의 R^{16} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 Aa의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.
(화학식 Aa)



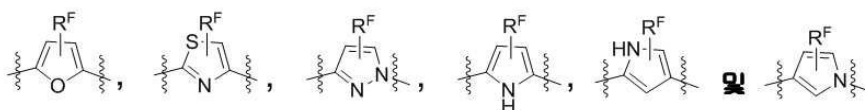
상기식에서 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 는 함께 5-원 헤테로아릴을 형성하고; 각각의 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 는 독립적으로 O, N, S, C 또는 CH이고; 단, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 중 적어도 하나는 O, N, 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되

는 헤테로원자일때, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 중 적어도 하나는 C 또는 CH이고;

U는 할로젠, 시아노, 옥소, $-OR^{15}$ 및 C_1-C_3 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬렌이고; 단 U는 헤테로아릴 상의 탄소 원자를 통해 5-원 헤테로아릴에 부착되고; R^f 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_6 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, $-NR^1SO_2R^2$, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)R^4$, $-C(O)NR^1R^3$, $-NR^1R^3$, $-NR^1C(O)NR^1R^3$, $-OR^5$, $-S(O)R^2$, $-SO_2R^2$, 또는 $-SR^2$ 이다.

청구항 3

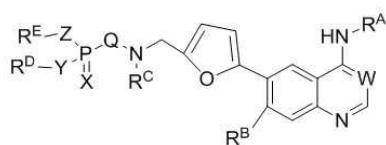
제2항에 있어서, 5-원 헤테로아릴은 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물.



청구항 4

제2항에 있어서, 화합물은 화학식 Aa-1인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

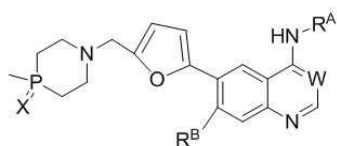
(화학식 Aa-1)



청구항 5

제4항에 있어서, 화합물은 화학식 Aa-2인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

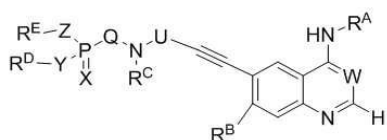
(화학식 Aa-2)



청구항 6

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 Ab인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

(화학식 Ab)



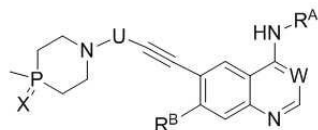
상기식에서 U는 할로젠, 시아노, 옥소, $-OR^{15}$ 및 C_1-C_3 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이

하의 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬렌이다.

청구항 7

제6항에 있어서, 화합물은 Ab-1인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

(화학식 Ab-1)



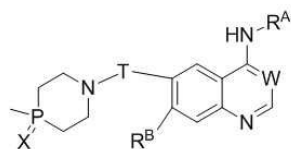
청구항 8

제7항에 있어서, U는 메틸렌인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

청구항 9

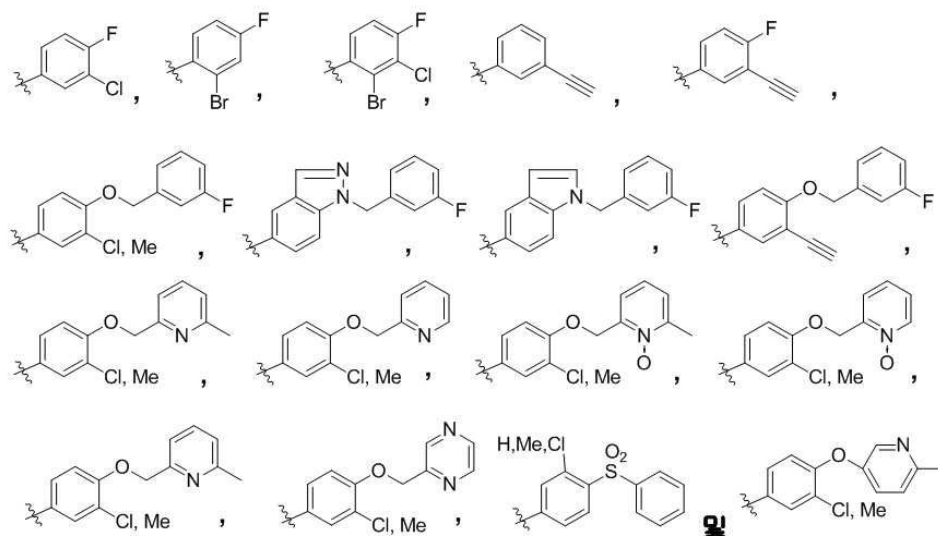
제1항에 있어서, 화합물은 화학식 Ac인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

(화학식 Ac)



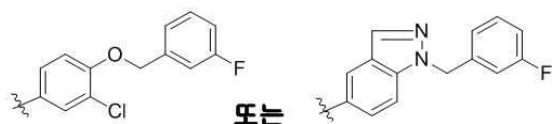
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^A는 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화합물.



청구항 11

제10항에 있어서, R^A는



인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^B는 수소, 할로젠, 및 -OR⁵로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R^B는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X는 0인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, W는 N인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물:

N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

6-(5-((2-(디메틸포스피노)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민;

6-(5-(((디메틸포스피노)메틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민;

N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로프-1-인일)퀴나졸린-4-아민;

N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로필)퀴나졸린-4-아민;

디메틸 2-((5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸아미노)에틸포스포네이트;

N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((2-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스피노-2-일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(3-클로로-4-((6-메틸피리딘-2-일)메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

6-(3-(2-(디메틸포스피노)에틸아미노)프로프-1-인일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민;

N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-((E)-3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로프-1-엔일)퀴나졸린-4-아민;

N-(4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 ;

N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-(5-((4-((디메틸포스포노일)-메틸)피페라진-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

2-((2-클로로-4-(6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-일아미노)페녹시)메틸)피리딘 1-옥사이드;

N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((4-에톡시-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

(R)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)-N-(1-페닐에틸)퀴나졸린-4-아민;

N-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(4-브로모-3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(3-클로로-4-(피라진-2-일메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-에티닐페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

2-((2-클로로-4-(6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-일아미노)페녹시)메틸)-6-메틸피리딘 1-옥사이드;

6-(5-((2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)퀴나졸린-4-아민;

2-(N-((5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)-N-(2-(디메틸포스포노)에틸)아미노)에탄;

2-(N-((5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)-N-(2-(디메틸포스포노)에틸)아미노)에탄올; 및

N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로프-1-인일)퀴나졸린-4-아민.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 수화물 또는 용매 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화합물의 치료적으로 유효한 양을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 과증식성 질병을 치료하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 포유동물은 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 과증식성 질병은 Her2 양성 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, Her2 양성 암은 유방암, 위암, 난소암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

과증식성 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물의 사용.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화합물을 포함하는 과증식성 질병의 치료에서 사용을 위한 키트.

청구항 24

제23항에 있어서, 과증식성 질병은 유방암, 위암, 난소암인 것을 특징으로 하는 키트.

청구항 25

제24항에 있어서, 과증식성 질병의 치료에서 사용을 위한 설명서를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 키트.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 전체가 참고로써 본원에 포함되는 2009년 7월 2일 출원된 미국의 가특허 출원 번호 61/222,551의 우선권의 이익을 주장한다.

[0003] 본 발명은 I형 수용체 단백질 키나아제 억제제로서 인 치환체를 함유하는 신규 퀴나졸린 유도체에 관한 것이다. 이 억제제는 포유동물에서 암 및 염증과 같은 비정상적 단백질 키나아제 활성과 관련된 질환을 치료하는데 유용하다. 본 발명은 이 억제제를 함유하는 약제학적 조성물, 이 억제제의 제조 방법 및 그것의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

배경기술

[0004] I형 수용체 티로신 키나아제 패밀리는 4가지의 밀접하게 관련된 수용체: ErbB1 (EGFR 또는 HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER) 및 ErbB4 (HER4)로 구성된다. 이 수용체들은 리간드 결합을 위한 세포밖 도메인을 함유하고, HER3을 제외하고 세포내에서 촉매적으로 활성인 티로신 키나아제 도메인을 함유하는 막전위 글리코단백질이다. 이 수용체들은 핵에 신호 형질도입 캐스케이드를 통한 사이토졸을 통해 세포밖 신호를 전달한다. 세포밖 신호는 고친화도 가용성 리간드가 이미 확인된 erbB2를 제외하고, 다imer 수용체에 리간드 결합에 의해 전달된다. 리간드 결합 후, I형 수용체 티로신 키나아제는 수용체의 서브패밀리의 다른 멤버와 함께 호모다imer화 또는 헤테로다imer화한다(Lemmon MA, Experimental Cell Research (2009), 315, 638-648). ErbB2는 헤테로다imer화에 의해 이 과정에 참여한다. 사실, ErbB2는 바람직한 헤테로다imer 상대인 것으로 나타났다(Mehelsohn Oncogene 2000). 다imer화는 세포내 도메인의 자기인산화에 의해 ErbB 수용체의 활성화를 야기한다. 이 자기인산화는 어댑터단백질을 채용하고, 세포를 통해 신호를 전달하는 인산화반응 캐스케이드를 야기한다. I형 수용체 티로신 키나아제 패밀리는 ErbB family)는 PI3K/Akt 경로뿐만 아니라 ras/raf/MEK/MAPK 경로를 통해 신호를 전달한다. 이 신호전달 경로는 세포 증식 및 아포토시스의 억제를 통한 세포 생존을 야기한다.

[0005] ErbB 패밀리는 수용체는 암에서 중요한 역할을 하는 것으로 증명되었다(Burgess AW, Growth Factors (2008), 26(5), 263-74). 두경부, 및 폐의 편평 상피암은 높은 수준의 EGFR을 발현시킨다. 또한, 본질적으로 활성 EGFR은 신경교종, 유방암 및 폐암에서 발견되었다(Salomon, et al., Critical Review Oncology/Hematology (1995),

19, 183-232; Klapper, et al., Advanced Cancer Research (2000), 77, 25-79, 및 Hynes and Stern, Biochimica et Biophysica Acta (1994), 1198, 165-184). ErbB2 과발현은 모든 유방암의 대략 30%에서 일어난다(Milanezi, et al., Expert Review Molecule Diagnosis. (2008), 8(4), 417-34). 또한 결장, 난소, 방광, 위, 식도, 폐, 자궁 및 전립선을 포함하는 다른 인간 암에서 발병의 원인임을 보여주었다. ErbB2 과발현은 또한 전이를 포함하는 인간 암에서 불량한 예후, 및 조기 재발과 관련되었다(Baselga J and Swain SM, Nature Review of Cancer (2009), 9(7), 463-75).

발명의 내용

해결하려는 과제

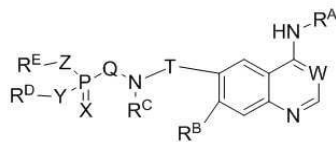
[0006] I형 티로신 키나아제 수용체 패밀리는 항-암 연구의 활성 영역이었다(O'Donovan and Crown *Anticancer Res.* (2007) 27(3A), 1285-94). EGFR 및 ErbB2 신호전달 경로의 몇몇 억제제가 암 치료에서 임상 효능을 증명하고 몇몇 분자들은 FDA에 의해 승인되었지만, 암의 유병력 및 복잡성 때문에, 더 양호한 약리학적 특성 및/또는 더 낮은 독성을 가지는 소분자 약제와 같은 더 양호한 암치료를 위한 필요가 남아있다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 암과 같은 과증식성 질병의 치료에서 유용한 인 치환된 화학식 I의 4-아닐리노 퀴나졸린, 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 프로드러그를 제공한다. 특이적으로, 본 발명은 EGFR 및 ErbB2 억제제로서 작용하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또한 화학식 I의 화합물을 함유하는 조제물 및 그것이 필요한 환자를 치료하기 위한 화합물의 사용방법이 제공된다. 또한, 화학식 I 또는 화학식 A의 억제 화합물의 제조 방법이 설명된다.

[0008] 한 양태에서, 화학식 A의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물이 제공된다:

[0009] (화학식 A)



[0010]

[0011] 상기식에서:

[0012] W는 N 또는 C(CN) 기이고;

[0013] R^A는 치환된 1고리, 2고리 또는 3고리 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 또는 아릴알킬기이고;

[0014] R^B는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, -NR¹SO₂R², -SO₂NR¹R³, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁵, -OC(O)R⁴, -NR¹C(O)OR⁵, -NR¹C(O)R⁴, -C(O)NR¹R³, -NR¹R³, -NR¹C(O)NR¹R³, -OR⁵, -S(O)R², -SO₂R² 또는 -SR²이며, 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, -NR¹¹SO₂R¹², -SO₂NR¹¹R¹³, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁴, -NR¹¹C(O)OR¹⁶, -NR¹¹C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹¹R¹³, -NR¹¹R¹³, -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹³, -OR¹⁵, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -SR¹², 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0015] T는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬로부터 추가 수소 원자를 제거함으로써 형성되는 2가의 라디칼이고; 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클

릴은 비치환이거나 옥소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, C_2-C_3 알키닐, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-NR^{11}SO_2R^{12}$, $-SO_2NR^{11}R^{13}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{14}$, $-NR^{11}C(O)OR^{15}$, $-NR^{11}C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^{11}R^{13}$, $-NR^{11}R^{13}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{13}$, $-OR^{15}$, $-S(O)R^{12}$, $-SO_2R^{12}$ 및 $-SR^{12}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0016] Q는 결합 또는 C_1-C_6 알킬이며, 상기 알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, $-NR^{11}R^{13}$ 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0017] X는 O 또는 S이고;

[0018] Y 및 Z는 독립적으로 O, S, NR^1 또는 결합이고;

[0019] R^C 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^1R^3$, 또는 $-SO_2R^2$ 이고, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0020] R^D 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, $-OR^{15}$, $-NR^{11}R^{13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; 및

[0021] R^E 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 옥소, 할로젠, 시아노, $-OR^{15}$, $-NR^{11}R^{13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0022] 또는 R^C 및 R^D 는 Y, Q 및 그것들이 부착된 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^{15}$, $-NR^{11}R^{13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 시클로알킬, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

[0023] 또는 R^D 및 R^E 는 Y, Z 및 그것들이 부착된 인 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^{15}$, $-NR^{11}R^{13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 시클로알킬, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

[0024] 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0025] 각각의 R^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노 및 $-OR^{15}$ 로 구성

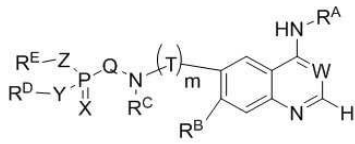
되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

- [0026] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0027] 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이며, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0028] 각각의 R^5 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노 및 아지도로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0029] 또는 R^1 및 R^2 는 동일한 원자에 부착되거나 또는 인접한 원자에 부착되고, R^1 및 R^2 는 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;
- [0030] 또는 R^1 및 R^3 이 동일한 원자에 부착될 때 또는 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^3 은 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;
- [0031] 또는 R^1 및 R^4 가 동일한 원자에 부착되거나 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^4 는 그것들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;
- [0032] 또는 R^1 및 R^5 가 동일 원자에 부착되거나 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^5 는 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;
- [0033] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;
- [0034] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;
- [0035] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;
- [0036] 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고;
- [0037] 각각의 R^{15} 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;
- [0038] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴

알킬이다.

[0039] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 그것의 염, 용매화합물 또는 생리적 기능성 유도체를 제공한다:

[0040] (화학식 I)



[0042] W는 N 또는 C?CN 기이고;

[0043] R^A는 치환된 1고리, 2고리 또는 3고리 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이고;

[0044] R^B는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, C₃-C₈시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, -NR¹SO₂R², -SO₂NR³R¹, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁵, -OC(O)R⁴, -NR¹C(O)OR⁵, -NR¹C(O)R⁴, -C(O)NR¹R³, -NR¹R³, -NR¹C(O)NR¹R³, -OR⁵, -S(O)R², -SO₂R², 또는 -SR²이고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, -NR¹SO₂R², -SO₂NR³R¹, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁵, -OC(O)R⁴, -NR¹C(O)OR⁶, -NR¹C(O)R⁴, -C(O)NR¹R³, -NR¹R³, -NR¹C(O)NR¹R³, -OR⁵, -S(O)R², -SO₂R², 또는 -SR², 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0045] R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬이며, 알킬 또는 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도, -OR⁵로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고;

[0046] R²는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬이고, 또는 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, -OR⁵로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0047] R³은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬이며, 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도, -OR⁵로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고;

[0048] R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬이며, 알킬 또는 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도, -OR⁵로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고;

[0049] R⁵는 수소, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬이며, 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고;

[0050] R⁶는 C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬이고;

[0051] R¹ 및 R²는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 각각의 이것은 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴, 및 헤테로시

클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^3 은 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것의 각각은 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0052] R^1 및 R^4 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로시클릴 환을 형성할 수 있고, 이것의 각각은 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; 또는 R^1 및 R^5 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10 원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것의 각각은 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0053] T는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬을 나타내고; 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 부분은 옥소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, C_2-C_3 알키닐, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-NR^1SO_2R^2$, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^4$, $-NR^1C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)R^4$, $-C(O)NR^1R^3$, $-NR^1R^3$, $-NR^1C(O)NR^1R^3$, $-OR^5$, $-S(O)R^2$, $-SO_2R^2$, 또는 $-SR^2$ 로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의한 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 와 동일하고; T는 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있고, 헤테로원자는 추가로 치환 또는 산화될 수 있고; m은 0 또는 1의 정수이고;

[0054] R^C 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^1R^3$, $-SO_2R^2$ 이고, 알킬 또는 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도, $-OR^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의한 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 와 동일하고;

[0055] Q는 결합, C_1-C_6 알킬을 나타내며, 알킬은 옥소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, $-NR^1R^3$, $-OR^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; R^1 , R^3 및 R^5 는 상기 정의한 R^1 , R^3 및 R^5 와 동일하고;

[0056] X는 O 또는 S를 나타내고;

[0057] Y 및 Z는 O, S, NR^1 의 기, 및 2가의 결합으로부터 독립적으로 선택되고; R^1 은 상기 정의한 R^1 과 동일하고;

[0058] R^D 및 R^E 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 트리플루오로메틸로부터 선택되고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, $-OR^5$, $-NR^1R^3$, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 상기 정의한 바와 같고;

[0059] R^C 및 R^D 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것은 할로젠, 옥소, $-OR^5$, $-NR^1R^3$, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 시클로알킬; 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 상기 정의된 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 와 동일하고;

[0060] 또는 R^D 및 R^E 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10 원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것은 할로젠,

옥소, $-OR^5$, $-NR^1R^3$, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 시클로알킬; 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 상기 정의된 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 와 동일하다.

[0061] 일부 구체예에서, 화학식 I의 화합물, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물 또는 그것의 어떤 변형, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 수화물 또는 용매화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0062] 다른 양태에서, 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물 또는 그것의 어떤 변형, 또는 그것의 염 또는 용매화합물의 치료적으로 유효한 양을 포유동물(예를 들어, 인간)에게 투여하는 단계를 포함하는, 과증식성 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 방법은 포유동물(예를 들어, 인간)에서 Her2 양성 암의 치료를 위한 것이다. 일부 구체예에서, Her2 양성 암은 유방암, 위암, 난소암이다.

[0063] 또한 인간에서 Her2 양성 암(예를 들어, 유방암, 위암, 난소암)과 같은 과증식성 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서, 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 어떤 변형의 사용이 제공된다.

[0064] 또한 인간에서 Her2 양성 암(예를 들어, 유방암, 위암, 난소암)과 같은 과증식성 질병의 치료에서 사용을 위한 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 변형, 및 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0065] 본 발명의 추가 이점 및 신규 특징은 다음의 상세한 설명 부분에서 설명될 것이고, 부분적으로 하기 명세서의 시험시 당업자에게 명백할 것이며, 또는 본 발명의 실행에 의해 알게될 수 있다. 본 발명의 이점은 특히 첨부하는 특허청구범위에 의해 제시되는 수단, 조합, 조성물, 및 방법에 의해 깨닫고 획득될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 Balb/c 누드 마우스에서 NCI-N87 이종이식에 대한 실시예 4의 항암 효과를 나타낸다.

도 2는 실시예 4의 투여 동안 NCI-N87 이종이식 Balb/c 누드 마우스의 체중 변화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] 인 함유 화합물은 산업적 사용 및 농약에서 널리 사용되었다. 그러나, 인 함유 화합물은 그것들 중 다수가 독소로 알려져 있고 인 함유 화합물은 종종 합성하기가 어렵기 때문에 약제에서는 거의 사용되지 않았다. 본 발명자들은 시험관내와 생체내에서 항암 활성이 증명되고, 호의적인 약리학적 특성을 갖는 인 함유 화합물을 설명한다.

[0068] 정의

[0069] 달리 명확하게 정의된 것을 제외하고, 다음의 용어의 정의가 본 명세서 전반적으로 사용된다.

[0070] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자의 포화된 선형 또는 분지쇄 탄화수소를 말하며, 알킬 라디칼은 하기에 설명되는 하나 이상의 치환체로 독립적으로 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 헥실, 이소헥실 등을 포함한다. 더 바람직한 알킬 라디칼은 C_{1-8} 알킬이다. 더 바람직한 알킬 라디칼은 C_{1-4} 알킬이다.

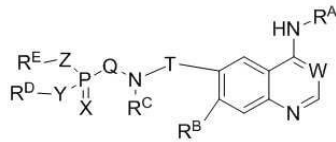
[0071] "알킬렌"은 알킬과 동일한 잔기이지만 2가를 가지는 것을 말한다. 알킬렌의 예는 에틸렌($-CH_2CH_2-$) 및 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$)을 포함한다.

[0072] 용어 "알케닐"은 에테닐, 프로페닐 등과 같은 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 2 내지 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 말하며, 알케닐 라디칼은 독립적으로 본원에서 설명하는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있고, "시스" 및 "트랜스" 방향성, 또 다르게는 "E" 및 "Z" 방향성을 가지는 라디칼을 포함한다. 바람직한 알케닐 라디칼은 2-6개의 탄소 원자를 가지는 것이다.

- [0073] 용어 "알킬닐"은 적어도 하나의 3중 결합을 함유하는 2 내지 12개의 탄소 원자의 선형 또는 분지된 탄화수소 라디칼을 말한다. 예는 에틸닐, 프로피닐 등을 포함하며, 알킬닐 라디칼은 독립적으로 본원에서 설명되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 바람직한 알킬닐 라디칼은 2-6개의 탄소 원자를 가질 수 있다.
- [0074] 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 원자를 가지는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리형 탄화수소 라디칼을 말하며, 시클로알킬은 독립적으로 본원에서 설명되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "시클로알킬"은 스피로고리, 2고리 및 3고리 시클로알킬 구조를 추가로 포함하며, 2고리 및 3고리 구조는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴알킬 환 또는 아릴 또는 헤테로아릴 환에 융합된 포화된 또는 부분적으로 불포화된 시클로알킬을 포함할 수 있다. 스피로 모이어티는 또한 본 정의의 범주 내에서 포함된다. 시클로알킬 기의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 노르보란 등을 포함한다.
- [0075] 용어 "시클로알킬알킬"은 하나 이상의 시클로알킬 모이어티(또한 상기 정의한 것과 같음)로 치환된 알킬 모이어티(상기 정의한 것과 같음)를 의미한다. 바람직한 시클로알킬알킬 라디칼은 시클로알킬 시클로알킬-C₁₋₃-알킬이다. 예는 시클로프로필메틸, (1-시클로헥세닐)에틸 등을 포함한다.
- [0076] 용어 "헤테로알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 선형 또는 분지된 탄화수소 라디칼을 말하며, 적어도 하나의 탄소 원자는 N, O, 또는 S로부터 선택되는 헤테로원자로 치환되고, 라디칼은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있다(즉, 헤테로원자는 라디칼의 중간 또는 말단에서 나타날 수 있다). 헤테로원자는 S(O), S(O)₂와 같이 산화될 수 있다. 헤테로알킬 라디칼은 독립적으로 본원에서 설명되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "헤테로알킬"은 알콕시 및 헤테로알콕시 라디칼을 포함한다.
- [0077] 용어 "헤테로시클릴"은 적어도 하나의 환 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 헤테로원자이고, 남은 환 원자는 C인, 3 내지 8개의 환 원자의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 고리 라디칼을 말하며, 하나 이상의 환 원자는 독립적으로 하기에서 설명되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 라디칼은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한 헤테로고리 라디칼이 방향족 또는 헤테로방향족 환과 융합된 라디칼을 포함한다. 스피로 모이어티가 또한 본 정의의 범주 내에 포함된다. 헤테로고리알킬 환의 예는, 제한되는 것은 아니지만, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피란일, 모르폴린, 티오모르폴린, 호모피페라진, 프탈이미드 및 그것의 유도체를 포함한다.
- [0078] 용어 "헤테로시클릴알킬"은 하나 이상의 시클로알킬 모이어티(상기 정의됨)로 치환된 알킬 모이어티(상기 정의됨)를 의미한다. 바람직한 헤테로시클릴알킬 라디칼은 헤테로시클릴-C₁₋₃-알킬이다. 예는 (2-테트라히드로푸릴)메틸, (1-피롤리디닐)프로필 등을 포함한다.
- [0079] "아릴"은 단일 환(예를 들어, 페닐), 다중환(예를 들어, 비페닐), 또는 적어도 하나가 방향성인 다중 축합환(예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 나프틸)을 가지는 방향족 탄소고리 기를 의미하며, 선택적으로 예를 들어, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시, 트리플루오로메틸, 아릴, 헤테로아릴, 및 히드록시로 1-, 2-, 또는 3치환된다.
- [0080] "헤테로아릴"은 N, O, 또는 S로부터 선택되는 하나 이상의 환 헤테로원자를 함유하며, 남은 환 원자는 C인 5 내지 10개의 환 원자의 1고리 방향족 라디칼 또는 다고리 방향족 라디칼을 의미한다. 방향족 라디칼은 독립적으로 본원에서 설명되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 예는, 제한되는 것은 아니지만, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 피리미디닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 인돌릴, 티오펜-2-일, 퀴놀릴, 벤조피라닐, 티아졸릴, 및 그것의 유도체를 포함한다.
- [0081] 용어 "아릴알킬"은 하나 이상의 아릴 모이어티(상기 정의됨)로 치환된 알킬 모이어티(상기 정의됨)를 의미한다. 바람직한 아릴알킬 라디칼은 아릴-C₁₋₃-알킬이다. 예는 벤질, 페닐에틸 등을 포함한다.
- [0082] 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 모이어티(상기 정의됨)로 치환된 알킬 모이어티(상기 정의됨)를 의미한다. 바람직한 헤테로아릴알킬 라디칼은 5- 또는 6-원 헤테로아릴-C₁₋₃-알킬이다. 예는 푸르푸릴, 옥사졸메틸, 피리딜에틸 등을 포함한다.
- [0083] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다. 마찬가지로, 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오도 치환체를 말한다.

[0084] 한 양태에서, 화학식 A의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물이 제공된다:

[0085] (화학식 A)



[0086]

[0087] 상기식에서 W는 N 또는 C≡N 기이고;

[0088] R^A는 치환된 1고리, 2고리 또는 3고리 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 또는 아릴알킬 기이고;

[0089] R^B는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, C₂-C₈ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, -NR¹SO₂R², -SO₂NR¹R³, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁵, -OC(O)R⁴, -NR¹C(O)OR⁵, -NR¹C(O)R⁴, -C(O)NR¹R³, -NR¹R³, -NR¹C(O)NR¹R³, -OR⁵, -S(O)R², -SO₂R² 또는 -SR²이며, 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, -NR¹¹SO₂R¹², -SO₂NR¹¹R¹³, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁴, -NR¹¹C(O)OR¹⁵, -NR¹¹C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹¹R¹³, -NR¹¹R¹³, -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹³, -OR¹⁵, -S(O)R¹², -SO₂R¹², -SR¹², 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0090] T는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬로부터 추가 수소 원자를 제거함으로써 형성되는 2가의 라디칼이고; 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 비치환이거나 옥소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, C₂-C₃ 알케닐, C₂-C₃ 알키닐, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, -NR¹¹SO₂R¹², -SO₂NR¹¹R¹³, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁴, -NR¹¹C(O)OR¹⁵, -NR¹¹C(O)R¹⁴, -C(O)NR¹¹R¹³, -NR¹¹R¹³, -NR¹¹C(O)NR¹¹R¹³, -OR¹⁵, -S(O)R¹², -SO₂R¹² 및 -SR¹²로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0091] Q는 결합 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 상기 알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, -NR¹¹R¹³ 및 -OR¹⁵로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0092] X는 O 또는 S이고;

[0093] Y 및 Z는 독립적으로 O, S, NR¹ 또는 결합이고;

[0094] R^C는 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆-시클로알킬, -SO₂NR³R¹, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁵, -C(O)NR¹R³, 또는 -SO₂R²이고, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 -OR¹⁵로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0095] R^D는 C₁-C₈ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, -OR¹⁵, -NR¹¹R¹³, -SO₂R¹², -SR¹², 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개

이하의 기로 선택적으로 치환되고; 및

- [0096] R^E 는 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 옥소, 할로젠, 시아노, $-OR^{15}$, $-NR^{11}R^{13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0097] 또는 R^C 및 R^D 는 Y, Q 및 그것들이 부착된 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^{15}$, $-NR^{11}R^{13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 시클로알킬, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;
- [0098] 또는 R^D 및 R^E 는 Y, Z 및 그것들이 부착된 인 원자와 함께 할로젠, 옥소, $-OR^{15}$, $-NR^{11}R^{13}$, $-SO_2R^{12}$, $-SR^{12}$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 시클로알킬, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;
- [0099] 각각의 R^1 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0100] 각각의 R^2 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0101] 각각의 R^3 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0102] 각각의 R^4 는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이며, 각각의 상기 알킬 및 시클로알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도 및 $-OR^{15}$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0103] 각각의 R^5 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이며, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬은 비치환이거나 또는 옥소, 할로젠, 시아노 및 아지도로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;
- [0104] 또는 R^1 및 R^2 는 동일한 원자에 부착되거나 또는 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^2 는 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;
- [0105] 또는 R^1 및 R^3 이 동일한 원자에 부착될 때 또는 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^3 은 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도,

헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

[0106] 또는 R^1 및 R^4 가 동일한 원자에 부착되거나 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^4 는 그것들이 부착되는 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

[0107] 또는 R^1 및 R^5 가 동일 원자에 부착되거나 인접한 원자에 부착될 때, R^1 및 R^5 는 그것들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성하고;

[0108] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이고;

[0109] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;

[0110] 각각의 R^{13} 은 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 알키닐, C_3 - C_8 시클로알킬, C_3 - C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;

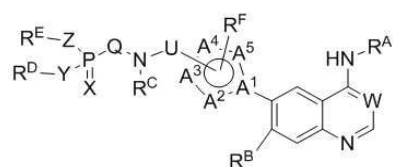
[0111] 각각의 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬 또는 C_3 - C_6 시클로알킬이고;

[0112] 각각의 R^{15} 는 수소, C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, C_2 - C_8 알키닐, C_3 - C_8 시클로알킬, C_3 - C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;

[0113] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, C_3 - C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬이다.

[0114] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 Aa의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물이다:

[0115] (화학식 Aa)

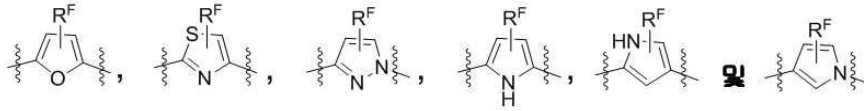


[0116]

[0117] 상기식에서 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 는 함께 5-원 헤테로아릴을 형성하고; 각각의 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 는 독립적으로 O, N, S, C 또는 CH이고; 단, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 중 적어도 하나는 O, N, 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 헤테로원자이고, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 중 적어도 하나는 C 또는 CH이고;

[0118] U는 할로젠, 시아노, 옥소, $-OR^{15}$ 및 C_1 - C_3 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬렌이고; 단 U는 헤테로아릴 상의 탄소 원자를 통해 5-원 헤테로아릴에 부착되고; R^F 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 시클로알킬, C_4 - C_6 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, $-NR^1SO_2R^2$, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)R^4$, $-C(O)NR^1R^3$, $-NR^1R^3$, $-NR^1C(O)NR^1R^3$, $-OR^5$, $-S(O)R^2$, $-SO_2R^2$, 또는 $-SR^2$ 이고; W, Q, X, Y, Z, R^A , R^B , R^C , R^D 및 R^E 는 화학식 A에서 정의된 바와 같다. 일부 구체예에서, 5-원 헤테

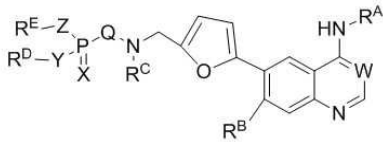
로아릴은:



[0119] 로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0120] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 Aa-1의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물이다:

[0121] (화합물 Aa-1);

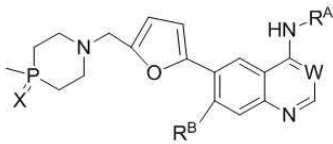


[0122]

[0123] 상기식에서 W, Q, X, Y, Z, R^A, R^B, R^C, R^D 및 R^E는 화학식 A에서 정의된 바와 같다.

[0124] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 Aa-2의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물이다:

[0125] (화합물 Aa-2);

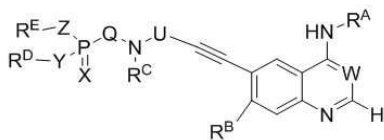


[0126]

[0127] 상기식에서 W, X, R^A 및 R^B는 화학식 A에 대해 정의된 바와 같다.

[0128] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 Ab의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물이다:

[0129] (화합물 Ab)

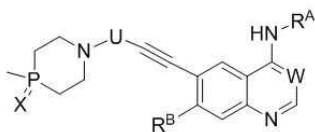


[0130]

[0131] 상기식에서 U는 할로젠, 시아노, 옥소, -OR¹⁵ 및 C₁-C₃알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬렌이고; W, Q, X, Y, Z, R^A, R^B, R^C, R^D 및 R^E는 화학식 A에 대해 정의된 바와 같다.

[0132] 상기식에서 W, Q, X, Y, Z, R^A, R^B, R^C, R^D 및 R^E는 화학식 A에 대해 정의된 바와 같고;

[0133] (화학식 Ab-1)

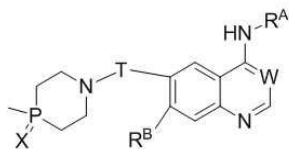


[0134]

[0135] U, W, X, R^A 및 R^B는 화학식 Ab에 대해 정의된 것; 또는 그것의 염 또는 용매화합물이다. 일부 변형에서, U는 메틸렌이다.

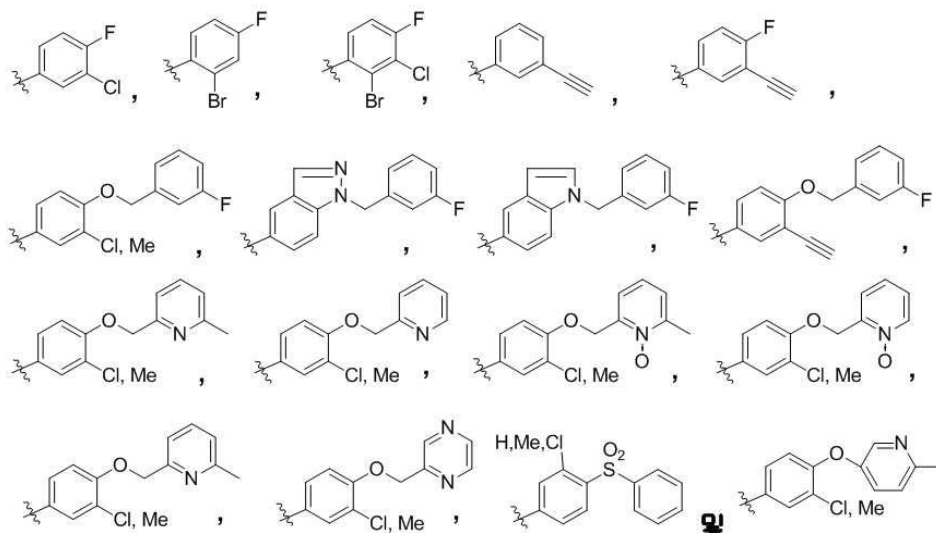
[0136] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 Ac의 화합물; 또는 그것의 염 또는 용매화합물이며;

[0137] (화합물 Ac)

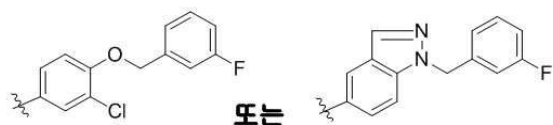


[0139] 상기식에서, T, W, X, R^A 및 R^B 는 화학식 A에 대해 정의한 바와 같다.

[0140] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물 또는 그것의 염 또는 용매화합물이며, R^A는

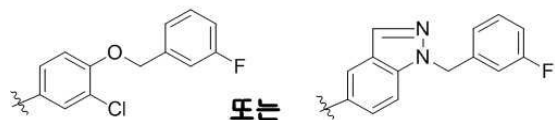


[0142] 로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^A 는



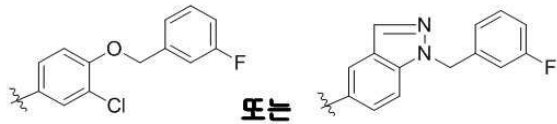
[0143] 이며; 또는 그것의 염 또는 용매화합물이다.

[0144] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 본원에서 설명되는 임의의 변형, 또는 그것의 염 또는 용매화합물이며, R^B는 수소, 할로젠, 및 -OR⁵로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 변형에서, R^B는 수소이다. R^A는



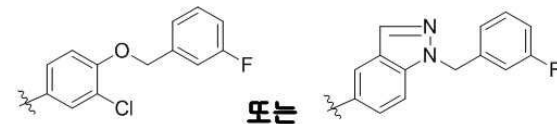
[0145] 선택된다. 이고, R^B는 수소, 할로겐, 및 -OR⁵로 구성되는 군으로부터

[0146] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 본원에서 설명되는 임의의 변형이며, X는 0이다. 일부 구체예에서, X는 S이다. 일부 변형에서, R^A는



[0147] 이고; R^B 는 수소, 할로젠, 및 $-OR^5$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; X는 O이다.

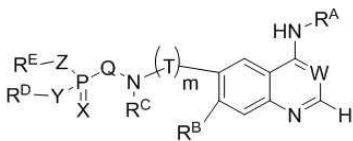
[0148] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 본원에서 설명되는 임의의 변형이며, W는 N이다. 일부 구체예에서, W는 C-CN이다. 일부 변형에서, R^A 는



[0149] 이고; R^B 는 수소, 할로젠, 및 $-OR^5$ 로 구성되는 군으로부터 선택되고; X는 O이고, W는 N이다.

[0150] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 그것의 염, 용매화합물, 또는 생리적 기능성 유도체를 제공한다:

[0151] (화학식 I)



[0152]

[0153] W는 N 또는 C?CN 기이고;

[0154] R^A 는 치환된 1고리, 2고리 또는 3고리 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티이고;

[0155] R^B 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, $-NR^1SO_2R^2$, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^4$, $-NR^1C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)R^4$, $-C(O)NR^1R^3$, $-NR^1R^3$, $-NR^1C(O)NR^1R^3$, $-OR^5$, $-S(O)R^2$, $-SO_2R^2$, 또는 $-SR^2$ 이고, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-NR^1SO_2R^2$, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^4$, $-NR^1C(O)OR^6$, $-NR^1C(O)R^4$, $-C(O)NR^1R^3$, $-NR^1R^3$, $-NR^1C(O)NR^1R^3$, $-OR^5$, $-S(O)R^2$, $-SO_2R^2$, 또는 $-SR^2$, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0156] R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬이며, 알킬 또는 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도, $-OR^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고;

[0157] R^2 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬이고, 또는 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, $-OR^5$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0158] R^3 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬이며, 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬은 옥소,

할로젠, 시아노, 아지도, $-OR^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고;

[0159] R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬이며, 알킬 또는 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도, $-OR^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고;

[0160] R^5 는 수소, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬이며, 상기 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고;

[0161] R^6 는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬이고;

[0162] R^1 및 R^2 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 각각의 이것은 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고, 또는 R^1 및 R^3 은 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것의 각각은 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고;

[0163] R^1 및 R^4 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것의 각각은 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; 또는 R^1 및 R^5 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것의 각각은 할로젠, 옥소, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개의 기로 선택적으로 치환되고;

[0164] T는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_8 시클로알킬, C_3-C_8 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬을 나타내고; 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 부분은 옥소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, C_2-C_3 알키닐, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, $-NR^1SO_2R^2$, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^4$, $-NR^1C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)R^4$, $-C(O)NR^1R^3$, $-NR^1R^3$, $-NR^1C(O)NR^1R^3$, $-OR^5$, $-S(O)R^2$, $-SO_2R^2$, 또는 $-SR^2$ 로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의한 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 와 동일하고; T는 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유할 수 있고, 헤테로원자는 추가로 치환 또는 산화될 수 있고; m은 0 또는 1의 정수이고;

[0165] R^C 는 H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^1R^3$, $-SO_2R^2$ 이고, 알킬 또는 시클로알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, 아지도, $-OR^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 치환될 수 있고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의한 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 와 동일하고;

[0166] Q는 결합, C_1-C_6 알킬을 나타내며, 알킬은 옥소, 할로젠, C_1-C_3 알킬, 시아노, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, $-NR^1R^3$, $-OR^5$ 로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; R^1 , R^3 및 R^5 는 상기 정의한 R^1 , R^3 및 R^5 와 동일하고;

[0167] X는 O 또는 S를 나타내고;

[0168] Y 및 Z는 O, S, NR^1 의 기, 및 2가의 결합으로부터 독립적으로 선택되고; R^1 은 상기 정의한 R^1 과 동일하고;

[0169] R^D 및 R^E 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 트리플루오로메틸로부터 선택되고, 각각의 상기 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로

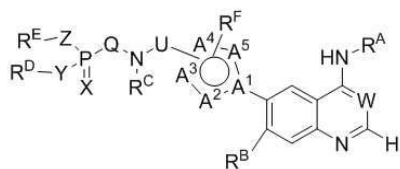
테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로시클릴알킬은 옥소, 할로젠, 시아노, $-OR^5$, $-NR^1R^3$, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 상기 정의한 바와 같고;

[0170] R^C 및 R^D 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것은 할로젠, 옥소, $-OR^5$, $-NR^1R^3$, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 시클로알킬; 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 상기 정의된 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 와 동일하고;

[0171] 또는 R^D 및 R^E 는 그것들이 부착된 원자와 함께 4 내지 10 원 헤테로고리 환을 형성할 수 있고, 이것은 할로젠, 옥소, $-OR^5$, $-NR^1R^3$, $-SO_2R^2$, $-SR^2$, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 시클로알킬; 트리플루오로메틸, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 아지도, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴알킬로부터 독립적으로 선택되는 5개 이하의 기로 선택적으로 치환되고, R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 는 상기 정의된 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^5 와 동일하다.

[0172] 한 바람직한 구체예에서, 화학식 Ia에서 표시되는 바와 같이 화학식 I의 T는 헤테로아릴알킬이고, m은 1이다.

[0173] (화학식 Ia)



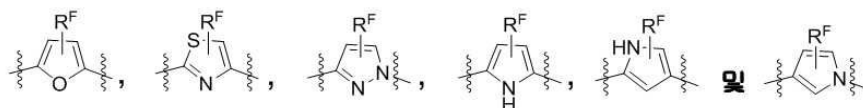
[0174]

[0175] 상기식에서 R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , W, X, Q, Y, Z는 상기 정의되는 바와 같은 R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , X, Q, Y, Z와 동일하다.

[0176] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 중 적어도 하나는 O, N, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자이고; A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 중 적어도 하나는 탄소 원자이다.

[0177] U는 C_1-C_3 알킬이고, 할로젠, 시아노, 옥소, $-OR^5$, C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되는 3개 이하의 기로 선택적으로 치환되고; U는 헤테로아릴 상의 탄소 원자를 통해 5-원 헤테로아릴에 연결된다.

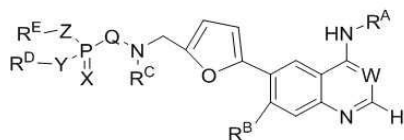
[0178] R^F 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_4-C_6 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, $-NR^1SO_2R^2$, $-SO_2NR^3R^1$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)OR^5$, $-NR^1C(O)R^4$, $-C(O)NR^1R^3$, $-NR^1R^3$, $-NR^1C(O)NR^1R^3$, $-OR^5$, $-S(O)R^2$, $-SO_2R^2$, 또는 $-SR^2$ 로부터 선택되고; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의한 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 와 동일하다. 일부 구체예에서, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 및 A^5 를 함유하는 5-원 헤테로아릴은



[0179] 로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0180] 일부 구체예에서, 화합물은 화학식 Ia-1의 화합물이다:

[0181] (화학식 Ia-1)

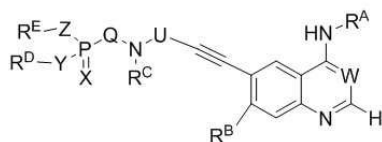


[0182]

[0183] 상기식에서 R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , Q, W, X, Y, Z는 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

[0184] 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 Ib에서 표시된 바와 같이 화학식 I의 T는 알킬닐 기이고, m은 1이다.

[0185] (화학식 Ib)



[0186]

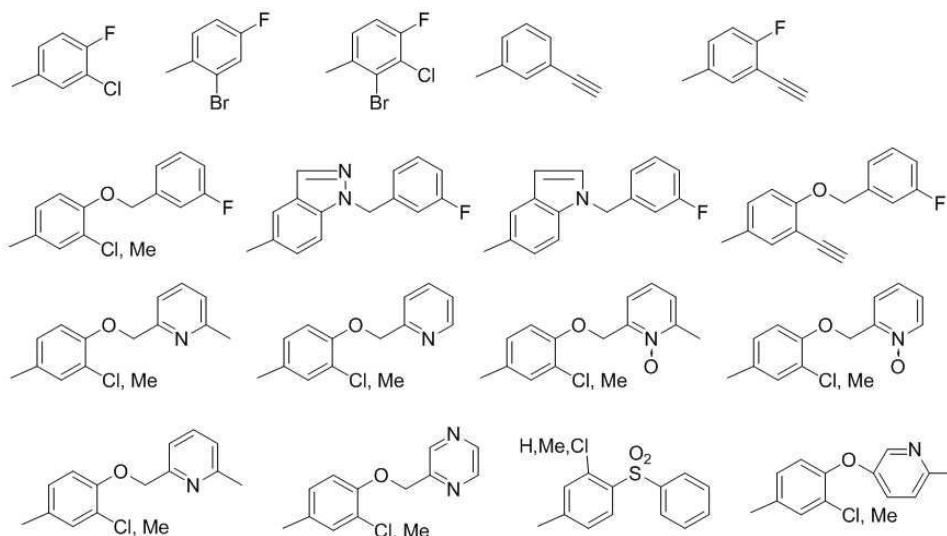
[0187] 상기식에서 R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , X, Q, Y, Z, U는 상기 정의한 바와 같은 R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , X, Q, Y, Z, U와 동일하다.

[0188] 또 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 I 또는 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 R^B 는 수소 또는 $-OR^5$ 이며; R^5 는 상기 정의한 R^5 와 동일하다.

[0189] 또 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 I 또는 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 X는 O이다.

[0190] 바람직한 구체예에서, 화학식 Ia의 A^3 은 탄소이고, U는 메틸렌 ($-CH_2-$) 기이고, A^3 를 통해 5-원 헤테로고리에 연결된다.

[0191] 화학식 I 또는 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 R^A 의 바람직한 예는, 제한되는 것은 아니지만:



[0192]

[0193] 을 포함한다.

[0194] 일부 구체예에서, 화합물은:

[0195] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;

[0196] 6-(5-((2-(디메틸포스피노)에틸아미노일)메틸)푸란-2-일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-

4-아민;

- [0197] 6-(5-(((디메틸포스포노일)메틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민;
- [0198] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)프로프-1-인일)퀴나졸린-4-아민;
- [0199] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)프로필)퀴나졸린-4-아민;
- [0200] 디메틸 2-((5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸아미노)에틸포스포네이트;
- [0201] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((2-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스포노-2-일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0202] N-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0203] N-(3-클로로-4-((6-메틸피리딘-2-일)메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0204] 6-(3-(2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)프로프-1-인일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민;
- [0205] N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-((E)-3-(4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)프로프-1-엔일)퀴나졸린-4-아민;
- [0206] N-(4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포난-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 ;
- [0207] N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-(5-((4-((디메틸포스포노일)-메틸)피페라진-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0208] N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0209] 2-((2-클로로-4-(6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-일아미노)페녹시)메틸)피리딘 1-옥사이드;
- [0210] N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0211] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((4-에톡시-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0212] (R)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)-N-(1-페닐에틸)퀴나졸린-4-아민;
- [0213] N-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0214] N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0215] N-(4-브로모-3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0216] N-(3-클로로-4-(피라진-2-일메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0217] N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-에티닐페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민;
- [0218] 2-((2-클로로-4-(6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-일아미노)페녹시)메틸)-6-메틸피리딘 1-옥사이드;
- [0219] 6-(5-((2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)퀴나졸린-4-

아민;

- [0220] 2-(N-((5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)-N-(2-(디메틸포스피노)에틸)아미노)에탄;
- [0221] 2-(N-((5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)-N-(2-(디메틸포스피노)에틸)아미노)에탄올; 및
- [0222] N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로프-1-인일)퀴나졸린-4-아민;
- [0223] 로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 그것의 염 또는 용매화합물이다.
- [0224] 일부 구체예에서, 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 그것의 임의의 변형, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 수화물 또는 용매화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물이 제공된다. 또한 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 변형의 제조 방법이 제공된다.
- [0225] 다른 양태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)에 치료적으로 유효한 양의 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 임의의 변형, 또는 그것의 염 또는 용매화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물(예를 들어, 인간)에서 과증식성 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 본 방법은 포유동물(예를 들어, 인간)에서 Her2 양성 암의 치료를 위한 것이다. 일부 구체예에서, Her2 양성 암은 유방암, 위암, 난소암이다.
- [0226] 또한 인간에서 Her2 양성 암(예를 들어, 유방암, 위암, 난소암)과 같은 과증식성 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서, 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 임의의 변형의 사용이 제공된다.
- [0227] 또한 인간에서 Her2 양성 암(예를 들어, 유방암, 위암, 난소암)과 같은 과증식성 질병의 치료에서 사용을 위한 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 임의의 변형, 및 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.
- [0228] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 프로드러그, 및 약제학적으로 활성인 대사물질에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물의 제조방법이 또한 설명된다.
- [0229] 추가 양태에서, 본 발명은 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 임의의 변형을 포함하는, ErbB 패밀리 수용체 티로신 키나아제의 활성을 억제하는 화합물을 제공한다.
- [0230] 추가 양태에서, 본 발명은 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 임의의 변형, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 생체내에서 변형가능한 프로드러그의 유효한 양을 포유동물에서 투여하는 단계를 포함하는, I형 수용체 티로신 키나아제에 의해 매개되는 질병 또는 의학적 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명에 따라서 치료될 수 있는 I형 수용체 티로신 키나아제 매개된 질환은 과증식성 질환의 종류 중에서도 두경부암, 폐암, 유방암, 결장암, 난소암, 방광암, 위암, 신장암, 피부암, 췌장암, 백혈병, 림프종, 식도암, 자궁암 또는 전립선암과 같은 과증식성 질환을 포함한다.
- [0231] 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 그것의 임의의 변형은 다른 알려진 치료제와 조합하여 유리하게 사용될 수 있다.
- [0232] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 프로드러그, 약제학적으로 활성인 대사물질, 또는 약제학적으로 허용가능한 염의 화합물로부터 선택되는 약제의 유효한 양을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0233] 본 발명은 또한 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 화합물, 또는 본원에서 설명되는 임의의 변형의 모든 염, 용매화합물, 및 생리적 기능성 유도체, 예컨대 약제학적으로 허용가능한 염 및 프로드러그를 포함한다. 본 발명은 또한 임의의 거울상체 또는 부분입체이성질체 형태, 및 설명되는 화합물의 임의의 호변체 또는 다른 형태를 포함하는 임의의 또는 모든 입체화학적 형태를 포함한다. 입체이성질체가 화학적 구조 또는 명칭이 명확하게 표시되지 않는다면, 구조 또는 명칭은 설명하는 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 게다가, 특정 입체이성질체 형태가 설명된다면, 다른 입체화학 형태는 또한 본 발명에 의해 포함되는 것으로 이해된다. 화합물의 모든 형태는 또한 화합물의 결정질 또는 비-결정질 형태와 같이 본 발명에 의해 포함된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 예컨대, 그것의 특이적 입체화학 형태를 포함하는

실질적으로 순수한 화합물의 조성물이 또한 의도된다. 임의의 비율로 본 발명의 화합물의 혼합물을 포함하는 조성물은 본 발명에 의해 포함되며, 화합물의 라세미, 비-라세미, 거울상체 및 스칼레믹(scalemic) 혼합물이 포함된다.

[0234] 본 발명은 또한 화학식 I, 화학식 A, Aa, Aa-1, Aa-2, Ab, Ab-1 또는 Ac의 방사선 동위원소-표지된 화합물, 또는 본원에서 설명되는 임의의 변형을 포함한다. 방사선 동위원소 표지된 화합물은 본 발명의 화합물과 동일하지만, 하나 이상의 원자의 부분에 대해 동일한 원소의 동위원소로써 치환된다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 대표적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 를 포함한다. 특정의 동위원소 표지된 화합물(예컨대 ^3H 및 ^{14}C)는 화합물 또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 특정의 중동위원소(heavier isotope)(예를 들어, ^2H)는 가능한 더 큰 대사적 안정성으로부터 초래되는 특정의 치료적 이점을 얻을 수 있다.

[0235] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가지며, 이러한 화합물은 개개의 (R)- 또는 (S)- 입체이성질체 또는 그것의 혼합물로서 만들어질 수 있다. 달리 표시되지 않는다면, 본 명세서 및 특허청구범위의 특정 화합물의 설명 또는 명명은 개개의 거울상체 및 혼합물, 그것의 라세미체 또는 다른것들을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 라세미체 및 분해된 거울상체, 및 부분입체이성질체를 포함한다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리를 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다("March's Advanced Organic Chemistry", 6th edition M. B. Smith and J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007의 Chapter 4의 토의를 참조).

[0236] 화학식 I의 화합물에 더하여, 본 발명은 또한 이러한 화합물의 용매화합물, 약제학적으로 허용가능한 프로드러그, 약제학적으로 활성인 대사물질, 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0237] 용어 "용매화합물"은 하나 이상의 용매 분자를 가지는 분자의 덩어리를 말한다.

[0238] "약제학적으로 허용가능한 프로드러그"는 생리적 조건하에서 또는 특정 화합물 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로 가용매분해에 의해 변환될 수 있는 화합물이다.

[0239] "약제학적으로 활성인 대사물질"은 특정 화합물 또는 그것의 염의 신체 내에서 대사작용을 통해 생성된 약리학적으로 활성인 생성물이다. 화합물의 대사물질은 당업자에 알려진 통상적인 기술을 사용하여 확인될 수 있고, 그것의 활성은 본원에서 설명되는 것과 같은 시험을 사용하여 결정된다.

[0240] 화합물의 프로드러그 및 활성 대사물질은 당업계에 알려진 통상적인 기술을 사용하여 확인될 수 있다. 다양한 프로드러그의 형태는 당업계에 알려져 있다. 이러한 프로드러그 유도체의 예는, 예를 들어 a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) Chapter 27, "*Recent Advances in Oral Prodrug Discovery*", A. Cho in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, edited by A. Wood (Academic Press, 2006), 41:395. c) *Prodrugs: Challenges and Rewards, Part 1 and 2*, edited by V. J. Stella, et al. (Springer, 2007)를 참조.

[0241] "약제학적으로 허용가능한 염"은 자유산 및 염기의 생물학적 효능을 보유하고, 생물학적이거나 또는 달리 원치않는 것이 아닌 염이다. 본 발명의 화합물은 충분히 산성, 충분히 염기성이거나 또는 둘 다의 작용성인 기를 소유할 수 있고, 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여, 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는, 본 발명의 화합물을 무기 또는 유기산 또는 무기 염기, 예컨대 술페이트, 파이로술페이트, 비술페이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 모노히드로전포스페이트, 디히드로전포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴에이트, 아크릴에이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥사인-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, γ -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 토실레이트, 베실레이트, 아세테이트 및 만델레이트를 포함하는 염과 반응에 의해 제조되는 염을 포함한다.

[0242] 본 발명의 화합물이 염기라면, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 염의 적당한 방법, 예를 들어 자유 염기를 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파하이드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산 등으로 처리에 의해 제조될 수 있다.

[0243] 본 발명의 화합물이 산성이라면, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 염의 적당한 방법, 예를 들어 자유산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로 처리에 의해 제조될 수 있다. 적당한 염의 예시적 예는, 제한되는 것은 아니지만, 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌으로부터 유래된 유기염, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민, 및 고리 아민, 예컨대 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기염을 포함한다.

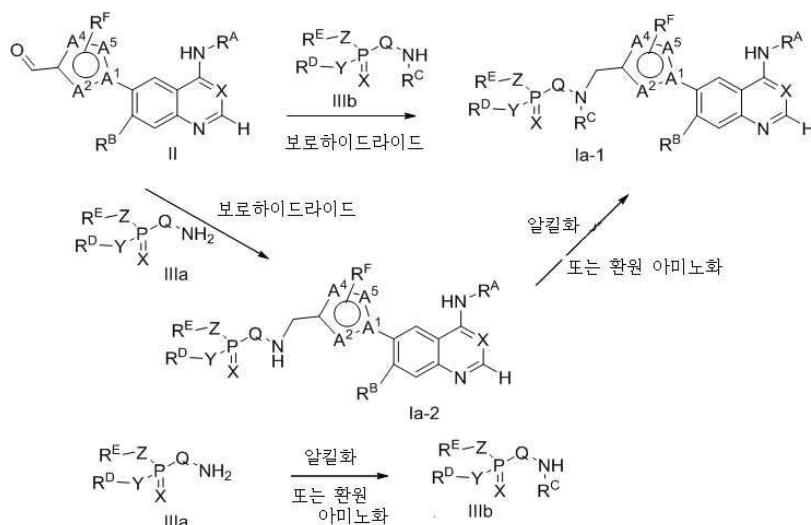
[0244] 본 발명의 화합물은 하기 설명하는 반응 경로 및 합성 반응식을 사용하고, 용이하게 이용가능한 출발 물질을 사용하는 당업계에서 이용가능한 기술을 채용하여 제조될 수 있다.

[0245] 제조

[0246] 화학식 I의 화합물, 그것의 약제학적으로 허용가능한 염은 화학적으로 관련된 화합물의 제조에 적용할 수 있는 것으로 알려진 염의 과정에 의해 제조될 수 있다. 적당한 과정은, 예를 들어, W02001/004111, 및 Mastalerz, Harold, et al, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 4947에서 예시되는 것을 포함한다. 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 사용될 때, 이러한 과정은 본 발명의 추가 특징으로서 제조되고, 기 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , R^B , R^C , R^D , R^E , X, Q, Y, Z, U는 상기와 동일하게 정의된다. 필요한 출발 물질은 합성 유기 화학의 표준 과정에 의해 얻을 수 있다. 이러한 출발 물질의 제조는 다음의 대표적인 과정과 함께 그리고 수반하는 실시예 내에서 설명된다. 대안으로, 필요한 출발 물질은 유기 화학의 당업자에게서 예시되는 유사한 과정에 의해 획득될 수 있다.

[0247] 다음의 합성 반응식은 단지 대표적인 예가 되는 것을 의미하며, 어떤 방법으로 본 발명을 제한하는 것을 의미하지는 않는다.

[0248] (반응식 1)



[0249]

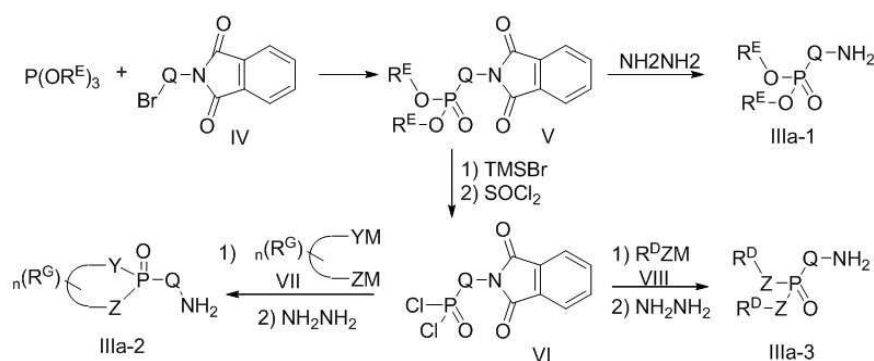
[0250] 반응식 1은 화학식 Ia의 화합물의 대표적인 제조를 나타낸다. 화학식 II의 화합물과 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb 중 하나의 화합물 사이의 환원 아미노화로 화학식 Ia-2 또는 화학식 Ia-1의 화합물을 얻는다. 추가 전망에서, 화학식 Ia-2의 화합물은 알킬화제, 예컨대 R^C I 또는 R^C IBr로 알킬화되어 화학식 Ia-1의 화합물을 수득할 수 있다. 대안으로, 화학식 Ia-2의 화합물은 알데히드로 환원 아미노화되어 화학식 Ia-1의 화합물을 얻을 수 있다. 환원 아미노화를 위해 사용된 보로하이드라이드는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하

이드라이드일 수 있고, 용매는 디클로로메탄, 또는 테트라히드로푸란(THF), 또는 알코올 용매(예를 들어, 에탄올)일 수 있다. 반응은 전형적으로 주변 온도에서 수행된다.

[0251] 화학식 II의 화합물은 공개된 PCT 출원 번호 W02001/004111에서 설명되는 과정에 의해 제조될 수 있다.

[0252] 화학식 IIIb의 화합물은 R^C-할로겐화물(변환을 위한 바람직한 할로겐화물은 Br 또는 I이다)과 알킬화를 통해 화학식 IIIa의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대안으로, 적절한 알데히드로 환원 아미노화는 또한 화학식 IIIa의 화합물을 화학식 IIIb의 화합물로 변환시킨다. 반응식 2의 환원 아미노화를 위해 사용되는 보로하이드라이드는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드일 수 있고, 용매는 디클로로메탄, 또는 테트라히드로푸란(THF), 또는 알코올 용매(예를 들어, 에탄올)일 수 있다. 반응은 전형적으로 주변 온도에서 수행될 수 있다.

[0253] (반응식 2)



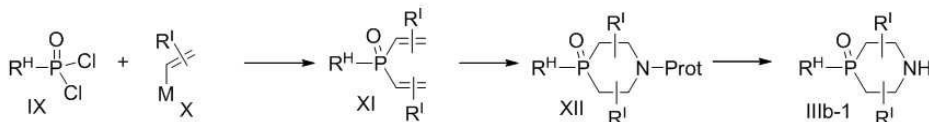
[0254]

[0255] 화학식 IIIa와 관련된 화합물의 대표적인 제조는 반응식 2에서 나타낸다. 트리알킬 포스파이트는 적절한 용매 또는 순수한 상태에서 80 내지 150°C의 온도에서 화학식 IV의 브롬화물과 반응된다. 화학식 V의 결과 화합물의 탈보호로 화학식 IIIa-1의 화합물을 얻는다.

[0256] 대안으로, 화학식 V의 화합물은 트리메틸 실릴 브로마이드(TMSBr)로 탈보호될 수 있고, 결과 중간체는 티오닐 클로라이드로 환류될 때 화학식 VI의 포스포릴 클로라이드로 변환된다. 화학식 VI의 포스포릴 클로라이드는 화학식 VII 또는 화학식 VIII의 화합물과 반응하고, 결과 중간체는 탈보호되어 화학식 IIIa-2 또는 화학식 IIIa-3의 화합물을 제공한다.

[0257] 반응식 2의 R^D, R^E, Q, Y, Z 기는 상기와 동일하게 정의된다. R^G는 상기 정의한 것과 동일한 R^F이며, n은 0-3으로부터 선택되는 정수이다. "M"은 제한되는 것은 아니지만, 마그네슘(MgCl 또는 MgBr 또는 MgI), 나트륨, 칼륨, 리튬, 아연(ZnCl 또는 ZnBr 또는 ZnI), Cu, 및 세슘에 의해 표시되는 금속이다. 화학식 VII 또는 화학식 IIIB-2의 화합물에서 "Y" 및 "Z"를 연결하는 링커는 알킬 또는 헤테로알킬 디라디칼이고, 0-3개의 헤테로원자(예를 들어, NR¹, O, S)를 함유하며, 추가로 치환 또는 산화될 수 있다. 화학식 IIIa-1, 또는 화학식 IIIa-2, 또는 화학식 IIIa-3의 화합물은 화학식 IIIa의 화합물의 서브클래스이다.

[0258] (반응식 3)



[0259]

[0260] 화학식 IIIb-1의 고리형 2차 아민의 대표적인 제조는 반응식 3에 나타낸다. 화학식 IIIb-1은 화학식 IIIb의 서브클래스이다. 화학식 IX의 포스포릴 디클로라이드를 2당량의 화학식 X의 알케닐금속(예를 들어, 알케닐 Grignard 시약 또는 알케닐리튬 시약)과 반응으로 화학식 XI의 디알케닐포스포러스 화합물을 제공한다. aa으로 적절하게 보호된 아민(예를 들어, 벤질아민)의 아자-마이클(Aza-Michael) 첨가로 화학식 XII의 화합물을 제공한다. 탈보호(예를 들어 약 50 psi에서 수소로 수소화분해)로 화학식 IIIb-1의 화합물을 제공한다.

- [0261] R^H 및 R^I 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_6 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬, $-OR^5$ 의 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^5 는 상기와 동일하게 정의된다. M은 금속이고, 상기 정의한 "M"과 동일하다.
- [0262] 본 발명의 치료적 양태
- [0263] 본 발명의 화합물의 치료적으로 유용한 양은 ErbB 패밀리 키나아제의 조정 또는 조절에 의해 매개되는 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. "유효한 양"은 이러한 치료가 필요한 포유동물에게 투여될 때, 하나 이상의 ErbB 패밀리 키나아제의 활성화에 의해 매개되는 질병에 대한 치료를 달성하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 따라서, 예를 들어, 화학식 I로부터 선택되는 화합물 또는 그것의 염, 활성 대사물질 또는 프로드러그의 치료적으로 유용한 양은 하나 이상의 ErbB 패밀리 키나아제의 활성을 조정, 조절, 또는 억제하여 그 활성화에 의해 매개되는 질병 질환이 감소 또는 완화시키기에 충분한 양이다.
- [0264] 이러한 양에 대응할 주어진 약제의 양은 특정 화합물, 질병 조건 및 그것의 중증도, 치료가 필요한 포유동물의 실체(예를 들어, 체중)와 같은 인자에 의존하여 다양할 것이지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다. "치료하는"은 하나 이상의 ErbB 패밀리 티로신 키나아제 및/또는 세린, 트레오닌 키나아제의 활성화에 의해 적어도 부분적으로 영향을 받는 포유동물, 예컨대 인간에서 질병 질환의 최소의 완화를 의미하는 것으로 의도되며, 제한되는 것은 아니지만, 질병질환이 포유동물에서 일어나는 것을 방지하는 것, 특히 포유동물이 질병질환을 가지는 성향이 있는 것으로 발견되었지만, 아직 그것을 가지는 것으로 진단되지는 않았을 때; 질병 질환을 조정 및/또는 억제하는 것; 및/또는 질병 질환을 완화시키는 것을 포함한다.
- [0265] 인간을 포함하는 포유동물의 치료적 처리를 위해(예방적 처리를 포함), 화학식 I의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 생체내에서 분해가능한 프로드러그를 사용하기 위해서, 이것은 약제학적 조성물로서 표준 약제학적 실행에 따라서 조제된다. 본 발명의 이 양태에 따라서, 앞서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 생체내에서 분해가능한 프로드러그를 약제학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0266] 본 발명의 조성물은 경구 사용(예를 들어, 정제, 로젠지, 캡슐, 현탁액, 에멀전, 분산가능한 분말, 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르), 국소 사용(예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입(예를 들어, 미세하게 나뉘어진 분말 또는 액체 에어로졸), 흡입제에 의한 투여(예를 들어, 미세하게 나뉘어진 분말) 또는 비경구 투여(예를 들어 정맥, 피하 또는 근육내 투여를 위한 멸균 수용액 또는 유성 용액 또는 직장 투여를 위한 좌약)에 적당한 형태일 수 있다. 예를 들어, 경구 사용을 위해 의도되는 조성물은 하나 이상의 착색제, 감미제, 향미제 및/또는 보존제를 함유할 수 있다.
- [0267] 정제 조제물을 위한 적당한 약제학적으로 허용가능한 부형제는, 예를 들어 락토오스, 탄산나트륨, 인산칼슘 또는 탄산칼슘과 같은 불활성 희석제, 과립 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석; 보존제, 예컨대 에틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트, 및 항산화제, 예컨대 아스코르브산을 포함한다. 정제 조제물은 위장관 내에서 활성 성분의 분해 및 이후의 흡수를 변경시키기 위해, 또는 당업계에 잘 알려진 통상적인 코팅제 및 과정을 사용하는 경우 그것의 안정성 및/또는 외관을 개선시키기 위해 비코팅 또는 코팅될 수 있다.
- [0268] 경구 사용을 위한 조성물은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 땅콩오일 또는 올리브 오일과 같은 오일과 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있다.
- [0269] 수성 현탁액은 일반적으로 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 아르기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트래거캔스 검 및 아카시아 검과 같은 하나 이상의 현탁제; 분산 또는 습윤제, 예컨대 레시틴 또는 알킬렌옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유도된 부분적 에스테르 및 헥시톨의 축합 생성물, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유도되는 부분적 에스테르 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트의 축합 생성물과 함께 미세하게 분쇄된 형태에서 활성 성분을 함유한다. 수성의 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제(예컨대 에틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트, 항산화제(예컨대 아스코르브산), 착색제, 향미제, 및/또는 감미제(예컨대 수크로오스, 다당류 또는 아스파르테

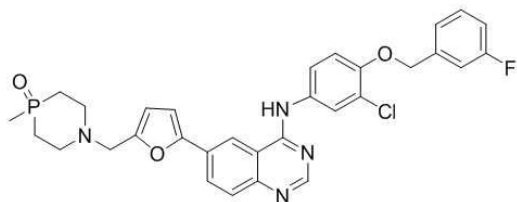
임)를 함유할 수 있다.

- [0270] 유성의 현탁액은 식물성 오일(예컨대, 땅콩 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일) 또는 미네랄 오일(예컨대 액체 파라핀)을 현탁시킴으로써 조제될 수 있다. 유성의 현탁액은 또한 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 증점제를 함유할 수 있다. 상기 설명한 것과 같은 감미제, 및 향미제가 첨가되어 맛좋은 경구 제제를 제공할 수 있다. 이 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0271] 물의 첨가에 의해 수성 현탁액의 제조에 적당한 분산가능한 분말 및 과립은 일반적으로 분산 또는 습윤제, 현탁제, 및 하나 이상의 보존제와 함께 활성 성분을 함유한다. 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기 언급한 것에 의해 예시된다. 감미제, 향미제 및 착색제와 같은 추가적인 부형제가 또한 존재할 수 있다.
- [0272] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성층은 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 땅콩오일, 또는 액체 파라핀 또는 임의의 이것들의 혼합물일 수 있다. 적당한 에멀전화제는, 예를 들어, 아카시아검, 트래거캔스 검과 같은 자연적으로 발생하는 검, 자연적으로 발생하는 포스파티드, 예컨대 대두, 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도되는 에스테르 또는 부분적 에스테르(예를 들어 소르비탄 모노올레이트) 및 상기 부분적 에스테르와 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0273] 시럽 및 엘릭시르는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 아스파르테임 또는 수크로오스와 같은 감미제로 조제될 수 있고, 또한 진통제, 보존제, 향미제 및/또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0274] 약제학적 조성물은 또한 멸균 주사 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있으며, 상기 언급된 하나 이상의 적절한 분산 또는 습윤제 및 현탁제 중 하나 이상을 사용하여 알려진 과정에 따라서 조제될 수 있다. 멸균 주사 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다.
- [0275] 좌약 조제물은 활성 성분을 적당한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 이것은 보통의 온도에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고, 따라서 직장내에서 녹아서 약물을 방출시킬 것이다. 적당한 부형제는, 예를 들어, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0276] 크림, 연고, 겔 및 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액과 같은 국소 조제물은 당업계에 잘 알려진 통상적인 과정을 사용하여 일반적으로 활성 성분을 통상적인, 국소적으로 허용가능한 비히클 또는 희석제와 함께 조제함으로써 얻을 수 있다.
- [0277] 흡입제에 의한 투여를 위한 조성물은 예를 들어 30 μm 또는 그 미만의 평균 직경의 입자를 함유하는 미세하게 나뉘어진 분말의 형태일 수 있고, 분말 그 자체는 활성성분을 단독으로 또는 하나 이상의 생리적으로 허용가능한 담체, 예컨대 락토오스로 희석된 활성성분을 포함한다. 흡입제를 위한 분말은 통상적으로, 예를 들어 터보-흡입 장치와 함께 사용을 위한 1 내지 50 mg의 활성 성분을 함유하는 캡슐 내에 보유되며, 예컨대 알려진 약제 소듐 크로모글리케이트의 흡입을 위해 사용된다.
- [0278] 흡입에 의한 투여를 위한 조성물은 미세하게 나뉘어진 고체 또는 액체 방울을 함유하는 에어로졸로서 활성 성분을 제공하도록 배열된 통상적인 가압 에어로졸의 형태일 수 있다. 휘발성 플루오르화된 탄화수소 또는 탄화수소와 같은 통상적인 에어로졸 추진제가 사용될 수 있고, 에어로졸 장치는 정량의 활성성분을 제공하도록 편리하게 배열된다.
- [0279] 1회 투약 형태를 만들기 위해 하나 이상의 부형제와 합쳐지는 본 발명의 화합물의 양은 처리되는 호스트 및 특정 경로의 투여에 의존하여 필연적으로 다양할 것이다. 예를 들어, 인간에 경구 투여를 위해 의도되는 조제물은, 예를 들어, 적절한 및 편리한 양의 부형제와 함께 0.5 mg 내지 5 g의 활성성분을 함유할 수 있고, 이것은 총 조성물의 약 5 내지 약 98%로 다양할 것이다. 투약 단위 형태는 일반적으로 약 1 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다. 투여 경로 및 투약 섭생의 추가적인 정보를 위해, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, by Loyd V. Allen, Howard C. Ansel, Nicholas G. Popovich, Lippincott Williams & Wilkins, 2004 참조.
- [0280] 화학식 I의 화합물의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 용량의 크기는 의약의 잘 알려진 원칙에 따라서 질환의 특징 및 중증도, 동물 또는 환자의 연령 및 성별 및 투여 경로에 따라서 다양할 것이다.
- [0281] 본 발명의 화합물은 다양한 종류의 암, 예를 들어, 결장암, 난소암, 방광암, 위선암, 폐암, 자궁암, 및 전립선암과 같은 과증식성 질병을 치료하기 위해 포유동물에서 1회로 또는 조합하여 투여된다. 본 화합물은 임의의 허

용가능한 경로, 예를 들어 정맥내, 경구, 근육내를 통해, 좌약 등을 통해 투여될 수 있고, 또는 예를 들어, 주사를 위한 액체로서 제조될 수 있다. 당업자는 치료되어야 하는 특정 과증식성 질병의 치료를 위한 적절한 경로 및 투약량을 선택할 수 있다.

[0282] 하기 예는 본 발명의 구체예를 예시하기 위한 의도이고, 어떤 방법으로 본 명세서 또는 특허청구범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0283] 실시예 1



[0284]

[0285] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0286] 단계 A: 1-벤질-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드 (화합물 1.1)

[0287] -78℃에서 THF (100 mL) 중의 메틸포스폰 디클로라이드(6.65 g, 50 mmol)의 격렬하게 교반한 용액에 비닐마그네슘 클로라이드(THF 중의 1.6 M, 66 mL, 105 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 0℃로 가온하였고, 그것에 벤질아민 (6.43 g, 60 mmol) 및 메탄올(100 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 36시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (100 mL), 에틸 아세테이트(200 mL) 및 물(100 mL)을 함유하는 분별 깔대기에 부었다. 유기층을 분리하였고, 수층을 메틸렌 클로라이드(100 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기층과 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하여 백색 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(5.69 g, 51%). LCMS ESI(+) m/z: 224 (M+1).

[0288] 단계 B: 4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드 염산염(화합물 1.2)

[0289] 탄소 상의 팔라듐(10%, 1.0 g)과 함께 메탄올 (50 mL) 중의 1-벤질-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드 (5 g)의 용액 및 3 M HCl (10 mL)을 24시간 동안 60 psi에서 Parr 진탕기에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 모든 용매를 감압하에 제거하여 백색 결정질 고체를 제공하였고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0290] 단계 C: 6-요오도-4-퀴나졸린 (화합물 1.3)

[0291] 2-아미노-5-요오도벤조산 (14.2 g, 50 mmol) 및 포름아미드 (100 mL)의 용액을 10시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(100 mL)을 첨가하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 물로 세척하였다. 진공에서 추가로 건조시킨 후, 회색 고체로서 6-요오도-4-퀴나졸린 (11 g, 81%)을 제공하였다.

[0292] 단계 D: 4-클로로-6-요오도퀴나졸린 (화합물 1.4).

[0293] 티오닐 클로라이드(10 mL) 중의 6-요오도-퀴나졸린-4-올(5.0 g, 18 mmol)의 용액에 DMF (0.5 mL)를 서서히 적가하였고, 혼합물을 환류로 즉시 가열하였다. 가열을 4.5시간 동안 계속한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 이어서 건조를 위해 감압하에 증발시켰다. 잔여물을 그 다음에 DCM (20 mL) 중에서 용해하였고, 그것에 톨루엔(50 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 이어서 건조를 위해 감압하에 증발시켰다. 이 과정을 한 번 이상 반복하여 티오닐 클로라이드의 생성물을 제거하여 탠(tan)색 고체로서 5.2 g (99%)의 원하는 생성물을 수득하였다.

[0294] 단계 E: 3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐아민 (화합물 1.5).

[0295] 수소화나트륨(오일 중에서 60% 분산, 1.4 g, 33.5 mmol)을 질소 하에서 무수 THF (50 mL) 중에서 현탁하였고, 결과 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 상기 현탁액에 (3-플루오로-페닐)-메탄올 (2.90 mL, 27 mmol)을 적가한 다음, 건조 DMF (20 mL) 중에서 2-클로로-1-플루오로-4-니트로-벤젠 (4.2 g, 24 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 이어서 다른 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다른 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 약 40 mL으로 진공하에서 농축하였고, 200 mL의 얼음:물에 부었다. 결과 고체를 여과에 의해 분리

하고, 물로 세척하였고(50mL), 공기건조시켜 황색 고체, 2-클로로-1-(3-플루오로-벤질옥시)-4-니트로-벤젠 (5.8 g)을 수득하였다. 고체를 MeOH (50 ml) 중에서 현탁하였고, 젖은 5% Pt/C (Degussa type, Aldrich, 1.5 g)로 처리하였다. 플라스크를 풍선으로부터 수소 기체로 플러쉬하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 수소 풍선 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였고, 용매를 감압하에 제거하여 5.2g의 원하는 생성물을 수득하였다.

[0296] 단계 F: [3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐]-(6-요오도-퀴나졸린-4-일)-아민 염산염(화합물 1.6).

[0297] 3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐아민 (3.1 g, 12 mmol) 및 4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (3.28 g, 11.3 mmol)을 이소프로판올(50 ml) 중에서 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였고 차가운 이소프로판올(10 ml) 및 에테르(20mL)로 세척하였고, 공기 건조시켜 3.8 g의 깨끗한 원하는 물질을 얻었다.

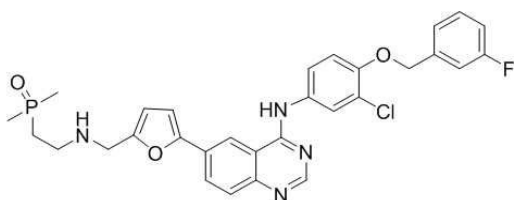
[0298] 단계 G: 5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드(화합물 1.7)

[0299] 10mL의 K_2CO_3 (2.0M), 10mL의 EtOH 및 40mL의 DME 중에서 [3-클로로-4-(3-플루오로-벤질옥시)-페닐]-(6-요오도-퀴나졸린-4-일)-아민 염산염(5.05g, 10mmol), 2-푸릴보론산(1.85g, 12mmol) 및 팔라듐 촉매(730mg, 1.0mmol)의 혼합물을 4시간 동안 질소 분위기 하에서 75℃에서 가열하였다. LS-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 감압 하에서 혼합물을 농축하였고 물로 잔여물을 세척한 다음(2x50mL) 차가운 에테르(100mL)로 세척하여 회색 고체를 얻었고(4.5g), 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0300] 단계 H: N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 1)

[0301] DCE(5mL) 중에서 단계 G(473mg, 1mmol)로부터 화합물 1.2(169mg, 1mmol) 및 화합물 1.7의 현탁액에 DIPEA(1.5mmol) 및 HOAc(1.5mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 혼합물을 교반한 후, 2.0mmol의 $NaBH(OAc)_3$ 를 첨가한 다음 밤새 혼합물을 교반하였다. 1.0mL의 5M NaOH를 첨가하였고, 혼합물을 DCM(2x20mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하였고 $MgSO_4$ 로 건조시켰다. 여과 및 농축 후 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% 메탄올)를 통한 정제로 연한 갈색 분말을 얻었다. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.67(d, 1H), 8.49(s, 1H), 8.18(dd, 1H), 7.91(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.42(td, 1H), 7.32(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 7.07(td, 1H), 6.98(d, 1H), 6.51(d, 1H), 6.51(d, 1H), 5.23(s, 2H), 3.82(s, 2H), 3.36(s, 1H), 3.05(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.04(m, 4H), 1.58(d, 3 H). LCMS ESI(+) m/z: 591 (M+1).

[0302] 실시예 2



[0303]

[0304] 6-(5-((2-(디메틸포스포노)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민

[0305] 단계 A: N-벤질-2-(디메틸포스포노)에탄아민 (화합물 2.1)

[0306] -78℃에서 THF (100 mL) 중의 디메틸포스포클로라이드 (6.65 g, 50 mmol)의 격렬하게 교반한 용액에 30분에 걸쳐 비닐마그네슘 클로라이드를 적가하였다(THF 중의 1.6 M, 33mL, 52.5 mmol). 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 0℃로 가온하였고, 그것에 벤질아민(6.43 g, 30 mmol) 및 메탄올(100 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 36시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 제거하였고, 잔여물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (100 mL)을 함유하는 분별 깔대기에 부었다. 유기층을 분리하였고, 수층을 메틸렌 클로라이드(100 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 디클로로메탄 중에서 20% 메탄올로 용리하여 백색

결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(5.69 g, 51%). LCMS ESI(+) m/z: 224 (M+1).

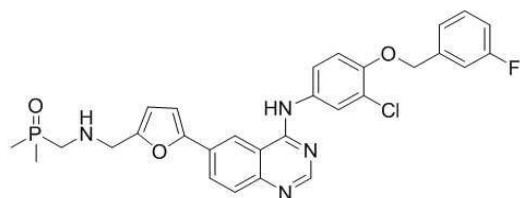
[0307] 단계 B: 2-(디메틸포스포노일)에탄아민 (화합물 2.2)

[0308] 탄소 상 팔라듐(10%, 50 mg)과 함께 메탄올 (50 mL) 중의 화합물 2.2 (200 mg)의 용액을 24시간 동안 60 psi에서 Parr 진탕기에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 모든 용매를 감압하에 제거하여 백색 결정질 고체를 제공하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS ESI(+) m/z: 122 (M+1).

[0309] 단계 C: 6-(5-((2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민 (화합물 2)

[0310] 5-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 및 2-(디메틸포스포노일)에탄아민 (화합물 2.2)을 디클로로메탄(20 mL) 중에서 현탁하였다. 순차적으로, 아세트산 (3방울) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2당량)을 실온에 첨가하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액과 함께 퀀칭하였고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하여 황색 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 580 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

[0311] 실시예 3

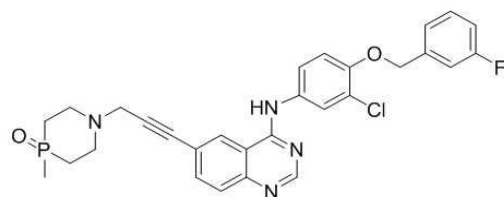


[0312]

[0313] 6-(5-(((디메틸포스포노일)메틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민

[0314] 5-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (화합물 1.7) 및 (디메틸포스포노일)메탄아민 (제조: Maier, Ludwig Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 53(1-4), 43-67; 1990)을 디클로로메탄(20 mL) 중에서 현탁하였다. 순차적으로, 아세트산(3 방울) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2 당량)을 실온에서 첨가하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액으로 퀀칭하였고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하고, 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하여 황색의 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 566 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.57 (m, 6H).

[0315] 실시예 4



[0316]

[0317] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)프로프-1-인일)퀴나졸린-4-아민

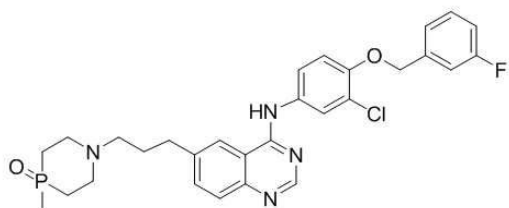
[0318] 단계 A: 4-메틸-1-(프로프-2-인일)-1,4-아자포스피란, 4-옥사이드 (화합물 4.1)

[0319] Cs_2CO_3 (1.3g, 4.0mmol), 아세톤 (5.0mL) 및 화합물 1.2 (0.338mg, 2.0mmol)의 혼합물에 프로파르길 클로라이드 (150mg, 2.0mmol)를 첨가하였다. 50℃에서 밤새 혼합물을 교반하였다. 여과 및 농축으로 얻은 갈색 고체를 얻었다. 추가 정제는 다음 단계를 위해 필요로 되지 않는다.

[0320] 단계 B: N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로프-1-인일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 4)

[0321] 10mL의 DMF 중에서 아민, 화합물 4.1 (205mg, 1.2mmol), 요오드화물, 화합물 1.6 (505mg, 1.0mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (35mg, 5%mol), Et_3N (1.0mL) 및 CuI (64mg, 20%mol)의 혼합물을 밤새 N_2 분위기 하에서 가열하였다. 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% MeOH)를 통한 농축 및 정제로 갈색 분말로서 원하는 생성물을 얻었다. LCMS ESI(+) m/z: 550 (M+1). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.96(d, J=2.4Hz, 1H), 7.83(dd, J1=3.6Hz, J2=8.1Hz, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.60(dd, J1=2.7Hz, J2=9.3Hz, 1H), 7.39(td, J1=0.7Hz, J2=7.5Hz, 1H), 7.29(d, J=7.5Hz, 1H), 7.24(d, J=9.9Hz, 1H), 7.13(d, J=9.0Hz, 1H), 7.05(td, J1=1.8Hz, J2=8.1Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.35(s, 1H), 3.20(m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.00(m, 4H), 1.62(d, J=13.2Hz, 3 H).

[0322] 실시예 5

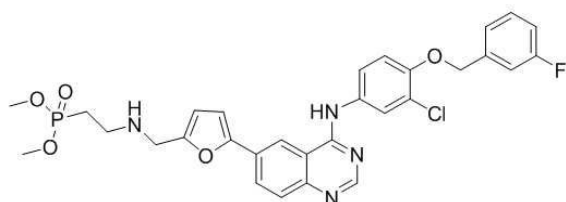


[0323]

[0324] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로필)퀴나졸린-4-아민

[0325] MeOH(20mL) 중에서 삼중 결합 화합물 (화합물 4, 100mg, 0.18mmol) 및 10%Pd-C(10mg)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 두었다. 여과 및 농축 다음에 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 5% MeOH)를 통한 농축 및 정제로 갈색 분말로서 원하는 생성물을 얻었다. LCMS ESI(+) m/z: 554 (M+1). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.46(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.88(d, J=2.7Hz, 1H), 7.75(dd, J1=1.2Hz, J2=8.7Hz, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(dd, J1=2.7Hz, J2=9.0Hz, 1H), 7.39(td, J1=0.7Hz, J2=7.5Hz, 1H), 7.29(d, J=7.5Hz, 1H), 7.24(d, J=9.8Hz, 1H), 7.14(d, J=9.0Hz, 1H), 7.04(m, 1H), 5.22(s, 2H), 3.45(s, 2H), 3.35(s, 1H), 3.10-2.50(m, 8H), 1.99-1.95 (m, 6H), 1.56(d, J=13.2Hz, 3 H).

[0326] 실시예 6



[0327]

[0328] 디메틸 2-((5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)에틸아미노)에틸포스포네이트

[0329] 단계 A: 디메틸 2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸포스포네이트 (화합물 6.1)

[0330] 2-(2-브로모에틸)이소인돌린-1,3-디온 (7.62g, 30mmol) 및 트리메틸 포스파이트(100g)의 혼합물을 10시간 동안 N_2 분위기 하에서 환류하였다. 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(100% EtOAc)를 통한 농축 및 정제로 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(5.2g).

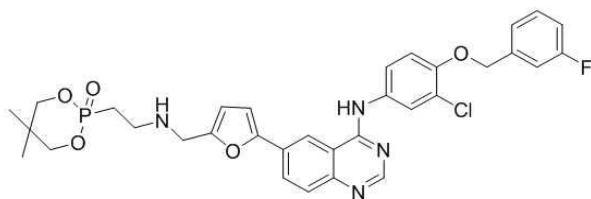
[0331] 단계 B: 디메틸 2-아미노에틸포스포네이트(화합물 6.2)

[0332] 화합물 6.1 (2.83g, 10mmol)을 40mL의 에탄올 중에 용해한 다음 9.5mmol의 히드라진 1수화물을 첨가하였다. 결과 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 반응으로부터 형성된 백색의 고체를 여과하고, 여액을 농축하여 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용할 수 있는 끈적끈적한 액체를 제공하였다.

[0333] 단계 C: 디메틸 2-((5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸아미노)에틸포스포네이트 (화합물 6)

[0334] DCE(5mL) 중에서 화합물 6.2 (153mg, 1mmol) 및 화합물 1.7 (473mg, 1mmol)의 현탁액에 DIPEA(1.5mmol) 및 HOAc(1.5mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 혼합물을 교반한 후, 2.0mmol의 NaBH(OAc)₃를 첨가한 다음 밤새 혼합물을 교반하였다. 1.0mL의 5M NaOH를 첨가하였고, 혼합물을 DCM(2x20mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하였고, MgSO₄로 건조시켰다. 여과 및 농축 후 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% 메탄올)로 연한 갈색 분말을 얻었다. LCMS ESI(+) m/z: 612 (M+1). ¹HNMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.64(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(d, J=7.9Hz, 1H), 7.38(m, 1H), 7.28(d, J=8.8Hz, 1H), 7.23(d, J=5.4Hz, 1H), 7.05(m, 1H), 6.90(d, J=2.7Hz, 1H), 6.44(d, J=2.7Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.90(m, 2H), 2.10(m, 2H).

[0335] 실시예 7



[0336]

[0337] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((2-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스포노-2-일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0338] 단계 A: 2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸포스포닉 디클로라이드 (화합물 7.1)

[0339] 2.83g의 화합물 6.2 (10mmol)을 100 mL의 DCM 중에서 용해하였고, 용액을 0℃로 가열하였다. 2.90g의 TMSBr(20mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축하였고, 갈색 잔여물을 얻어서 100mL의 DCM 중에서 용해하였다. 10mL의 티오닐 클로라이드를 실온에서 첨가하였고, 결과 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 감압하에서 혼합물의 농축으로 다음 단계를 위해 충분히 순수한 끈적끈적한 오일을 제공하였다.

[0340] 단계 B: 2-(2-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스포노-2-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (화합물 7.2)

[0341] 100mL의 톨루엔 중에서 2.92g의 화합물 7.1 (10mmol)의 용액에 xxx g의 xxx알코올 및 1.2mL의 트리에틸아민을 실온에서 첨가하였다. 결과 혼합물을 2시간 동안 100℃에서 교반하였다. 농축 후 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피를 통해 백색 고체로서 3.00g의 원하는 생성물을 제공하였다.

[0342] 단계 C: 2-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스포노-2-일)에탄아민 (화합물 7.3)

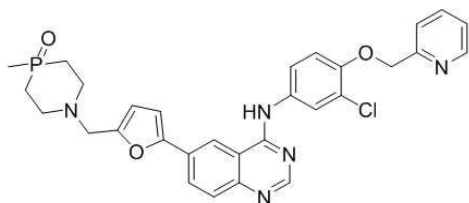
[0343] 1.62g의 화합물 7.2 (5.0mmol)를 40mL의 에탄올 중에서 용해한 다음 4.5mmol의 히드라진 1수화물을 첨가하였다. 결과 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 반응으로부터 형성된 백색 고체를 여과하였고 여액을 농축하여 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용할 수 있는 끈적끈적한 액체를 제공하였다.

[0344] 단계 D: N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((2-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사포스포노-2-일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 7)

[0345] DCE(5mL) 중에서 화합물 7.3(193mg, 1mmol) 및 화합물 1.7(473mg, 1mmol)의 현탁액에 DIPEA(1.5mmol) 및 HOAc(1.5mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 혼합물을 교반한 후, 2.0mmol의 NaBH(OAc)₃를 첨가한 다음 혼합물을 밤새 교반하였다. 1.0mL의 5M NaOH를 첨가하였고 혼합물을 DCM(2x20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, MgSO₄로 건조시켰다. 여과 및 농축 후 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피(DCM 중의 10% 메탄올)를 통

해 백색 고체로서 연한 갈색 분말을 얻었다. LCMS ESI(+) m/z: 652 (M+1). ¹HNMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.66(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.11(dd, J1=0.9Hz, J2=8.4Hz, 1H), 7.90(d, J=2.4Hz, 1H), 7.75(d, J=8.7Hz, 1H), 7.62(dd, J1=2.4Hz, J2=9.0Hz, 1H), 7.38(td, J1=0.7Hz, J2=7.5Hz, 1H), 7.28(d, J=8.8Hz, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 7.08(d, J=7.5Hz, 1H), 7.03(td, J1=1.8Hz, J2=8.1Hz, 1H), 6.92(d, J=3.3Hz, 1H), 6.51(d, J=3.3Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.00(d, 4H), 3.05(m, 1H), 2.30(m, 2H), 1.04(s, 3H), 0.99(s, 3H).

[0346] 실시예 8



[0347]

[0348] : N-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0349] 단계 A: 3-클로로-4-(2-피리딜메톡실)-니트로벤젠(화합물 8.1).

[0350] 건조 아세톤 (100 ml) 중의 2-클로로-1-플루오로-4-니트로-벤젠 (8.75 g, 50 mmol)의 용액에 10.0 g의 K₂CO₃ 및 5.45g의 2-피리딜메탄올(50mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 65℃에서 밤새 교반하였다. 여과 및 농축으로 고체를 제공하여 재결정화하여 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(10.2g).

[0351] 단계 B: 3-클로로-4-(2-피리딜메톡실)-페닐아민 (화합물 8.2)

[0352] 2.65g의 화합물 8.1 (10mmol)을 MeOH (50 ml) 중에서 현탁하였고, 젖은 5% Pt/C (Degussa type, Aldrich, 1.5 g)로 처리하였다. 플라스크를 풍선으로부터 수소 기체로 플러쉬하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 수소 풍선하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였고, 용매를 감압하에서 제거하여 2.0 g의 원하는 생성물을 수득하였다.

[0353] 단계 C: [3-클로로-4-(2-피리딜메톡시)-페닐]-(6-요오도-퀴나졸린-4-일)-아민 염산염 (화합물 8.3).

[0354] 470mg의 화합물 8.3 (2 mmol) 및 580mg의 4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (2 mmol)를 이소프로판올(10 ml) 중에서 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 차가운 이소프로판올(10mL) 및 에테르(20 mL)로 세척하였고, 공기 건조하여 450 mg의 깨끗한 원하는 물질을 얻었다.

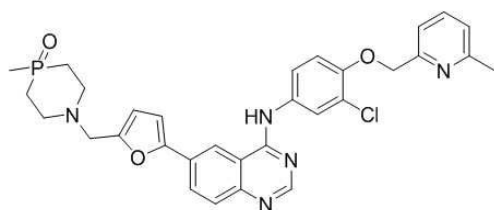
[0355] 단계 D: 5-(4-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (화합물 8.4)

[0356] 1.0mL의 K₂CO₃(2.0M), 1.0mL의 EtOH 및 4.0mL의 DME 중에서 화합물 8.3 (489mg, 1.0mmol), 2-푸릴보론산 (185mg, 1.2mmol) 및 팔라듐 촉매의 혼합물을 4시간 동안 질소 분위기 하에 75℃에서 가열하였다. LS-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 감압하에 혼합물을 농축하였고, 잔여물을 물(2x5.0mL)로 세척한 다음, 에테르로 냉각시켜(10.0mL) 회색 고체(400mg)를 얻었고, 다음 단계를 위해 추가 정제 없이 사용하였다.

[0357] 단계 E: N-(3-클로로-4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 8)

[0358] DCE(5mL) 중에서 화합물 1.2 (169mg, 1mmol) 및 화합물 8.4 (228mg, 0.5mmol)의 현탁액에 DIPEA(1.0mmol) 및 HOAc(1.0mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 혼합물을 교반한 후, 2.0mmol의 NaBH(OAc)₃를 첨가한 다음 혼합물을 밤새 교반하였다. 1.0mL의 5M NaOH를 첨가하였고, 혼합물을 DCM(2x20mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, MgSO₄로 건조시켰다. 여과 및 농축 후 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제 (DCM 중의 10% 메탄올)로 갈색 분말을 얻었다. LCMS ESI(+) m/z: 575 (M+1). ¹HNMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.65(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.47(s, 1H), 8.16(dd, 1H), 7.93(d, 1H), 7.89(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.39(td, 1H), 7.16(d, 1H), 6.96(d, 1H), 6.49(d, 1H), 5.27(s, 2H), 3.35(s, 2H), 3.35(s, 2H), 3.05-2.88(m, 4H), 2.07-2.01(m, 4H), 1.58(d, 3 H).

[0359] 실시예 9



[0360]

[0361] N-(3-클로로-4-((6-메틸피리딘-2-일)메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0362] 단계 A: 3-클로로-4-(6-메틸-2-피리딜메톡실)-니트로벤젠 (화합물 9.1).

[0363] 건조 아세톤 (100 ml) 중의 2-클로로-1-플루오로-4-니트로-벤젠 (8.75 g, 50 mmol)의 용액에 10.0g의 K₂CO₃ 및 6.15g의 6-메틸-2-피리딜메탄올(50mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 65℃에서 밤새 교반하였다. 여과 및 농축으로 고체를 제공하여 재결정화하여 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(9.5g).

[0364] 단계 B: 3-클로로-4-(6-메틸-2-피리딜메톡실)-페닐아민 (화합물 9.2)

[0365] 2.79g의 화합물 9.1(10mmol)을 MeOH (50 ml) 중에서 현탁하였고 젖은 5% Pt/C (Degussa type, Aldrich, 1.5 g)로 처리하였다. 플라스크를 풍선으로부터 수소기체로 플러쉬하였고, 반응 혼합물을 2시간 동안 수소 풍선 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였고, 용매를 감압하에 제거하여 2.2 g의 원하는 생성물을 수득하였다.

[0366] 단계 C: [3-클로로-4-(2-피리딜메톡실)-페닐]-(6-요오도-퀴나졸린-4-일)-아민 히드로클로라이드 염 (화합물 9.3).

[0367] 500mg의 화합물 9.2 (2 mmol) 및 580mg의 4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (2 mmol)을 이소프로판올(10 ml) 중에서 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 차가운 이소프로판올(10mL) 및 에테르(20 mL)로 세척하였고, 공기 건조시켜 450 mg의 깨끗한 원하는 생성물을 얻었다.

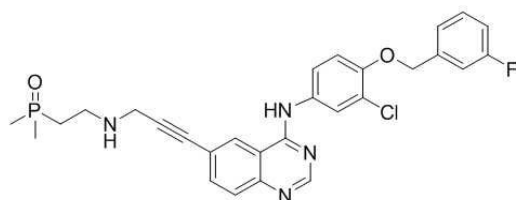
[0368] 단계 D: 5-(4-(3-클로로-4-((6-메틸피리딘-2-일)메톡시)페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (화합물 9.4)

[0369] 1.0mL의 K₂CO₃(2.0M), 1.0mL의 EtOH 및 4.0mL의 DME 중에서 화합물 9.3 (502mg, 1.0mmol), 2-푸릴보론산 (185mg, 1.2mmol) 및 팔라듐 촉매(73.0mg, 0.10mmol)의 혼합물을 4시간 동안 질소 분위기 하에 75℃에서 가열하였다. LS-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 감압하에 혼합물을 농축하였고 잔여물을 물(2x5.0mL)로 세척한 다음 찬 에테르로 세척하여 회색의 고체를 얻었고(400mg), 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0370] 단계 E: N-(3-클로로-4-((6-메틸피리딘-2-일)메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 9)

[0371] DCE(5mL) 중에서 화합물 1.2(169mg, 1mmol) 및 단계 D로부터의 화합물 9.4(235mg, 0.5mmol)의 현탁액에 DIPEA(1.0mmol) 및 HOAc(1.0mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 혼합물을 교반한 후, 2.0mmol의 NaBH(OAc)₃를 첨가한 후 밤새 혼합물을 교반하였다. 1.0mL의 5M NaOH를 첨가하였고, 혼합물을 DCM(2x20mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하였고, MgSO₄로 건조시켰다. 여과 및 농축 후 실리카 겔 상에서(DCM 중의 10% 메탄올) 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제로 갈색 분말을 얻었다. LCMS ESI(+) m/z: 589 (M+1). ¹HNMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.68(d, 1H), 8.49(s, 1H), 8.18(dd, 1H), 7.93(d, 1H), 7.80-7.75(m, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.98(d, 1H), 6.50(d, 1H), 5.23(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.19-2.90(m, 4H), 2.58(s, 3H), 2.08-2.01(m, 4H), 1.58(d, 3H).

[0372] 실시예 10



[0373]

[0374] 6-(3-(2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)프로프-1-인일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민

[0375] 단계 A: 3-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐아미노)퀴나졸린-6-일)프로프-2-인-1-올 (화합물 10.1)

[0376] DMF (10 mL) 중에서 N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (1.52 g), 트리메틸(프로프-2-인일옥시)실란 (0.7 mL), 트리에틸 아민 (0.5 mL)의 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (106 mg), CuI (114 mg)를 첨가하였고, 혼합물을 40℃에서 밤새 가열하였다. 용매를 제거한 다음, 메탄올(10 mL) 및 4N HCl (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 한 시간 동안 실온에서 교반하였고, 용매를 제거하였다. 다른 10 mL 메탄올 및 트리에틸 아민 (2 mL)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였고, 잔여물을 EtOAc로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 434 (M+1). 수율: 86%.

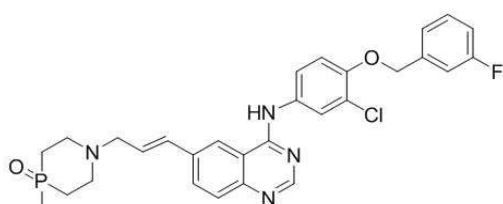
[0377] 단계 B: 3-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐아미노)퀴나졸린-6-일)프로프-2-인일 메탄술포네이트(화합물 10.2)

[0378] 0℃에서 디클로로메탄(20 mL) 중에서 3-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐아미노)퀴나졸린-6-일)프로프-2-인-1-올 (화합물 10.1, 800 mg), 트리에틸 아민 (0.4 mL)의 용액에 MsCl (0.16 mL)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응을 포화된 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하였고 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였고, EtOAc로 용리하여 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 513 (M+1). 수율: 43%.

[0379] 단계 C: 6-(3-(2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)프로프-1-인일)-N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)퀴나졸린-4-아민 (화합물 10)

[0380] 0℃에서 디클로로메탄 (20 mL) 중에서 3-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐아미노)퀴나졸린-6-일)프로프-2-인일 메탄술포네이트 (화합물 10.2, 319 mg), DIPEA (0.37 mL)의 용액에 2-(디메틸포스포노일)에탄아민 (83 mg)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였고, 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였고, 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하여 황색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 538 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.57 (m, 6H).

[0381] 실시예 11



[0382]

[0383] N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-((E)-3-(4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)프로프-1-엔일)퀴나졸린-4-아민

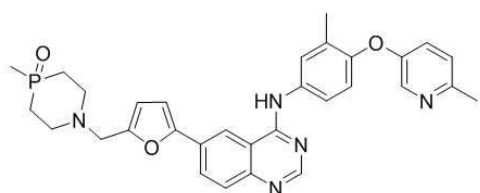
[0384] 단계 A: 1-알릴-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드 (화합물 11.1)

[0385] 아세톤 (50 mL) 중에서 4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드 염산염(1.69 g), 요오드화나트륨 (150 mg) 및 Cs₂CO₃ (7.15 g)의 혼합물에 염화알릴을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였고, 여과하였고, 농축하여 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(1.45 g).

[0386] 단계 B: N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-((E)-3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로프-1-엔일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 11)

[0387] 질소 분위기 하에서, Pd(dppf)₂Cl₂ (85 mg)를 DMF (10 mL) 중에서 1-알릴-4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드 (화합물 11.1, 400 mg), -(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (1.4 g) 및 트리에틸 아민 (1 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 85℃에서 가열하였고, 실온으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하였고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였고, 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하여 황색의 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 551 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (d, 3H).

[0388] 실시예 12



[0389]

[0390] N-(4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피난-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0391] 단계 A: 5-(2-메틸-4-니트로페녹시)-2-메틸피리딘 (화합물 12.1)

[0392] DMF (150 mL) 중에서 1-클로로-2-메틸-4-니트로벤젠 (17.2 g), 6-메틸피리딘-3-올 (12 g) 및 Cs₂CO₃ (39 g)의 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 가열하였다. 고체를 여과하였고, 물 (100 mL) 및 EtOAc (200 mL)를 첨가하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰고, 여과하고 농축하였다. 합한 황색 고체를 다음 단계를 위해 직접 사용하였다.

[0393] 단계 B: 4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸벤젠아민(화합물 12.2)

[0394] 탄소 상 팔라듐(10%, 300 mg)과 함께 메탄올 (50 mL) 중의 5-(2-메틸-4-니트로페녹시)-2-메틸피리딘 (화합물 12.1) (5 g)의 용액을 24시간 동안 60 psi에서 Parr 진탕기 상에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 모든 용매를 감압하에 제거하여 백색 결정질 고체를 제공하여, 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS ESI(+) m/z: 215 (M+1).

[0395] 단계 C: N-(4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (화합물 12.3)

[0396] 4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸벤젠아민 (812 mg, 3.79 mmol) 및 4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (1 g, 3.4mmol)을 이소프로판올(50 mL) 중에서 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 차가운 이소프로판올(10 mL) 및 에테르(20 mL)로 세척하였고, 공기 건조시켜 1.1 g의 깨끗한 원하는 물질을 얻었다.

[0397] 단계 D: 5-(4-(4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (화합물 12.4)

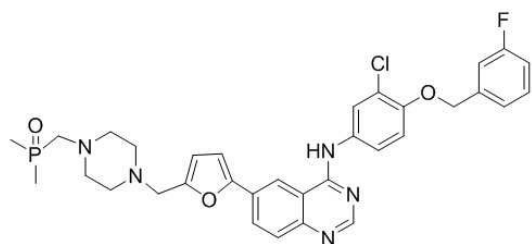
[0398] 질소 분위기 하에서, Pd(dppf)₂Cl₂ (85 mg)를 에탄올(4 mL) 및 DME (4 mL) 중에서 N-(4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (468 mg, 1 mmol), 5-포밀푸란-2-일-2-보론산 (170 mg) 및 2M K₂CO₃ (4 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 75℃에서 가열하였고 실

온으로 냉각시켰다. 메틸렌 클로라이드(30 mL)를 첨가하였고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였고, 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하여 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(430 mg). LCMS ESI(+) m/z: 437 (M+1). 수율: 98%.

[0399] 단계 E: N-(4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포난-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 12)

[0400] 5-(4-(4-(6-메틸피리딘-3-일옥시)-3-메틸페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드, 4-메틸-1,4-아자포스포난 4-옥사이드 염산염 및 DIPEA를 디클로로메탄(20 mL) 중에서 현탁하였다. 순차적으로, 아세트산(3 방울) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 출발 물질이 사라질 때까지 실온에서 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액으로 퀀칭하였고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하여, 황색 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 554 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.58 (m, 3H).

[0401] 실시예 13



[0402]

[0403] N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-(5-((4-((디메틸포스포노일)-메틸)피페라진-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0404] 단계 A: 벤질 4-((디메틸포스포노일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 13.1)

[0405] -78°C에서 THF (30 mL) 중의 클로로메탄포스포닐 디클로라이드(2g, 12 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 클로라이드 (8 mL, THF 중의 3M)를 서서히 첨가하였고, 반응 혼합물을 실온까지 밤새 가온하였다. 반응 혼합물에 벤질 피페라진-1-카르복실레이트 (2.8 mL) 및 탄산칼륨(5 g)을 첨가하였고, 용액을 밤새 환류하였다. 고체를 여과에 의해 제거하였고, 용매를 제거하여 잔여물을 제공하였고, 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 311 (M+1).

[0406] 단계 B: 1-((디메틸포스포노일)메틸)피페라진 (화합물 13.2)

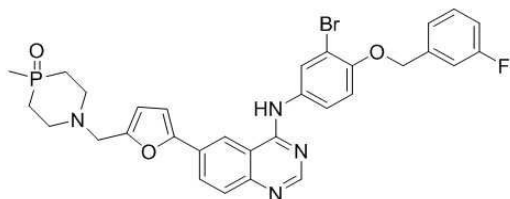
[0407] 플라스크에 메탄올 (20 mL) 중에서 벤질 4-((디메틸포스포노일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg) 및 탄소상 10% 팔라듐으로 채웠다. 혼합물을 실온에서 H₂ 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 모든 용매를 감압하에 제거하여 백색 결정질 고체를 제공하여, 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS ESI(+) m/z: 177 (M+1).

[0408] 단계 C: N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐)-6-(5-((4-((디메틸포스포노일)-메틸)피페라진-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 13)

[0409] 5-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-클로로페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 및 1-((디메틸포스포노일)메틸)피페라진을 디클로로메탄 (20 mL) 중에서 현탁하였다. 순차적으로, 아세트산 (3 방울) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액으로 퀀칭하였고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰고, 여과하고, 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 635

(M+1). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.68 (m, 8H), 1.57 (d, 6H).

[0410] 실시예 14



[0411]

[0412] N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0413] 단계 A: (1-((2-브로모-4-니트로페녹시)메틸)-3-플루오로벤젠 (화합물 14.1)

[0414] 아세톤 (50 mL) 중에서 2-브로모-1-플루오로-4-니트로벤젠 (5 g), (3-플루오로페닐)메탄올 (2.86 g) 및 K_2CO_3 (9.4 g)의 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 고체를 여과하였고, 용매를 제거하였다. 얻은 황색 고체를 EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 갈색 고체를 제공하였다(6.8 g). 수율: 92%.

[0415] 단계 B: 4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모벤젠아민 (화합물 14.2)

[0416] 탄소 상 팔라듐(10%, 300 mg)과 함께 메탄올 (50 mL) 중의 (1-((2-브로모-4-니트로페녹시)메틸)-3-플루오로벤젠 (3.26 g)의 용액을 24시간 동안 60 psi에서 Parr 진탕기에서 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 모든 용매를 감압하에 제거하여 백색 결정질 고체를 제공하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS ESI(+) m/z: 297 (M+1).

[0417] 단계 C: N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (화합물 14.3)

[0418] 4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모벤젠아민 (1.48 g, 5 mmol) 및 4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (1.45 g, 5 mmol)을 이소프로판올(50 mL) 중에서 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 차가운 이소프로판올(10 mL) 및 에테르(20 mL)로 세척하였고, 공기건조시켜 2.7 g의 깨끗한 원하는 물질을 얻었다.

[0419] 단계 D: 5-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (화합물 14.4)

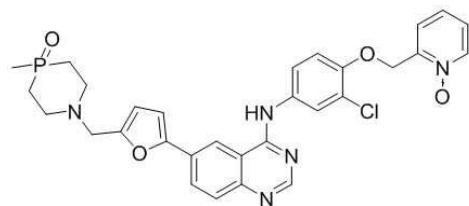
[0420] 질소 분위기 하에서, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (80 mg)를 에탄올(4 mL) 및 DME (4 mL) 중에서 N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (550 mg, 1 mmol), 5-포밀푸란-2-일-2-보론산 (170 mg, 1.2 mmol) 및 2M K_2CO_3 (4 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 75°C에서 가열하였고 실온으로 냉각시켰다. 메틸렌 클로라이드 (30 mL)를 첨가하였고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였고, 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(460 mg). LCMS ESI(+) m/z: 519 (M+1). 수율: 89%.

[0421] 단계 E: N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 14)

[0422] 5-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-브로모페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (444 mg, 0.86 mmole), 4-메틸-1,4-아자포스피노 4-옥사이드 염산염 (137 mg, 1 mmol) 및 DIPEA를 디클로로메탄 (20 mL) 중에서 현탁하였다. 순차적으로, 아세트산(3 방울) 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(2 당량)을 실온에서 첨가하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액으로 퀀칭하였고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였고, 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 결정질 고체 (388 mg)로서 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 637 (M+1). 수율: 71%. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.38 (m, 1H),

7.26 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 1.57 (d, 3H).

[0423] 실시예 15



[0424]

[0425] 2-((2-클로로-4-(6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-일아미노)페녹시)메틸)피리딘 1-옥사이드

[0426] 단계 A: 3-클로로-4-(2-피리딜메톡실)-N-Boc-페닐아민 (화합물 15.1)

[0427] 50mL의 DCM 중에서 2.35g의 화합물 8.3(10mmol)의 용액에 3.0g의 (Boc)₂O 및 2.5g의 DMAP를 첨가하였다. 결과 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통해 잔여물의 농축 및 정제로 원하는 생성물을 제공하였다.

[0428] 단계 B: 3-클로로-4-(N-옥사이드피리딘-2-메톡실)-페닐아민 TFA 염(화합물 15.2)

[0429] 50mL의 DCM 중의 1.34g의 화합물 15.1(4.0mmol)의 용액에 1.5g의 m-CPBA(6.0mmol)를 첨가하였고, 결과 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 10mL의 2.0N NaOH를 첨가하였고, 유기층을 100mL의 DCM으로 추출한 다음 MgSO₄로 건조시켰다. 여과 및 농축으로 갈색 잔여물을 제공하여 100mL의 DCM 중에서 다시 용해하였다. 5.0mL의 TFA를 첨가하였고, LC-MS가 탈보호가 완료되었음을 나타낼 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 감압하에서 농축으로 TFA 염으로서 원하는 생성물을 제공하여 다음 단계를 위해 추가 정제없이 직접 사용하였다.

[0430] 단계 C: [3-클로로-4-(N-옥사이드피리딘-2-메톡실)-페닐]-(6-요오도-퀴나졸린-4-일)-아민 염산염 (화합물 15.3).

[0431] 1.0g의 화합물 15.2 (2 mmol) 및 1.2g의 4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (2 mmol)을 이소프로판올(50 mL) 중에서 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 차가운 이소프로판올(10 mL) 및 에테르(20 mL)로 세척하였고, 공기 건조시켜 1.5g의 깨끗한 원하는 생성물을 얻었다.

[0432] 단계 D: 2-((2-클로로-4-(6-(5-포밀푸란-2-일)퀴나졸린-4-일아미노)페녹시)메틸)피리딘 1-옥사이드 (화합물 15.4)

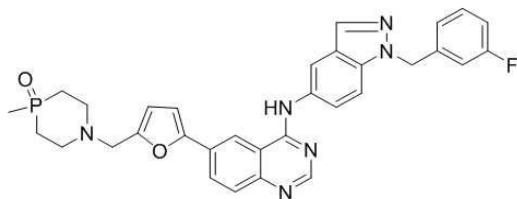
[0433] 1.0mL의 K₂CO₃(2.0M), 1.0mL의 EtOH 및 4.0mL의 DME 중에서 화합물 15.3 (505mg, 1.0mmol), 2-푸틸보론산 (168mg, 1.2mmol) 및 팔라듐 촉매(73.0mg, 0.10mmol)의 혼합물을 4시간 동안 질소 분위기 하에 75°C에서 가열하였다. LS-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 물(2x5.0mL) 다음에 차가운 에테르(10.0mL)로 세척하여 회색 고체를 얻었고(400mg), 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0434] 단계 E: 2-((2-클로로-4-(6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-일아미노)페녹시)메틸)피리딘 1-옥사이드 (화합물 15)

[0435] DCE(5mL) 중에서 화합물 1.2(169mg, 1mmol) 및 단계 D로부터의 화합물 15.4(237mg, 0.5mmol)의 현탁액에 DIPEA(1.0mmol) 및 HOAc(1.0mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 혼합물을 교반한 후, 2.0mmol의 NaBH(OAc)₃를 첨가한 다음 밤새 혼합물을 교반하였다. 1.0mL의 5M NaOH를 첨가하였고, 혼합물을 DCM(2x20mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, MgSO₄로 건조시켰다. 여과 및 농축 후 실리카겔 상(DCM 중의 10% 메탄올)의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제로 갈색 분말을 얻었다. LCMS ESI(+) m/z: 591 (M+1). ¹HNMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.64(d, 1H), 8.48(s, 1H), 8.39(d, 1H), 8.16(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.70-7.65(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.20(d, 1H), 6.95(d, 1H), 6.48(d, 1H), 5.39(s, 2H),

3.81(s, 2H), 3.08-2.90(m, 4H), 2.07-2.01(m, 4H), 1.58(d, 3H).

[0436] 실시예 16



[0437]

[0438] N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0439] 단계 A: 1-(3-플루오로벤질)-5-니트로-1H-인다졸 (화합물 16.1).

[0440] 아세톤 (200 mL) 중의 5-니트로벤조인다졸(8.16 g, 50 mmol), 3-플루오로벤질 브로마이드 (10.4 g, 55 mmol) 및 탄산칼륨(13.8 g, 100 mmol)의 현탁액을 밤새 환류하였다. 실온으로 반응을 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하였고, 실리카겔을 통해 여과하였고(약 100 g), 1:1 에틸 아세테이트 : 디클로로메탄 (약 100 mL)으로 행구었다. 농축 후 잔여물을 디클로로메탄 중의 0-30% 에틸 아세테이트로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 결정질 고체로서 표제 화합물을 제공하였다(제1 분획, 5.69 g, 42%). LCMS ESI(+) m/z: 272 (M+1).

[0441] 단계 B: 1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-아민 (화합물 16.2).

[0442] 메탄올 (40 mL) 중에서 화합물 16.1 (2.71 g, 10 mmol) 및 탄소 상 팔라듐 10%(1.0g, 습식)의 현탁액을 14시간 동안 수소 풍선 하에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 이어서 셀라이트를 통해 여과하였고(20 g), 디클로로메탄/메탄올 (3/1)로 행구었고, 농축하여 백색 결정질 고체로서 표제 화합물을 제공하였다(2.40 g, 100%). 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS ESI(+) m/z: 242 (M+1).

[0443] 단계 C: N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (화합물 16.3).

[0444] 화합물 16.3을 화합물 1.5 대신 화합물 16.3 을 사용하여 화합물 1.6에 대한 과정에 따라서 제조하여, 연한 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 496 (M+1).

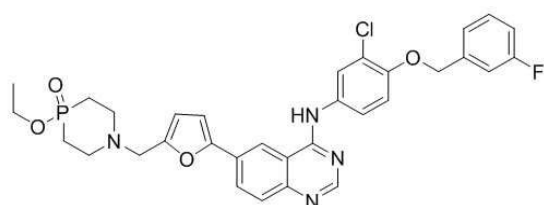
[0445] 단계 D: 5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (화합물 16.4).

[0446] 화합물 16.4를 실시예 1, 화합물 1.7의 제조를 위한 단계 G의 과정에 따라서 제공하여, 황색 결정질 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 464 (M+1).

[0447] 단계 E: N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 16)

[0448] 표제 화합물을 화합물 1.7 대신에 화합물 16.4를 사용하여 화합물 1에 대한 과정에 따라서 제조하여, 연한 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 581 (M+1). ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.95 (br s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.18-7.02 (m, 3 H), 6.92 (d, 1 H), 5.73 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.39 (m, 4 H), 2.27 (m, 4 H), 1.58 (d, 3 H).

[0449] 실시예 17



[0450]

[0451] N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((4-에톡시-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-

4-아민

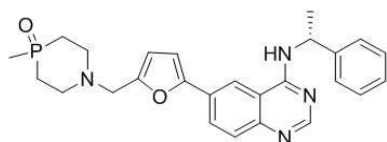
[0452] 단계 A: 4-에톡시-1,4-아자포스피란, 4-옥사이드

[0453] 표제 화합물을 실시예 1의 단계 A 및 B의 과정에 따라서, 메틸포스폰 디클로라이드 대신 에틸 디클로로포스파이트를 사용하여 제조하여, 깨끗한 점성 액체로서 화합물 17.1을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 164 (M+1)

[0454] 단계 B: N-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질옥시)페닐)-6-(5-((4-에톡시-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0455] 표제 화합물을 화합물 1.2 대신 화합물 4-에톡시-1,4-아자포스피란, 4-옥사이드를 사용하여 화합물 1에 대한 과정에 따라서 제조하여 연한 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 621 (M+1). ¹HNMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.65 (d, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.16 (dd, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.41 (q, 1 H), 7.34-7.21 (m, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 7.05 (dt, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 4.08 (pentalet, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.81 (m, 4 H), 2.01 (m, 4 H), 1.33 (t, 3 H).

[0456] 실시예 18

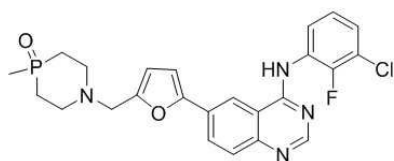


[0457]

[0458] (R)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)-N-(1-페닐에틸)퀴나졸린-4-아민

[0459] 표제 화합물을 실시예 1에 대한 단계 G 및 H의 과정에 따라서, 화합물 1.5 대신 (R)-1-페닐에탄아민을 사용하여 제조하여, 연한 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 461 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.62 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.40 (t, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 2.18-1.80 (m, 4 H), 1.77 (d, 3 H), 1.54 (d, 3 H).

[0460] 실시예 19

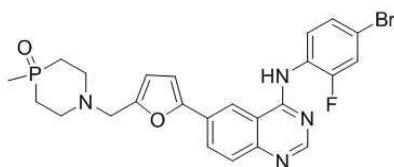


[0461]

[0462] N-(3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0463] 표제 화합물을 실시예 1에 대한 단계 G 및 H의 과정에 따라서, 화합물 1.5 대신 3-클로로-2-플루오로아닐린을 사용하여 제조하여, 연한 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 485 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.78 (s, 1 H), 8.44 (m, 1H), 8.23 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 2.20-1.82 (m, 4 H), 1.55 (d, 3 H).

[0464] 실시예 20

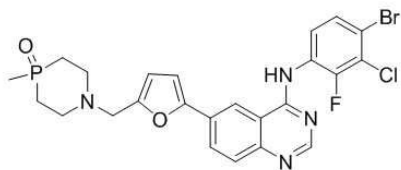


[0465]

[0466] N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0467] 표제 화합물을 실시예 1에 대한 단계 G 및 H의 과정에 따라서 화합물 1.5 대신 4-브로모-2-플루오로아닐린을 사용하여 연한 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 529, 531 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.76 (s, 1 H), 8.41 (t, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 6.78 (d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 2.40-1.90 (m, 4 H), 1.55 (d, 3 H).

[0468] 실시예 21

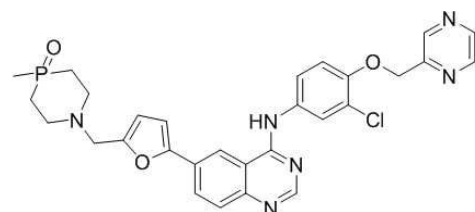


[0469]

[0470] N-(4-브로모-3-클로로-2-플루오로페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0471] 표제 화합물을 실시예 1에 대해 단계 G 및 H의 과정에 따라서 화합물 1.5 대신 4-브로모-3-클로로-2-플루오로아닐린을 사용하여 연한 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 563, 565 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.76 (s, 1 H), 8.36 (t, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 3.84 (s, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 2.40-1.90 (m, 4 H), 1.55 (d, 3 H).

[0472] 실시예 22



[0473]

[0474] N-(3-클로로-4-(피라진-2-일메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0475] 단계 A: 3-클로로-4-(2-피라진메톡실)-니트로벤젠 (화합물 22.1).

[0476] 건조 아세톤(10.0 ml) 중에서 2-클로로-1-플루오로-4-니트로-벤젠 (875 mg, 5.0 mmol)의 용액에 1.0g의 K₂CO₃ 및 545mg의 2-피라진일메탄올(5.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이어서 65℃에서 밤새 교반하였다. 여과 및 농축으로 고체를 제공하여 재결정화하여 적색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다.

[0477] 단계 B: 3-클로로-4-(2-피라진메톡실)-페닐아민 (화합물 8.3)

[0478] 265mg의 화합물 22.2(1.0mmol)을 MeOH (50 ml) 중에서 현탁하였고 5% Pt/C (Degussa type, Aldrich, 1.5 g)로 처리하였다. 플라스크를 풍선으로부터 수소 기체로 플러쉬 하였고, 반응 혼합물을 수소 풍선하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였고, 용매를 감압하에 제거하여 200 mg의 원하는 생성물을 수득하였다.

[0479] 단계 C: [3-클로로-4-(2-피라진메톡실)-페닐]-(6-요오도-퀴나졸린-4-일)-아민 염산염 (화합물 22.3).

[0480] 235mg의 화합물 15.3 (1.0 mmol) 및 290mg의 4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (1.0 mmol)을 이소프로판올(10 ml) 중에서 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 차가운 이소프로판올(10 mL) 및 에테르(20 mL)로 세척하였고, 공기 건조시켜 200mg의 깨끗한 원하는 물질을 얻었다.

[0481] 단계 D: 5-(4-(3-클로로-4-(피라진-2-일메톡시)페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (화합물 22.4)

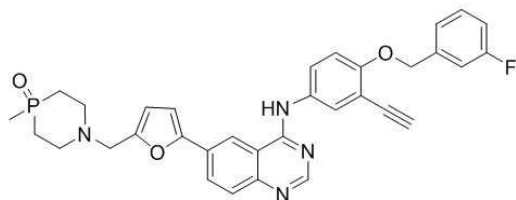
[0482] 1.0mL의 K₂CO₃(2.0M), 1.0mL의 EtOH 및 4.0mL의 DME 중에서 화합물 15.4 (489mg, 1.0mmol), 2-푸틸보론산 (185mg, 1.2mmol) 및 팔라듐 촉매(73.0mg, 0.10mmol)의 혼합물을 4시간 동안 질소 분위기 하에 75℃에서 가열하였다. LS-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 혼합물을 감압하에 농축하였고, 잔여물을 물(2x5.0mL) 다음 차가운

에테르(10.0mL)로 세척하여 회색 고체를 얻어서 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0483] 단계 E: N-(3-클로로-4-(피라진-2-일메톡시)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 22)

[0484] DCE(5mL) 중에서 화합물 1.2 (169mg, 1mmol) 및 단계 D로부터의 화합물 15.5(228mg, 0.5mmol)의 현탁액에 DIPEA(1.0mmol) 및 HOAc(1.0mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 2.0mmol의 NaBH(OAc)₃를 첨가한 다음 혼합물을 밤새 교반하였다. 1.0mL의 5M NaOH를 첨가하였고, 혼합물을 DCM(2x20mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하였고, MgSO₄로 건조시켰다. 여과 및 농축 후 실리카겔 상(DCM 중의 15% 메탄올)의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제로 적색 분말을 얻었다. LCMS ESI(+) m/z: 576 (M+1).

[0485] 실시예 23



[0486]

[0487] N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-에틸닐페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스포노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민

[0488] 단계 A: (2-(2-(3-플루오로벤질옥시)-5-니트로페닐)에틸닐)트리이소프로필실란 (화합물 23.1)

[0489] DMF (20 mL) 중의 1-((2-브로모-4-니트로페녹시)메틸)-3-플루오로벤젠 (1 g), 에틸닐트리이소프로필실란(1.032 mL), 피롤리딘 (0.3 mL)의 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (501 mg), CuI (117 mg)를 첨가하였고, 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 용매를 제거하였고, 잔여물을 헥산 중의 10% EtOAc로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물 (2-(2-(3-플루오로벤질옥시)-5-니트로페닐)에틸닐)트리이소프로필실란(화합물 23.1, 472 mg) 및 4-(3-플루오로벤질옥시)-3-(2-(트리이소프로필실릴)에틸닐)벤젠아민 (화합물 23.2, 440 mg)을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 428 (M+1) 및 LCMS ESI(+) m/z: 398 (M+1).

[0490] 단계 B: 4-(3-플루오로벤질옥시)-3-(2-(트리이소프로필실릴)에틸닐)벤젠아민 (화합물 23.2)

[0491] 플라스크에 (2-(2-(3-플루오로벤질옥시)-5-니트로페닐)에틸닐)트리이소프로필실란 (화합물 23.1, 472 mg, 1.11 mmole), Fe (309 mg), HOAc (4 mL) 및 EtOH (10 mL)를 채웠다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하였고, 용매를 제거하였다. 메틸렌을 첨가하였고 수성 NaHCO₃로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 헥산 중의 30% EtOAc로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 황색 결정질로서 원하는 생성물을 제공하였다.

[0492] LCMS ESI(+) m/z: 398 (M+1).

[0493] 단계 C: N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-(2-(트리이소프로필실릴)에틸닐)페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (화합물 23.3)

[0494] 4-(3-플루오로벤질옥시)-3-(2-(트리이소프로필실릴)에틸닐)벤젠아민 (900 mg, 2.27 mmol) 및 4-클로로-6-요오도-퀴나졸린 (657 mg, 2.27 mmol)을 이소프로판올(50mL) 중에서 용해하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 고체 생성물을 여과에 의해 분리하였고, 차가운 이소프로판올(10 mL) 및 에테르(20 mL)로 세척하였고, 공기 건조시켜 깨끗한 원하는 물질을 얻었다.

[0495] 단계 D: 5-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-(2-(트리이소프로필실릴)에틸닐)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (화합물 23.4)

[0496] 질소 분위기 하에서, Pd(dppf)₂Cl₂ (48 mg)를 에탄올(4 mL) 및 DME (4 mL) 중에서 N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-(2-(트리이소프로필실릴)에틸닐)페닐)-6-요오도퀴나졸린-4-아민 (420 mg, 0.65 mmol), 5-포틸푸란-2-일-2-보론산 (108 mg, 1.2 당량) 및 2M K₂CO₃ (4 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 4시간 동안 가열하였고 실온으로 냉각시켰다. 메틸렌 클로라이드 (30 mL)를 첨가하였고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무

수 황산마그네슘으로 건조시켰고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(300 mg). LCMS ESI(+) m/z: 620 (M+1). 수율: 75%.

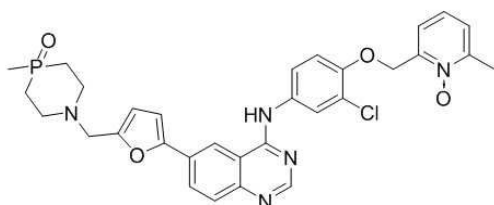
[0497] 단계 E: N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-(2-(트리이소프로필실릴)에티닐)페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 23.5)

[0498] 5-(4-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-(2-(트리이소프로필실릴)에티닐)페닐아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 (573 mg, 0.926 mmol) 및 4-메틸-1,4-아자포스피난 4-옥사이드 (185 mg, 1.5 당량)를 디클로로메탄 (20 mL) 중에서 현탁하였다. 순차적으로, 아세트산(3 방울) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 출발 물질이 사라질 때까지 실온에서 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액으로 퀀칭하였고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(452 mg). LCMS ESI(+) m/z: 737 (M+1). 수율: 66%.

[0499] 단계 F: N-(4-(3-플루오로벤질옥시)-3-에티닐페닐)-6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-아민 (화합물 23)

[0500] DMF 중에서 화합물 23.4 (50 mg) 및 CsF (52 mg)의 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과로 고체를 제거하였고, 잔여물을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 황색 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(42 mg). LCMS ESI(+) m/z: 581 (M+1). 수율: 86%. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 1.57 (d, 3H).

[0501] 실시예 24

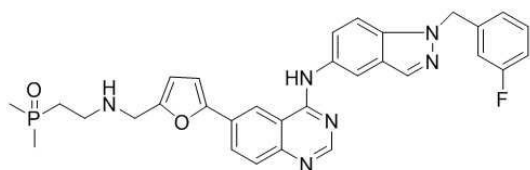


[0502]

[0503] 2-((2-클로로-4-(6-(5-((4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)메틸)푸란-2-일)퀴나졸린-4-일아미노)페녹시)메틸)-6-메틸피리딘 1-옥사이드

[0504] 표제 화합물을 실시예 1에 대한 과정에 따라서 화합물 8.2 대신 단계 A의 화합물 9.2를 사용하여 제조하여 연한 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 604 (M+1). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.58 (d, 3H).

[0505] 실시예 25



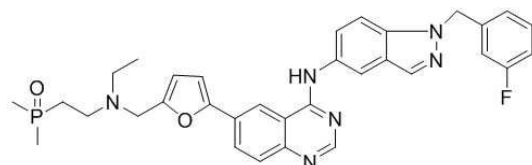
[0506]

[0507] 6-(5-((2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)퀴나졸린-4-아민

[0508] 5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-카르발데히드 및 2-(디메틸포스포노일)

에탄아민 (화합물 2.2, 82 mg)을 디클로로메탄 (20 mL) 중에서 현탁하였다. 순차적으로, 아세트산(3 방울) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(237 mg)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 출발 물질이 사라질 때까지 실온에서 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액으로 퀀칭하였고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하였고 농축하였다. 잔여물을 디클로로메탄 중의 20% 메탄올로 용리하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 황색 결정질 고체로서 원하는 생성물을 제공하였다(138 mg). LCMS ESI(+) m/z: 569 (M+1). 수율: 43%. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.92 (m, 3H), 6.46 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.52 (d, 3H).

[0509] 실시예 26

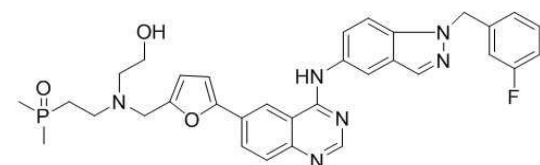


[0510]

[0511] 2-(N-((5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)-N-(2-(디메틸포스포노)에틸)아미노)에탄

[0512] 에탄올(10 mL) 중에서 6-(5-((2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)퀴나졸린-4-아민, 아세트알데히드(20 mg) 및 2방울의 아세트산의 용액에 NaBH₄CN (8 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액으로 퀀칭하였고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔여물을 예비 HPLC를 통해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 597 (M+1). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.20 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.09 - 7.13 (m, 4H), 5.72 (d, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.95 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.45 (t, 3H).

[0513] 실시예 27



[0514]

[0515] 2-(N-((5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)-N-(2-(디메틸포스포노일)에틸)아미노)에탄올

[0516] 단계 A: 2-(N-((5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)-N-(2-(디메틸포스포노일)에틸)아미노)에탄올 TBS 보호(화합물 27.1)

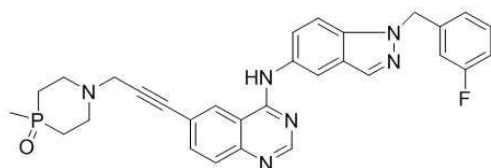
[0517] 에탄올(10 mL) 중에서 6-(5-((2-(디메틸포스포노일)에틸아미노)메틸)푸란-2-일)-N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)퀴나졸린-4-아민, (tert-부틸디메틸실릴옥시)아세트알데히드(0.017 mL) 및 2방울의 아세트산의 용액에 NaBH₄CN (8 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 2N NaOH 수용액으로 퀀칭하였고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층 및 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하였고, 다음 단계를 위해 농축하였다.

[0518] 단계 B: 2-(N-((5-(4-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)-N-(2-(디메틸포스포노일)에틸)아미노)에탄올 (화합물 27)

[0519] DMF 중의 화합물 27.1 (20 mg) 및 CsF (20 mg)의 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 여과로 고체를 제거하였고, 잔여물을 예비 HPLC를 통해 정제하여 원하는 생성물을 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 613 (M+1). ¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.20 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.09 - 7.13 (m, 4H), 5.72 (d, 2H), 4.75 (d, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.52 (d, 3H).

[0520] 실시예 28



[0521]

[0522] N-(1-(3-플루오로벤질)-1H-인다졸-5-일)-6-(3-(4-메틸-1,4-아자포스피노-1-일)프로프-1-인일)퀴나졸린-4-아민

[0523] 표제 화합물을 실시예 4에 대한 단계 B의 과정에 따라서 화합물 1.6 대신 화합물 16.3을 사용하여 제조하여, 얻은 황색 고체를 제공하였다. LCMS ESI(+) m/z: 539 (M+1). ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.69 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.27 (t, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 6.88 (d, 1 H) 5.60 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.20 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.00 (m, 4H), 1.61 (d, 3 H).

[0524] 실시예 29

[0525] 생물학적 샘플: EGFR을 위한 키나아제 분석

[0526] 본 발명의 화합물이 EGFR 키나아제 활성을 조절하는 정도를 시간-분해 FRET (TR-FRET) 분석(LanthaScreen®)

키나아제 활성 분석, Invitrogen제)을 사용하여 결정할 수 있다. 분석은 EGFR 키나아제(PV3872, Invitrogen), Tb-Py20 항체 (PV3552, Invitrogen) 및 플루오레세인-폴리 GT (PV3610, Invitrogen)를 사용한다.

[0527] 분석을 Black 384-웰 플레이트(Corning으로부터 이용가능)에서 수행한다. 저장 용액으로서 0.4ug/ml의 농도에서, 그 다음에 2-배 연속으로 EGFR 키나아제(TR-FRET 희석 버퍼 (PV3189, Invitrogen)중에서 희석)를 희석하였다. 1 mM ATP의 첨가로 반응을 시작하였고, 반응을 실온에서 1시간 반응 동안 인큐베이션하였다. 제조한 10 μ L의 Tb-항체(Invitrogen제) + EDTA (Invitrogen제) 용액을 분석 플레이트의 각 웰에 첨가하였고, 간단히 혼합하였고, 30분 동안 인큐베이션하였다. 신호를 M5 마이크로플레이트 판독기(Ex = 332nm, Em = 488nm 및 518nm)를 사용하여 모니터링한다. 각 화합물을 2개의 웰 중에서 시험하였다. 화합물이 없는 EGFR을 대조군으로서 사용하였다. 스타우로스포린(Sigma으로부터 이용가능)을 양성 대조군 화합물로서 사용하였다. 억제 EGFR 활성의 백분율로서 계산하였다(화합물 없음).

[0528] 실시예 30

[0529] 생물학적 실시예: ErbB2에 대한 키나아제 분석

[0530] EGFR 키나아제 단백질 대신 ErbB2 키나아제 단백질을 사용하는 것을 제외하고, 분석을 상기 설명한 바와 같은 ErbB2에 대한 키나아제 분석과 유사하게 수행한다.

[0531] 실시예 31

[0532] BT474에 대한 세포 증식 억제 분석

[0533] 인간 유방암 BT474 세포를 습기가 있는 10% CO₂, 90% 에어 인큐베이터 중에서 37°C에서 10% 소태아 혈청(FBS)을 함유하는 낮은 글루코오스 DMEM (Life Technologies 12320-032) 중에서 배양하였다. 세포를 트립신/EDTA를 사용하여 수확하였고, 혈구계(haemocytometer)를 사용하여 계측하였고, 96-웰 깨끗한 조직 배양 플레이트 중에서 10000 세포/웰을 플레이트하였다. 세포를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하여 부착시켰다. 96-웰 플레이트 중에서 각 화합물의 일련의 농도(30uM 내지 0.16nM 범위, 5-배 희석)로, 72시간 동안 인큐베이션 하였다. 각 농도를 3개의 웰 중에서 시험하였다. 세포 증식 분석 동안, BT474 세포를 5% FBS, 50ug/ml 젠타마이신, 및 0.3% v/v DMSO를 함유하는 낮은-글루코오스 DMEM 중에서 배양하였다. 배양물 배지를 흡인을 통해 제거하였고, 세포 생존도를 CCK-8 세포 증식 키트를 사용하여 검출하였다.

[0534] EGFR 키나아제 억제, ErbB2 (HER2) 키나아제 억제 및 BT474 증식 억제의 생물학적 활성을 표 1에서 열거한다.

표 1

[0535]

실시예 #	EGFR 억제 ^a	ErbB2 억제 ^a	BT474 증식 ^b
	100 nM 또는 IC50 (nM)에서 억제%	100 nM 또는 IC50 (nM)에서 억제%	억제 IC50 (nM) (8 포인트)
1	++	++	++
2	++	++	++
3	++	++	+
4	++	++	++
5	++	++	
6	++	++	
7	++	++	
8	++	++	++
9	+	+	+
10	++	-	
11	++	++	
12	++	++	
13	++	++	+
14	++	++	
15	++	++	++
16	++	++	
17	++	++	++
18	++	+	
19	++	+	
20	+	++	
21	++	-	
22	++	++	
23	++	++	+
24	++	++	+
25	++	++	+
26	++	++	+
27	++	++	++
28	++	++	+

기호: "++"는 EGFR 또는 ErbB2에 대해 100nM에서 >50% 억제 또는 IC50 < 100nM를 나타낸다.
 키나아제; "+"는 100nM에서 20% 내지 50% 억제, 또는 100 내지 1000nM의 IC50을 나타내고, "-"는 100nM에서 <20% 억제를 나타낸다.

[0536] 실시예 32

[0537] 마우스, 래트 및 개에서 실시예 4의 약물동력학 연구

[0538] 개 PK 프로토콜을 여기에 나타내는 한편, 마우스 및 래트의 PK 연구 프로토콜은 개와 유사하다. 이 연구의 비글견은 6-8월령이었고 8 내지 10kg이었다. 실시예 4를 2% DMA 및 98% (탈이온 수 중의 40%HP-β-CD) 중에서 용해하여 정맥내(IV, 미정맥을 통해 볼루스 주사)와 경구(PO, 위관영양법을 통해)에 대해 2 mg/mL 농도를 수득하였다. 혈액 샘플(대략 1ml)을 투여전 및 투여후 5분, 15분, 30분, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h 및 24 h에 머리를 통해 EDTA-K3 항응혈제를 함유하는 튜브에 수집하였다. 혈액 샘플을 대략 8000 rpm에서 6분 동안 2-8℃에서 원심 분리하였고, 결과 혈장을 분리하고, 라벨링하였고, -80℃에서 냉동 저장하였다. 혈장 샘플 분석을 LC-MS/MS에 의해 수행하였다. 분석 결과를 분석 내 변화(intra-assay variation)에 대한 품질 대조군 샘플을 사용하여 수행하였다.

[0539] 실시예 4에 대한 약물동력학 데이터를 표 2에 나타낸다. 라파티닙에 대한 경구 생체이용성(F)은 32% (마우스), 29% (래트), 또는 63% (개)이다.

표 2

종	경로, 용량 (mg/Kg)	Cmax	T1/2	CL	Vz	AUC0-t	AUC0-inf-ob s	F
		ng/mL	hr	L/hr	L	ng*hr/mL	ng*hr/mL	%
마우스	IV, 2	1515	0.59	0.39	0.33	5073	5083	
	PO, 10	2838	1.41			8830	9063	36
랫트	IV, 2	1567	19.9	0.92	7.92	2133	2183	
	PO, 10	1797	11.5			9702	9780	89.6
개	IV, 2	1147	2.46	1.34	1.44	1482	1488	
	PO, 10	2380	3.80			7637	7716	100

[0541] 실시예 33

[0542] Balb/c 누드 마우스에서 NCI-N87 이종이식에 대한 실시예 4의 항암효과

[0543] NCI-N87 세포를 ATCC로부터 구입하였고, RPMI1640 +10% FBS+1% P/S 항생물질 중에서 배양하였다. Balb/c 누드 마우스는 수컷, 6-8 주령이었고, 무게는 18 ± 2 g이었다. 세포를 누드 마우스에 0.1 ml PBS 중의 5.0×10^6 세포로 피하에 이식하였다. 종양 크기가 200 (150-200) mm³의 부피에 도달하였을 때, NCI-N87 세포로부터 유래된 종양-함유 누드 마우스를 4개의 군으로 무작위적으로 할당하였다(10 마우스/군). 모든 군을 경구, BID로 투여하였다. 한 군은 비히클, 한 군을 라파티닙(디토실레이트 1수화물의 형태로 75 mg/kg의 자유 염기), 및 나머지 2군은 실시예 4(각각 50, 100 mg/kg, p.o. Bid)로 투여하였다. 투여 기간을 4주 동안 지속하였다. 종양 부피를 1주일에 2회 측정하였고, 체중을 전체 연구를 통해 종양 부피를 측정하기 전에 즉시 측정하였다. 처리의 개시 후 제11일에, 100 mg/kg으로 실시예 4의 용량을 현탁하였고, 그룹의 용량을 75 mg/Kg의 감소된 용량에서 제15일에 다시 시작하였다. 종양 성장 억제율은 실시예 4 화합물의 50 mg/Kg 및 100/75 mg/Kg 투약 그룹에 대해 85% 및 88%인 한편, 75 mg/Kg에서 라파티닙에 대해 48% 종양 성장 억제율이었다(도 1 참조).

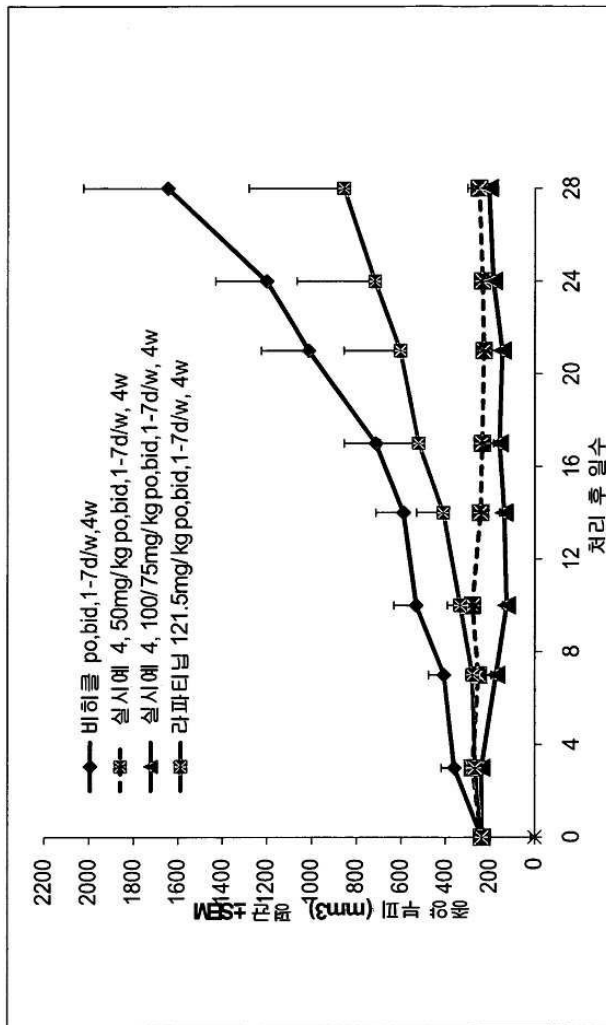
[0544] 누드 마우스 체중 변화를 도 2에 나타낸다. 실시예 4에 대해 제10일에 100 mg/Kg, po, bid 투여 그룹에서 상당한 체중감소(평균 16.9%)가 관찰되었다. 그러나 제14일에 75 mg/kg, po, bid에서 3일 동안 투여 현탁 및 투여 회수 후, 누드 마우스의 체중은 회복되었고, 그룹에 대해 정상으로 남았다.

[0545] 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원을 통해 모든 참고문헌은 그것 전체가 참고로써 여기에 포함된다.

[0546] 앞서 언급한 발명이 이해의 명확함의 목적을 위해 예시 및 실시예의 방법으로써 일부 상세하게 설명되지만, 특정 부수적 변화 및 변형이 실행될 것이라는 것은 당업자에게 명백하다. 따라서, 본 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.

도면

도면1



도면2

